

Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай

Ю.К. Тошина¹, Ю.В. Диникина^{1,2}, А.С. Егоров¹, А.Ю. Смирнова¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Юлия Константиновна Тошина yuliyatoshina@ya.ru

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей раннего возраста, при этом отличается наибольшей гетерогенностью клинического течения. Использование интенсивных мультимодальных программ противоопухолевого лечения позволяет увеличивать выживаемость пациентов, при этом все более актуальными становятся вопросы отдаленных эффектов противоопухолевой терапии. Одним из них является риск развития вторичных злокачественных опухолей (ВО). В статье представлено описание клинического случая развития Т-лимфобластной лимфомы у ребенка в возрасте 2 лет 5 месяцев, получавшего комбинированную противоопухолевую терапию по поводу НБ промежуточной группы риска в возрасте до 1 года. Мы изучили данные литературы по частоте ВО у детей после лечения НБ за период с 1948 по 2018 г. и провели анализ факторов риска.

Ключевые слова: дети, детская онкология, нейробластома, Т-клеточная лимфома, вторичные опухоли, противоопухолевая терапия

Для цитирования: Тошина Ю.К., Диникина Ю.В., Егоров А.С., Смирнова А.Ю., Белогурова М.Б. Вторичная Т-лимфобластная лимфома у ребенка после завершения противоопухолевой терапии по поводу нейробластомы: клинический случай. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(2):115–9.

Secondary T-cell lymphoblastic lymphoma in a child after anticancer therapy for neuroblastoma: clinical case

Yu. K. Toshina¹, Yu. V. Dinikina^{1,2}, A. S. Egorov¹, A. Yu. Smirnova¹, M. B. Belogurova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia;

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Neuroblastoma (NB) is the most common extra-cranial solid tumor in infants with the most heterogeneous clinical course to compare with other malignant diseases. Due to intensive multimodal anticancer treatment there are an increased number of survivors and issues related to long-term effects are becoming increasingly important. One of them is the risk of secondary malignant neoplasms. This article represents a clinical case of T-cell lymphoblastic leukemia in a child aged 2 years and 5 months who received combined antitumor therapy for NB with an intermediate risk group under the age of one year. We observed literature data to investigate the incidence of second malignant neoplasms in patients with NB for the period from 1948 to 2018 and analyzed risk factors.

Key words: children, pediatric oncology, neuroblastoma, T-cell lymphoma, secondary neoplasms, anticancer therapy

For citation: Toshina Yu. K., Dinikina Yu. V., Egorov A. S., Smirnova A. Yu., Belogurova M. B. Secondary T-cell lymphoblastic lymphoma in a child after anticancer therapy for neuroblastoma: clinical case. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(2):115–9.

Информация об авторах

Ю.К. Тошина: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: linikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.С. Егоров: к.м.н., врач-гематолог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: egorov.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2764-5904>

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

Yu. K. Toshina: Pediatric Oncologist, Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: yuliyatoshina@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9753-9536>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Associate Professor Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

A.S. Egorov: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: egorov.doc@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2764-5904>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

Ю.К. Тошина: разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи

Ю.В. Диникина: анализ научного материала, подготовка списка литературы, составление резюме

А.С. Егоров, А.Ю. Смирнова: сбор данных, подготовка списка литературы

М.Б. Белогурова: научное редактирование статьи

Authors' contributions

Yu.K. Toshina: design of the article, data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article

Yu.V. Dinikina: analysis of scientific material, preparation of a list of references, composing a resume

A.S. Egorov, A.Yu. Smirnova: data collection, preparation of a list of references

M.B. Belogurova: scientific edition of the article

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

На сегодняшний день эффективное лечение злокачественных новообразований у детей является не единственной задачей детских онкологов. С учетом достигнутого прогресса в лечении нейробластомы (НБ) вопросы отдаленных эффектов противоопухолевой терапии и качества жизни излеченных пациентов определяют необходимость выбора максимально эффективных, но при этом менее токсичных режимов лечения.

В многочисленных исследованиях было показано, что в популяции детей, излеченных от НБ, риск возникновения вторичных злокачественных опухолей (ВО) выше по сравнению с общей популяцией [1, 2]. В последние годы использование риск-адаптированной противоопухолевой терапии предопределяло возможность снижения частоты развития ВО за счет редукции интенсивности режимов лечения в группах благоприятного прогноза. Однако данные анализа литературы указывают на отсутствие достижения плато в частоте возникновения ВО у представленной когорты больных, более того складывается впечатление об увеличении частоты регистрируемых случаев, что обуславливает необходимость продолжения динамического наблюдения и более детального изучения факторов риска [3].

Клинический случай

Мальчик М., от первой беременности, первых родов. Роды срочные, оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов, масса тела при рождении — 2450 г, рост — 47 см. В родильном доме в возрасте 6 дней при скрининговом ультразвуковом исследовании (УЗИ) диагностировано новообразование брюшной полости. В целях уточне-

ния локализации патологического процесса выполнена компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости (ОБП), выявлено объемное образование верхнего полюса правой почки размерами $3 \times 3 \times 4$ см с неравномерным контрастированием. Госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для дообследования. При осмотре в верхних отделах живота справа пальпировалось плотноэластическое, безболезненное, умеренно смещаемое образование. По данным лабораторных исследований диагностирована анемия II степени, выявлено умеренное повышение нейронспецифической енолазы (NSE) и ферритина, уровни дериватов катехоламинов в моче (ванилилминдальная (ВМК) и гомованилиновая (ГВК) кислоты) были в пределах возрастной нормы. По результатам КТ ОБП (в возрасте 28 дней) диагностировано увеличение размеров новообразования до $43 \times 48 \times 54$ мм, прилежащее к правой доле печени, головке поджелудочной железы, верхнему полюсу правой почки (без признаков инвазивного роста), очаговые изменения в правой доле печени (S4a, S8) вторичного характера до 4 мм. По результатам сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (МЙБГ) получены данные за наличие МЙБГ-позитивного образования правого надпочечника и очаговых образований паренхимы печени.

Мальчику выполнено удаление образования правого надпочечника, диагностирована низкодифференцированная НБ с высоким индексом митоз-кариорексис. Молекулярно-генетическое исследование методом FISH показало отсутствие амплификации гена N-туса, делеции 1р.

С учетом полученных результатов поставлен диагноз: НБ правого надпочечника IVS стадии без молекулярно-генетических поломок. Согласно рекомендациям НБ-2004, пациент отнесен в группу динамического

наблюдения. В течение 1,5 мес размеры образования надпочечника, количество и размеры очаговых образований печени оставались без динамики.

При контрольном обследовании в возрасте 3 месяцев выявлено нарастание суточной экскреции метаболитов катехоламинов в моче (ВМК, ГВК) и уровня NSE. По результатам сцинтиграфии с МЙБГ отмечено увеличение количества очаговых МЙБГ-позитивных образований печени, а также выявлено очаговое МЙБГ-позитивное образование мягких тканей в верхней трети правого бедра. Выполнена биопсия вновь выявленного очага, подтвержден метастаз НБ.

С учетом прогрессирования заболевания в IV стадию была инициирована терапия согласно рекомендациям NB-2004 для промежуточной группы риска. Проведено 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ) в соответствии с рекомендациями протокола значимых отклонений не было, переносимость лечения была удовлетворительной. В качестве поддерживающей терапии проведено 9 курсов изотретиноином. По результатам контрольного обследования после завершения лечения констатирована полная ремиссия. Кумулятивные дозы этопозиды и доксорубицина составили 200 мг/м² и 48 мг/м² соответственно.

Через 7 мес после завершения поддерживающей терапии (в возрасте 2 лет 5 месяцев) в экстренном порядке с подозрением на пневмонию госпитализирован в стационар по месту жительства с жалобами на лихорадку, влажный кашель, рвоту. При поступлении имела место дыхательная недостаточность II степени. Выполнена КТ органов грудной клетки: диагностировано объемное образование верхнего этажа переднего средостения размерами 10 × 8 × 10 см, полный ателектаз левого легкого за счет сдавления структур корня левого легкого, двусторонний гидроторакс (0,4–0,5 л). Данных за периферическую лимфаденопатию не получено. УЗ-признаков поражения ОБП и малого таза не получено. Выполнена биопсия образования средостения и по данным гистологического и иммуногистохимического исследований поставлен диагноз: Т-лимфобластная лимфома. Для дальнейшего лечения ребенок переведен в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

По результатам проведенного дообследования подтвержден диагноз Т-лимфобластной лимфомы с поражением шейных, надключичных, подмышечных лимфатических узлов слева, левого легкого, плевры, средостения, печени (III стадия). Данных за рецидив НБ не получено.

ПХТ проведена согласно протоколу EuroLB2014 в полном объеме, достигнута полная ремиссия. Поддерживающая химиотерапия продолжена по месту жительства.

Из особенностей развития ребенка за период наблюдения следует отметить выраженное отставание психомоторного развития: не понимает обращенную речь, говорит звуками, внимание рассеяно, команды не выполняет, в контакт не вступает, со сверстниками не играет. По результатам осмотра врача-невролога нельзя исключить аутизм.

По данным таргетного высокопроизводительного секвенирования патогенных и вероятно патогенных вариантов генов наследственного рака не выявлено.

Обсуждение

По данным литературы, ВО после лечения НБ встречаются с частотой около 1 % среди общего числа выживших пациентов [3, 4]. При этом с увеличением времени наблюдения частота случаев ВО возрастает как в группах терапии высокого, так и низкого риска [3–6]. А. Martin et al. указывают на крайне высокую частоту ВО для пациентов высокой группы риска, которая с периодом наблюдения более 10 лет составила 34,2 % [7].

Результаты проведенного анализа литературных данных за период с 1948 по 2011 г. по случаям развития ВО с акцентом на частоту случаев лейкоз/лимфома у детей с НБ приведены в таблице.

По данным самого крупного исследования М.А. Applebaum et al. с включением 5987 пациентов, средний возраст больных с развитием ВО после терапии НБ (были включены все группы риска) составил 6,7 года с интервалом от 9 месяцев до 23,6 года, а средняя длительность наблюдения до развития вторичного новообразования составила 41 мес (интервал от 1 до 223 мес) [4]. При этом авторы отмечают значимую разницу в частоте регистрируемых случаев ВО в зависимости от времени проведения противоопухолевой терапии по поводу НБ (до 2006 г.) [4]. В соответствии с проведенным анализом литературных данных к факторам риска ВО относят использование лучевой терапии, высокодозной химиотерапии, радиотерапии ¹³¹I-МЙБГ [3, 4, 7]. Тем не менее достоверно оценить вклад каждого из перечисленных факторов ввиду малочисленности изучаемой когорты больных не представляется возможным [3, 4, 6–11]. В публикациях некоторых исследователей обсуждается значение использования ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих агентов [10, 12]. В частности, при достижении кумулятивной дозы этопозиды > 5000 мг/м² вероятность риска развития вторичного острого миелобластного лейкоза составляет < 1 % [12]. По данным других авторов, вероятность его развития у пациентов с солидными опухолями выше, если доза эпиподфиллотоксинов была от 1200 до 6000 мг/м² или доза антрациклинов превышала 170 мг/м² [13]. Наиболее частым видом ВО после лечения НБ является лейкоз/лимфома [1], но также описаны случаи развития мягкотканых сарком, карцином, опухолей центральной нервной системы, нефробластом, гепатобластом, остеогенных сарком [2, 3, 6].

Интересным фактом является развитие ВО и у детей с НБ, получавших противоопухолевую терапию для низкой и промежуточной групп риска, а также отнесенных в группу наблюдения, что определяет наличие иных факторов риска, в том числе генетическую предрасположенность. Путем геномного секвенирования у ряда пациентов диагности-

ВО у детей, перенесших противоопухолевую терапию по поводу НБ
Secondary tumors in children undergoing antitumor therapy for NB

Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Группа риска Risk group	МЙБГ- терапия MIBG- therapy	Лучевая терапия Radiation therapy	Медиана времени до развития ВО, мес Median time to the de- velopment of secondary tumors, month	Период наблюдения Period observations	Количество ВО Number of secondary tumors	Число случаев «лейкоз/ лимфома» Number of cases of "leukemia/ lymphoma"
M.A. Applebaum et al. [4]	5987	Все All	Нет данных No data	Нет данных No data	41	1990–2010	43	8
M.A. Applebaum et al. [3]	2801	Все All	Нет Not	41,6 %	139	1973–2006	34	6
S.M. Federico et al. [1]	646	Все All	Нет Not	47 %	128	1961–2005	21	4
A. Garaventa et al. [8]	119	Высокий High	Да Yes	0	12,5	1984–2001	5	2
K.E. Huibregtse et al. [9]	644	Высокий High	Да Yes	0	68,5	1984–2014	19	11
B.H. Kushner et al. [6]	184	Высокий High	Нет Not	87,5 %	17	1990–2006	8	7
C. Laverdière et al. [2]	954	Все All	Нет Not	Нет данных No data	60	1970–1986	13	2
A. Martin et al. [7]	87	Высокий High	Нет Not	100 %	72	1991–2011	10	6
C. Rubino et al. [5]	544	Все All	Нет Not	92 %	234	1948–1986	12	1

рованы различные изменения в генах, участвующих в репарации ДНК, например ДНК XRCC3 (rs861539) и MSH2 (rs17036651), которые были идентифицированы как потенциально предрасполагающие к развитию ВО [4, 14]. Статистической достоверности ни для одного из определяемых генов выявлено не было, что говорит о необходимости продолжения исследований в больших когортах пациентов [4, 14].

Заключение

В соответствии с имеющимися данными случаи развития ВО являются достаточно редким осложнением первичного противоопухолевого лечения, которые тем не менее регистрируются во всех группах риска вне зависимости от объема проводимой терапии. Нельзя исключить вклад генетически детер-

минированных факторов, что требует продолжения исследований в данной области.

В представленном нами клиническом случае следует отметить очень ранние сроки возникновения Т-лимфообластной лимфомы после завершения химиотерапии по поводу НБ (7 мес) и отсутствие облигатных факторов риска, обсуждаемых в литературе. Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют достоверно высказаться о генезе повторного случая злокачественной опухоли у пациента.

Наше наблюдение подчеркивает необходимость проведения длительного наблюдения за излеченными пациентами с НБ с проспективной регистрацией случаев возникновения вторичных злокачественных новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Federico S.M., Allewelt H.B., Spunt S.L., Hudson M.M., Wu J., Billups C.A., Jenkins J., Santana V.M., Furman W.L., McGregor L.M. Subsequent malignant neoplasms in pediatric patients initially diagnosed with neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015;37(1):e6–12. doi: 10.1097/mpb.0000000000000148.
2. Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J.G., Stovall M., Diller L.R., Cheung N.K., Wolden S., Robison L.L., Sklar C.A. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(16):1131–40. doi: 10.1093/jnci/djp230.
3. Applebaum M.A., Henderson T.O., Lee S.M., Pinto N., Volchenboum S.L., Cohn S.L. Second malignancies in patients with neuroblastoma: the effects of risk-based therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(1):128–33. doi: 10.1002/pbc.25249.
4. Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., Londone W.B., Pinto N., Volchenboum S.L., Park J.R., Naranjo A., Hero B., Pearson A.D., Stranger B.E., Cohn S.L., Diskin S.J. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2017;72:177–85. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.022.
5. Rubino C., Adjadj E., Gurierin S., Guibout C., Shamsadin A., Dondon M.-G., Valteau-Couanet D., Hartmann O., Hawkins M., de Vathaire F. Long-term risk of second malignant neoplasm after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003;107:791–6. doi: 10.1002/ijc.11455.
6. Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.X., Yataghena K., Jhanwar S.C., Cheung N.K. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:17–22. doi: 10.1002/pbc.21931.
7. Martin A., Schneiderman J., Helenowski I.B., Morgan E., Dilley K., Danner-Koptik K., Hatahet M., Shimada H., Cohn S.L., Kletzel M., Hijiya N. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(8):1350–6. doi: 10.1002/pbc.25033.
8. Garaventa A., Gambini C., Villavecchia G., Cataldo A., Bertolazzi L., Pizzitola M.R., de Bernardi B., Haupt R. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2002;97(5):1332–8. doi: 10.1002/cncr.11167.
9. Huibregtse K.E., Kieuhoa T.V., Du Bois S.G., Fetzko S., Neuhaus J., Batra V., Maris J.M., Weiss B., Marachelian A., Yanik G.A., Matthay K.K. Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Cancer* 2016;66:144–52. doi: 10.1016/j.ejca.2016.07.017.
10. Moroz M., Machin D., Faldum A., Hero B., Iehara T., Mosseri V., Ladenstein R., de Bernardi B., Rubie H., Berthold F., Matthay K.K., Monclair T., Ambros P.F., Pearso A.D.J., Cohn S.L., London W.B. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2011;47(4):561–71. doi:10.1016/j.ejca.2010.10.022.
11. Sandoval C., Pui C.H., Bowman L.C., Heaton D., Raimondi S.C., Behm F.G., Head D.R. Secondary acute myeloid leukemia in children previously treated with alkylating agents, intercalating topoisomerase II inhibitors, and irradiation. *J Clin Oncol* 1993;11(6):1039–45. doi: 10.1200/JCO.1993.11.6.1039.
12. Kushner B.H., Cheung N.K., Kramer K., Heller G., Jhanwar S.C. Neuroblastoma and treatment-related myelodysplasia/leukemia: the Memorial Sloan-Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2016;34(12):3880–9. doi: 10.1200/jco.2016.34.12.3880.
13. 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* 2016;115(1):23–35. doi: 10.1002/cncr.23988.
14. Barr E., Applebaum M. Genetic predisposition to neuroblastoma. *Children* 2018;5(9):119. doi:10.3390/children5090119.

Статья поступила в редакцию: 11.11.2019. Принята в печать: 06.02.2020.

Article was received by the editorial staff: 11. 11.2019. Accepted for publication: 06.02.2020.