

УДК: 616-006.44-001.28/.29-053.2]-02:615.277.3+615.849.1

## К ПРОБЛЕМЕ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА И ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

О.И. Щербенко, Р.А. Пархоменко

*Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ,  
лаборатория детской рентгенорадиологии  
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: Sherbenko@mail.ru*

Проведен анализ 26 случаев вторых злокачественных опухолей у детей и подростков, получавших комплексное лечение по поводу лимфомы Ходжкина и острого лимфобластного лейкоза. Во всех случаях опухоли развились в зоне бывшего радиационного воздействия или по краю ее. Интервал между первичным лечением и развитием второй опухоли составил от 3 до 29 лет, дозы лучевой терапии – от 12 до 45 Гр. Только у 5 больных лечение второй опухоли было успешным, остальные умерли от ее прогрессирования. Риск развития второй опухоли должен учитываться при планировании комплексного лечения больных гемобластозами и в случаях благоприятного прогноза (достижение полной ремиссии в результате индукционной химиотерапии, наличие других признаков благоприятного прогноза) целесообразно воздерживаться от проведения лучевой терапии как наиболее канцерогенного фактора в лечебном комплексе.

Ключевые слова: лучевая терапия, лимфома Ходжкина, острый лимфобластный лейкоз, радиационный канцерогенез.

TO THE PROBLEM OF RADIATION-INDUCED CARCINOGENESIS AFTER TREATMENT OF HODGKIN'S LYMPHOMA  
AND ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

O.I. Scherbenko, R.A. Parkhomenko

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow  
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: Sherbenko@mail.ru*

Twenty-six cases with secondary malignant tumors in children and adolescents receiving treatment for Hodgkin's lymphoma and acute lymphoblastic leukemia were analyzed. In all cases the lesion had developed in an area of previous radiation treatment. The interval between the primary treatment and secondary cancer development was from 3 to 29 years. The radiation therapy dose was from 12 to 45 Gy. Treatment of secondary cancer was successful only in 5 patients, the remaining patients died of disease progression. The risk of developing secondary cancer should be considered when planning treatment for patients with hemoblastosis. In cases with favorable prognosis (complete remission after induction chemotherapy and other signs of favorable prognosis) it is advisable to withhold radiation therapy as the most important risk factor for cancer.

Key words: radiation therapy, Hodgkin's lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, radiation-induced carcinogenesis.

Лучевая терапия продолжает играть важную роль в комплексе лечебных средств, применяемых у детей и подростков, больных злокачественными опухолями. При многих новообразованиях результаты разработанных протоколов продемонстрировали улучшение ближайших и отдаленных результатов лечения при включении лучевой терапии. Выполнение этих рекомендаций является необходимым для лечащего врача с юридической точки зрения. Однако накопленный за последние десятилетия опыт показал другую сторону применения лучевой терапии: повышение местной

безрецидивной выживаемости может быть получено ценой развития отдаленных осложнений, ухудшающих качество жизни и даже представляющих непосредственную угрозу для нее [1, 3–9, 11–14, 18–20].

Располагая опытом использования лучевой терапии (ЛТ) у более чем 3000 детей и подростков, мы можем констатировать, что наряду с такими непосредственно не угрожающими жизни, но ухудшающими ее качество осложнениями, как нарушение роста костей скелета и атрофия мягких тканей, нарушение структуры и функции

щитовидной железы, снижение интеллектуальных возможностей за счет пострадиационной энцефалопатии после облучения головного мозга, развития радиационной катаракты и хронических воспалительных изменений в органах мочевого выделения и пищеварения, пневмосклерозов и кардиопатий, мы наблюдаем в отдаленные сроки и более грозные осложнения – прежде всего, это индуцированные злокачественные опухоли. Чаще всего такие осложнения встречаются у больных, получавших лечение по поводу гемобластозов – лимфомы Ходжкина (ЛХ) и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ). Это можно объяснить как их преобладанием в общей структуре онкологических заболеваний у детей и подростков, так и достижением в последние десятилетия существенного прогресса в лечении данных форм опухолей. Стойкие ремиссии после использования современных программ терапии ЛХ и ОЛЛ достигаются в 70–90 %, большая продолжительность жизни излеченных детей и подростков способствует реализации канцерогенного эффекта ионизирующей радиации.

**Целью исследования** явился анализ наблюдавшихся случаев развития индуцированных опухолей у больных, леченных по поводу ЛХ и ОЛЛ.

**Материал и методы**

За последние 20 лет наблюдали 26 больных, у которых после химиолучевого лечения в детском или подростковом возрасте в зоне облучения разви-

лись вторые опухоли (таблица). Из них 19 пациентов получали лечение по поводу ЛХ, 7 больных – по поводу ОЛЛ. Всем больным на первом этапе проводилась индукционная полихимиотерапия. При ЛХ использовались как монотонные схемы химиотерапии, включавшие циклофосфан, винкалакалоиды, натулан и преднизолон, так и альтернирующие схемы, предложенные немецкими исследователями (DAL-HD 90-95-98), включавшие антрациклиновые антибиотики (адриамицин или доксорубин), винкристин, этопозид, преднизолон. Количество схем химиотерапии при ЛХ определялось стадией и гистологической формой опухоли. Дозы лучевой терапии на лимфатические коллекторы у больных ЛХ, получавших индукционное лечение монотонными схемами, составляли 35–45 Гр, при использовании программ DAL – 25–35 Гр. Больные ОЛЛ получали индукционную химиотерапию по различным модификациям программы ВФМ, облучение головного мозга проводилось для профилактики нейролейкоза в суммарных дозах 12–18 Гр.

**Результаты и обсуждение**

У всех больных к началу лучевой терапии после индукционной химиотерапии констатировалось достижение полной или практически полной ремиссии основного заболевания. У больных ЛХ сроки выявления второй опухоли колебались от 3 до 29 лет, у больных ОЛЛ – от 3 до 8 лет (таблица). Широким был и диапазон использованных доз об-

Таблица

**Вторые опухоли после лечения лимфомы Ходжкина и острого лимфобластного лейкоза**

Первая опухоль	Гистологическая структура второй опухоли	Число больных	Интервал между ЛТ и второй опухолью, лет	Диапазон суммарных доз ЛТ в зоне второй опухоли, Гр
Лимфома Ходжкина	Папиллярный рак щитовидной железы	4	От 5 до 15	От 30 до 44
	Саркома мягких тканей	3	5–6	От 25 до 40
	Острый лейкоз	3	3–11	Все группы лимфоузлов, СОД 35–45 Гр
	Рак желудка	2	12 и 14	36–40
	Рак молочной железы	2	25 и 29	40
	Базалиома кожи	2	20 и 22	36 и 45
	Мезотелиома плевры	1	20	44
	Гипернефрома	1	16	43
Острый лимфобластный лейкоз	Менингиома спинного мозга	1	17	36
	Глиобластома	6	3–8	12–18
	Медуллобластома	1	4	12
	Всего	26	3–29	12–45

лучения – от 12 – 18 Гр после облучения головного мозга у больных ОЛЛ до 35–45 Гр после облучения лимфатических коллекторов у больных ЛХ.

Наблюдавшиеся 19 случаев второй опухоли у больных ЛХ выявлены в когорте из 297 больных с данной патологией, находившихся под наблюдением детского отделения РНЦРР более 3 лет, что составило 6,4 % по отношению ко всей группе. К сожалению, мы не можем судить о частоте развития опухолей мозга у больных ОЛЛ, поскольку традиционно больные ОЛЛ наблюдаются у гематологов и проследить судьбу всех облучавшихся в этой группе не представилось возможным.

Заключение об этиологической связи между предшествовавшим облучением и развитием второй опухоли делалось на основании того, что все опухоли выявлены непосредственно в зонах радиационного воздействия или рядом с ними. Конечно, нельзя исключить и наличие определенной генетической предрасположенности к развитию второй опухоли, и вклад в ее патогенез проводившейся химиотерапии, однако данные литературы [9] свидетельствуют о наличии значимых различий в частоте возникновения вторых опухолей у больных, получавших и не получавших ЛТ.

Исходы второй опухоли зависели от ее локализации и гистотипа. Если больные раком щитовидной железы были введены в состояние стойкой ремиссии при помощи операции и последующей терапии радиоактивным йодом, больные базалиомой излечены хирургическим методом, то пациенты с индуцированным лейкозом, опухолями мозга, раком желудка и молочной железы умерли в сроки от 1 года до 5 лет от прогрессирования индуцированной опухоли. Также умерли все больные с индуцированными опухолями головного мозга. Срок их жизни не превысил двух лет с момента выявления второй опухоли.

Представленные случаи демонстрируют способность лучевой терапии индуцировать развитие новой злокачественной опухоли. Можно предположить, что вероятность развития второй и последующих опухолей будет возрастать по мере увеличения продолжительности жизни больных. Это наглядно показано в работе [12], авторы которой определили кумулятивный риск заболеть второй опухолью через 30 лет после лечения рака в детском возрасте в 20,5 % и третьей опухолью – в 7,9 %.

Поскольку практически у всех наблюдавшихся больных в результате индукционной химиотерапии первичной опухоли была достигнута клиническая ремиссия, представляется правомочным ставить вопрос об обоснованности использования у них консолидирующей лучевой терапии. Современные программы лечения ЛХ предусматривают использование консолидирующей ЛТ у всех больных, а при ОЛЛ – в группах среднего и высокого риска. В то же время последние данные о наличии в опухолях радио- и химиорезистентных стволовых клеток, являющихся источником рецидивов [2, 10, 15, 16], заставляют усомниться в целесообразности выполнения полного объема «протокольного» лечения у всех больных без учета первичного ответа опухоли на индукционное лечение. Представляется, что в ряде случаев, при наличии благоприятных прогностических признаков и достижении в результате индукционной химиотерапии полной регрессии всех проявлений опухоли, подтвержденной современными методами исследования (МРТ, ПЭТ, МСКТ), оправдано исключение из лечебного протокола радиационного компонента, как потенциально опасного в плане канцерогенеза. Тем более, что «спасающая» терапия при рецидивах ЛХ и ОЛЛ доказала свою эффективность [17].

#### **Заключение**

Риск радиационного канцерогенеза в отдаленные сроки является реальным для больных, излеченных от ЛХ и ОЛЛ, что должно учитываться при планировании радиотерапевтического этапа. Развитие второй опухоли наблюдалось после использования широкого диапазона доз (от 12 до 45 Гр) и сроков после лечения (от 3 до 29 лет). С учетом риска канцерогенеза определение показаний к проведению консолидирующей лучевой терапии при ЛХ и ОЛЛ должно базироваться не только на рекомендациях утвержденных протоколов, но и на учете всех факторов, в том числе и ответа на индукционную химиотерапию, результатов детальной оценки ее эффекта при помощи современных методик диагностики. Дети и подростки, получавшие лучевую терапию, подлежат пожизненному наблюдению с особым вниманием к облучавшимся зонам.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Agha A., Sherlock M., Brennan S. *et al.* Hypothalamic-Pituitary Dysfunction after irradiation of nonpituitary brain tumors in adults // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.* 2005. Vol. 90 (12). P. 6355.

2. Alison M.R., Lin W.R., Lim S.M. et al. Cancer stem cells: in the line of fire // *Cancer Treat. Rev.* 2012. Vol. 38 (6). P. 589–598.
3. Asai A., Kawamoto K. Radiation-induced brain injury // *Brain Nerve.* 2008. Vol. 6 (2). P. 123–129.
4. Armstrong G.T., Robison L.L., Liu W. et al. Occurrence of Multiple Subsequent Neoplasms in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study // *Eur. J. Cancer.* 2003. Vol. 39 (16). P. 2379–2386.
5. Armstrong G.T., Stovall M., Robison L.L. Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study // *Radiat. Res.* 2010. Vol. 174 (6). P. 840–850.
6. Armstrong G.T., Yasui Y., Huang S. et al. Long-term outcomes among survivors of childhood central nervous system malignancies in the childhood cancer survivor study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101 (13). P. 946–958.
7. Anderson N.E. Late complications in childhood central nervous system tumor survivors // *Curr. Opin. Neurol.* 2003. Vol. 16 (6). P. 677–683.
8. Asai A., Matsutani M., Matsuda T. et al. Radiation-induced brain atrophy // *Gan No Rinsho.* 1989. Vol. 35 (11). P. 1325–1329.
9. Barbaro P.M., Johnston K., Dalla-Pozza L. et al. Reduced incidence of second solid tumors in survivors of childhood Hodgkin's lymphoma treated without radiation therapy // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22 (12). P. 2569–2574.
10. Brunner T.B., Kunz-Schughart L.A., Grosse-Gehling P. et al. Cancer stem cells as a predictive factor in radiotherapy // *Semin. Radiat. Oncol.* 2012. Vol. 22 (2). P. 151–174.
11. Castellino S.M., Geiger A.M., Mertens A.C. et al. Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study // *Blood.* 2011. Vol. 117 (6). P. 1806–1816.
12. Friedman D.L., Whitton J., Leisenring W. et al. Subsequent neoplasms in 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study // *J. Natl. Cancer Inst.* 2010. Vol. 102 (14). P. 1083–1095.
13. Henderson T.O., Oeffinger K.C., Whitton J. et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study // *Ann. Intern. Med.* 2012. Vol. 156 (11). P. 757–766.
14. Galloway T.J., Indelicato D.J., Amdur R.J. et al. Second tumors in pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system // *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 35 (3). P. 279–283.
15. Grotenhuis B.A., Wijnhoven B.P., van Lanschot J.J. Cancer stem cells and their potential implications for the treatment of solid tumors // *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106 (2). P. 209–215.
16. Koch U., Krause M., Baumann M. Cancer stem cells at the crossroads of current cancer therapy failures—radiation oncology perspective // *Semin. Cancer Biol.* 2010. Vol. 20 (2). P. 116–124.
17. Metzger M.L., Weinstein H.J., Hudson M.M. et al. Association between radiotherapy vs no radiotherapy based on early response to VAMP chemotherapy and survival among children with favorable-risk Hodgkin lymphoma // *JAMA.* 2012. Vol. 307 (24). P. 2609–2616.
18. O'Brien M.M., Donaldson S.S., Balise R.R. et al. Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (7). P. 1232–1239.
19. Sun W.F., Cheng F.W., Lee V. et al. Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors in a tertiary pediatric oncology centre in Hong Kong, China // *Chin. Med. J. (Engl.)* 2011. Vol. 124 (22). P. 3686–3692.
20. Travis L.B., Ng A.K., Allan J.M. et al. Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy // *J. Natl. Cancer Inst.* 2012. Vol. 104 (5). P. 357–370.

Поступила 27.02.13