

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13](#)

Текущий раздел: **Обзоры**

Вторые опухоли у лиц, подвергавшихся противоопухолевой терапии в детском возрасте. Статистика, этиология, пути профилактики.

Щербенко О.И.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/sherbenko_v13.htm

Статья опубликована 30 октября 2013 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ

Щербенко Олег Ильич – д.м.н., профессор, отделение детской рентгенорадиологии ФГБУ «РНЦРР», тел. раб.+7(499)128-0501, Sherbenko@mail.ru

Резюме

Проведен анализ литературы, посвященной отдаленным последствиям противоопухолевого лечения у детей и подростков. Констатируется, что в отдаленные сроки после излечения первичной опухоли основными проблемами становятся вторые опухоли и сердечно-сосудистая патология. Основным фактором индукции вторых опухолей является лучевая терапия. Вероятность развития последствий терапии находится в прямой корреляции с величиной дозы облучения и временем, прошедшим после лечения. Результаты анализа свидетельствуют о целесообразности пересмотра показаний к проведению консолидирующей лучевой терапии, с отказом от нее в случаях благоприятного прогноза и полной регрессии опухоли в результате операции или химиотерапии. При наличии необходимости в лучевой терапии лечение должно проводиться в максимально щадящем режиме с применением стереотаксических методик, современной радиотерапевтической аппаратуры и в минимально возможных дозах. Больные, получавшие противоопухолевую терапию в юном возрасте, должны находиться пожизненно под диспансерным наблюдением онкологов с особым вниманием к зонам, подвергавшимся облучению.

Ключевые слова: *опухоли у детей, отдаленные последствия, лучевая терапия, радиационный канцерогенез.*

Second tumors in patients after cancer therapy in childhood. Statistics, etiology, ways of prevention.

Shcherbenko O.I., Doctor of Medical Sciences, Professor, Sherbenko@mail.ru

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR)
of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation.
Moscow, 117997, Profsovnaya st. 86

Summary

The analysis of the literature is devoted to the late consequences of antineoplastic treatment in children and adolescents. In the late periods after the treatment of primary tumors the main problems are the second tumors and cardiovascular diseases. The main factor of the induction of secondary tumors is radiotherapy. The likelihood and severity of the late effects of therapy are in direct correlation with the radiation dose and the time elapsed after the treatment. Results of the analysis indicate the advisability of revising the indications for consolidation radiotherapy with the refraining from it in the cases of a favorable prognosis and complete tumor regression as a result of surgery or chemotherapy. In those cases when radiation therapy is indicated the modern techniques and equipment should be used with the lowest possible doses of irradiation. Patients treated with anti-tumor therapy at a young age should be under life-long medical supervision by oncologists with special attention to areas exposed to radiation.

Keywords: tumors in children, long-term effects, radiotherapy, radiation carcinogenesis.

Оглавление:

Введение

Изложение основного материала

Заключение

Список литературы

Введение

В последние тридцать лет в детской онкологии достигнуты значительные успехи. Усовершенствовалась техника хирургических вмешательств, разработаны новые, более эффективные химиопрепараты, в том числе и «таргетные», существенно улучшились технические средства и методики лучевой терапии, позволяющие осуществлять более прецизионное облучение опухолей. В результате этих усилий удается при таких формах новообразований как острый лимфобластный лейкоз, лимфома Ходжкина, нефробластома и некоторых других, достичь пятилетних ремиссий у 80% заболевших детей (Valdivieso et al., 2012), а около 70% переживают 10-летний срок после лечения (Armstrong et al., 2010). В такой ситуации на первый план выступают проблемы отдаленных последствий противоопухолевой терапии, которая в современном варианте неизбежно действует

повреждающим образом не только на опухоль, но и на здоровые органы и ткани, вызывая нарушения их структуры и функции и способствуя развитию процессов канцерогенеза. Накопленный опыт показывает, что после комплексного лечения опухолей у детей и подростков индуцированные цитотоксической терапией опухоли и сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частыми проблемами, ухудшающими качество жизни и даже приводящими к фатальным исходам (Li et al., 1975; Armstrong et al., 2009; Olsen et al., 1994, 2009; Reulen et al., 2010, 2011; Travis et al., 2012; Welte et al., 2010). Если в первые годы после лечения опухолей у детей основными причинами летальности является прогрессирование первичной опухоли, то в более поздние сроки – вторые опухоли и другие осложнения противоопухолевой терапии (Garwicz et al., 2012).

Целью настоящего обзора явился анализ доступной литературы, посвященной выяснению частоты и причин реализации канцерогенного эффекта противоопухолевой терапии, проводившейся в детском и подростковом возрасте.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Изложение основного материала

Значительная часть публикаций посвящена целенаправленному изучению канцерогенных последствий химиолучевого лечения наиболее прогностически благоприятной опухоли – лимфомы Ходжкина (ЛХ). В работе (Barbaro et al., 2011) проведен анализ наблюдений за 142 детьми, получавшими лечение по поводу ЛХ в 1960-1969 гг. Из них 63 получали лучевую терапию (ЛТ) и 79 не получали. В процессе наблюдения у 14 выявлены вторые опухоли, в том числе у 12, получавших ЛТ, и у 2-х детей, не получавших. Кумулятивный показатель развития второй опухоли составил в первой группе 24,7% и во второй - 5,7%. Эти данные позволяют составить мнение о ЛТ как об основном канцерогенном агенте для больных ЛХ в отдаленные сроки после лечения.

Канцерогенность лучевой терапии при лечении ЛХ показана и в работе (Omer et al., 2012), в которой сравнивалась частота развития вторых опухолей у 198 больных, получавших только лучевую терапию, и у 206 больных, подвергшихся комплексному лечению. Отмечено, что риск заболевания вторыми опухолями, за исключением опухолей системы гемпоэза, был достоверно выше в первой группе, в которой дозы облучения были большими. Гемобластозы чаще наблюдались у больных, получавших при комплексном лечении алкилирующие препараты.

Чаше всего у детей, ранее леченных по поводу ЛХ, вторые локализации солидных опухолей наблюдаются в щитовидной и молочных железах, которые, как правило, попадают в зону прямого или рассеянного излучения. Достаточно часто встречаются

также лейкозы и саркомы (Wilson et al., 2010; Sun et al., 2011). Так, по данным (O'Brien et al., 2010) из 110 больных ЛХ при медиане срока наблюдения 20,6 года у 18 человек выявлены одна или несколько вторых опухолей. У 6 развился рак молочной железы, у 5 рак щитовидной железы и по 4 больных имели острый лейкоз и саркому. Абсолютный показатель заболеваемости составил 93,7 случая на 10 000 человеко-лет. Все случаи лейкоза были фатальными, среди заболевших солидными опухолями пятилетний срок пережило 85% пациентов. При этом прогноз у больных со второй локализацией опухоли хуже, чем у первичных больных с такой же нозологической формой новообразования. Так, показано, что для женщин, получавших в детском возрасте терапию по поводу ЛХ, и заболевших раком молочной железы, риск смерти от прогрессирования второй опухоли был в 7 раз выше, чем у первично заболевших этим видом рака (Milano et al., 2010).

Риск развития второй опухоли возрастал с увеличением срока наблюдения. Так, в работе (Sankila et al., 1996), в которой был прослежен 1641 больной ЛХ после лечения в 1940-1950 гг., показано, что кумулятивный риск заболевания второй опухолью в течение первых 10 лет составил 1,9%, в течение 20 лет - 6,9% и в течение 30 лет - 18%. Чаще всего это был рак щитовидной железы, на втором месте опухоли системы гемопоеза и на третьем - рак молочной железы.

Близкие данные получены и авторами работы (Olsen et al., 2009), которые на основании наблюдений за 47 697 детьми и подростками, леченных по поводу опухолей в 1943-2005 гг., установили, что число заболевших вторыми опухолями возрастало с 1 случая на 1000 человеко-лет в первые годы до 6 случаев к возрасту 60 лет. Они же отметили, что для больных, леченных до эры использования химиопрепаратов, кумулятивный риск заболевания второй опухолью возрастал до 48%.

Авторы публикации (Castellino et al., 2011) изучили заболеваемость и летальность среди 2742 больных ЛХ, лечившихся в 1970-1986 гг. Из расчета на 10 000 человеко-лет показатель смертности составил 38,3, в том числе от вторых опухолей - 23,9 и от болезней сердечно-сосудистой системы - 13,1. Риск смерти возрастал с увеличением дозы лучевой терапии и объемов облучения. Относительный риск при облучении зон выше диафрагмы составил 3,8, а при облучении лимфатических коллекторов выше и ниже диафрагмы – 7,8. Наиболее значительный рост летальности наблюдался через 20 лет после лечения ЛХ.

В работе (Lorenzo et al., 2009) показано, что риск развития второй опухоли у пациентов, леченных по поводу ЛХ коррелирует с выраженностью индуцированных структурных изменений в молекуле ДНК.

Риск развития второй опухоли у детей, леченных разными методами по поводу различных злокачественных опухолей, оценен в работе (Friedman et al., 2010). Авторы

проследили судьбу 14 359 детей, получавших противоопухолевую терапию в 1970-1986 гг. У 1402 из них в процессе наблюдения выявлено 2703 случая метакронных злокачественных опухолей. Через 30 лет после лечения кумулятивный показатель риска заболевания второй опухолью составил 20,5% и третьей опухолью - 7,9%. Авторы отметили, что риск развития второй опухоли был выше для женщин и для пациентов, получавших лучевую терапию. Схожие данные приведены и в работе (Gregory et al., 2003), согласно которой через 20 лет после лечения кумулятивный показатель развития второй опухоли составил 41,3% для получавших ЛТ и 25,7% - для не получавших.

Имеются работы, посвященные анализу частоты развития отдельных видов вторых опухолей. В работе (Omer et al., 2012) на основании наблюдений за когортой детей, получавших противоопухолевое лечение, установлено, что при облучении в дозе более 15 Гр увеличивается риск развития злокачественной меланомы в зоне облучения, причем наиболее высоким был риск у больных, лечившихся по поводу опухолей гонад.

Облучение брюшной полости увеличивало риск развития рака органов желудочно-кишечного тракта (Tukenova et al., 2012). Если при суммарной дозе от 10 до 29 Гр относительный риск такой патологии составлял 5,9, то при дозе более 30 Гр – 9,6. Авторы работы (Henderson et al., 2012) на 14 338 детей и подростков, леченных по поводу различных опухолей и наблюдаемых в течение от 5 до 33 лет, выявили 45 случаев рака органов желудочно-кишечного тракта, что в 4,6 раза выше, чем в популяции прочего населения. Для лиц, получавших облучение живота, риск заболевания этой патологией составил 11,2.

Одной из частых форм вторых опухолей у данной популяции больных являются опухоли системы гемопоэза. Так, в работе (Rihani et al., 2010) из 34 867 детей, получавших противоопухолевую терапию, у 111 в последующем выявлена злокачественная опухоль системы гемопоэза. В 47% случаев это был острый миелоидный лейкоз, исход которого всегда был фатальным. Лучше был прогноз при вторичной лимфоме Ходжкина. Авторы отметили учащение случаев лейкозов и лимфом среди лечившихся в 1986-2005 гг.

После облучения головы и шеи у больных неходжкинскими лимфомами авторы работы (Reulen et al. 2010) наблюдали 16 случаев радиационно индуцированной саркомы костей черепа. Другие авторы (Toda et al., 2009) выявили 4 случая развития плоскоклеточного рака слизистой рта и языка после лучевой терапии неходжкинской лимфомы головы и шеи.

Облучение головного мозга, согласно данным ряда публикаций, со значительной частотой приводит к развитию вторых опухолей в этой зоне. Чаще всего - это менигиомы и злокачественные глиомы (Galloway et al., 2012; Norberg et.al., 2010; Robinson 2011;

Taylor et al., 2009). По данным авторов работы (Taylor et al., 2010), риск развития менигиомы четко зависел от дозы облучения: при дозе менее 10 Гр он был двукратным, а при дозе более 45 Гр - 47-кратным. Риск развития злокачественной глиомы при дозе более 40 Гр был четырехкратным.

Прямая связь риска развития второй опухоли с величиной суммарной дозы выявлена авторами многих исследований. Так, в работе (Svahn-Tapper et al., 2006) в исследовании «случай-контроль» показано, что при суммарной дозе 1 Гр относительный риск заболевания второй опухолью составлял 1,8, а при дозе более 30 Гр – 18,3. Примерно такие же данные приведены в работе (Tukenova et al., 2011).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Заключение

Контингент больных, которым в детском возрасте с эффектом проводилась противоопухолевая терапия, во всем мире постоянно возрастает и их число измеряется уже миллионами. Задача обеспечения им достойного качества жизни и профилактики осложнений терапии, как на этапе лечения, так и в последующие годы на протяжении всей жизни, стала вполне актуальной. Приведенные в настоящем обзоре данные, даже с учетом возможной генетической предрасположенности данных субъектов к опухолевому росту, неопровержимо свидетельствуют о ведущей роли лучевой терапии в возникновении вторых опухолей у больных, получавших такое лечение. Здесь надо отметить, что ЛТ у детей не только канцерогенна, но и вызывает гипотиреоз, нарушение роста костей и атрофию мышц, снижение интеллектуальных возможностей после облучения головного мозга (Metzger et al., 2012).

В связи с этим представляется, что назрела необходимость в проведении кооперированных исследований, направленных на возможный пересмотр показаний к применению лучевой терапии у детей и подростков. Такие исследования уже проводятся в Европе (Dorffel et al., 2013), и они показали отсутствие отрицательного влияния на выживаемость больных с благоприятным прогнозом, у которых удастся с помощью операции или индукционной полихимиотерапии достичь клинически полного исчезновения опухоли. Однако, с учетом различий в техническом оснащении медицинских учреждений в России и странах Запада, для внедрения этой практики в отечественное здравоохранение необходимо проведение кооперированных исследований. Возможно, что в случаях полной регрессии опухоли в результате химиотерапии или радикальной операции, подтвержденной современными методами визуализации, будет оправдан отказ от т.н. «протокольных» схем, предусматривающих консолидирующую

лучевую терапию независимо от эффекта предшествующего лечения. Пока же при наличии неопровержимых доказательств необходимости лучевой терапии предпочтение следует отдавать прецизионным методикам облучения при помощи современной радиотерапевтической аппаратуры при минимально возможных дозах.

С учетом тенденции к постоянному нарастанию частоты тяжелых отдаленных последствий лечения по мере взросления, больные, получавшие в юном возрасте противоопухолевую терапию, должны находиться под постоянным наблюдением онколога в течение всей жизни с особым вниманием к зонам, подвергавшимся облучению.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы:

1. *Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y et al.* Long-term outcomes among adult survivors of childhood central nervous system malignancies in the Childhood Cancer Survivor Study.// J Natl Cancer Inst. 2009. V.101. N13. P.946-958.
2. *Armstrong GT, Stovall M, Robison LL.* Long-term effects of radiation exposure among adult survivors of childhood cancer: results from the childhood cancer survivor study.// Radiat Res. 2010. V.174. N6. P.840-850.
3. *Barbaro PM, 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. V.22. N12. P.2569-2574.
4. *Castellino SM, Geiger AM, Mertens AC et al.* Morbidity and mortality in long-term survivors of Hodgkin lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study.// Blood. 2011. V.117. N6. P.1806-1816.
5. *Dorffel W, Ruhl H, Luders H et al.* Treatment of children and adolescents with Hodgkin Lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD95.// J.Clin Oncol.2013. V.31.N12. P.1562-1568.
6. *Friedman DL, 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. V.102. N14. P.1083-1095.
7. *Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J et al.* Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study.// Ann Intern Med. 2012. V.156. N11. P.757-766.
8. *Galloway TJ, Indelicato DJ, Amdur RJ et al.* Second tumors in pediatric patients treated with radiotherapy to the central nervous system.// Am J Clin Oncol. 2012. V.35. N3. P.279-283.

9. *Garwicz S, Anderson H, Olsen JH et al.* Late and very late mortality in 5-year survivors of childhood cancer: Changing pattern over four decades-Experience from the Nordic countries.// *Int J Cancer*. 2012. V.131. N7. P.1659-1666.
10. *Armstrong GT, Robison LL, 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. V.39, N16. P.2379-2386.
11. *Guérin S, Dupuy A, Anderson H et al.* Radiation dose as a risk factor for malignant melanoma following childhood cancer. // *Eur J Cancer*. 2003. V.39. N16. P.2379-2386.
12. *Li FP, Cassady JR, Jaffe N.* Risk of second tumors in survivors of childhood cancer.// *Cancer*. 1975. V.35. N4. P.1230-1235.
13. *Lorenzo Y, Provencio M, Lombardía L et al.* Differential genetic and functional markers of second neoplasias in Hodgkin's disease patients.// *Clin Cancer Res*. 2009. V. 15. N15. P.4823-4828.
14. *Metzger ML, Weinstein HJ, Hudson MM 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. V.307, N24. P. 2609-2616.
14. *Milano MT, Li H, Gail MH et al.* Long-term survival among patients with Hodgkin's lymphoma who developed breast cancer: a population-based study.// *J Clin Oncol*. 2010. V.28. N34. P.5088-5096.
15. *Norberg L, Johansson R, Rasmuson T.* Intracranial tumours after external fractionated radiotherapy for pituitary adenomas in northern Sweden. // *Acta Oncol*. 2010. V.49, N8. P.1276-1282.
16. *O'Brien MM, Donaldson SS, Balise RR et al.* Second malignant neoplasms in survivors of pediatric Hodgkin's lymphoma treated with low-dose radiation and chemotherapy.// *J Clin Oncol*. 2010.V. 28. N7. P.1232-1239.
17. *Olsen JH, Garwicz S, Hertz H et al.* Second cancer. Risk of a second malignant neoplasm in persons with cancer in childhood and adolescence.// *Ugeskr Laeger*.1994 . V.156. N32. P.4565-4571.
18. *Olsen JH, Möller T, Anderson H et al.* Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries.// *J Nat. Cancer Inst*. 2009. V.101, N11. P. 806-813.
19. *Omer B, Kadan-Lottick NS, Roberts KB et al.* Patterns of subsequent malignancies after Hodgkin lymphoma in children and adults. // *Br J Haematol*. 2012. V.158. N 5. P.615-625.
20. *Patel AJ, Rao VY, Fox BD et al.* Radiation-induced osteosarcomas of the calvarium and skull base.// *Cancer*. 2011. V.117. N10. P. 2120-2126.

21. *Reulen RC, Frobisher C, Winter DL et al.* Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer.// *JAMA*. 2011. V.305. N22. P.2311-2319.
22. *Reulen RC, Winter DL, Frobisher C et al.* Long-term cause-specific mortality among survivors of childhood cancer.// *JAMA*. 2010. V.304. N2. P.172-179.
23. *Rihani R, Bazzeh F, Faqih N et al.* Secondary hematopoietic malignancies in survivors of childhood cancer: an analysis of 111 cases from the Surveillance, Epidemiology, and End Result-9 registry.// *Cancer*. 2010. V.116. N18. P.4385-4394.
24. *Robison LL.* Late effects of acute lymphoblastic leukemia therapy in patients diagnosed at 0-20 years of age. // *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011. N 2011. P.238-242.
25. *Sankila R, Garwicz S, Olsen JH et al.* Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric ematology and Oncology. // *J Clin Oncol*. 1996. V.14, N5. P.1442-1446.
26. *Sun WF, Cheng FW, Lee V et al.* Second malignant neoplasms in childhood cancer survivors in a tertiary paediatric oncology centre in Hong Kong, China. // *Chin Med J*. 2011. V.124. N22. P.3686-3692.
27. *Svahn-Tapper G, Garwicz S, Anderson H et al.* Radiation dose and relapse are predictors for development of second malignant solid tumors after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the five Nordic countries.// *Acta Oncol*. 2006. V.45. N4. P.38-48.
28. *Taylor AJ, Frobisher C, Ellison DW et al.* Survival after second primary neoplasms of the brain or spinal cord in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. // *J Clin Oncol*. 2009. V. 27. N34. P.5781-5787.
29. *Taylor AJ, Little MP, Winter DL et al.* Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. // *J Clin Oncol*. 2010. V.28. N36. P.5287-5293.
30. *Toda K, Shibuya H, Hayashi K, Ayukawa F.* Radiation-induced cancer after radiotherapy for non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a retrospective study. // *Radiat Oncol*. 2009. V.10. N4. P.21 -24.
31. *Travis LB, Ng AK, Allan JM et al.* Second malignant neoplasms and cardiovascular disease following radiotherapy. // *J Natl Cancer Inst*. 2012. V.104. N5. P.357-370.
32. *Tukenova M, Diallo I, Anderson H et al.* Second malignant neoplasms in digestive organs after childhood cancer: a cohort-nested case-control study.// *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012. V.82. N3. P. 383-390.

33. *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. V. 80. N2. P.339-346.
34. *Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T et al.* Cancer survivors in the United States: a review of the literature and a call to action. // *Int J Med Sci.* 2012. V.9, N2. P.163-173.
35. *Welte B, Suhr P, Bottke D et al.* Second malignancies in high-dose areas of previous tumor radiotherapy.// *Strahlenther Onkol.* 2010. V.186. N3. P.174-179.
36. *Wilson CL, Cohn RJ, Johnston KA et al.* Late mortality and second cancers in an Australian cohort of childhood cancer survivors.// *Med J Aust.* 2010.V.193, N5. P.258-261.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)