

Злокачественные глиомы, последовавшие за лечением новообразований у детей

Л.И. Шац^{1,2}, М.Б. Белогурова^{1,2}, С.С. Озеров³, А.П. Эктова³, А.В. Нечеснюк³,
М.В. Рыжова⁴, О.В. Вужлукова⁵, И.В. Доронина⁵, Х.В. Цыренова⁶, Е.В. Гришина⁷,
О.Г. Желудкова⁸, А.Е. Руднева³, А.В. Пшонкин³, Е.П. Ерега⁹, Э.В. Кумирова³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ ФГАОУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

⁵ ГОБУЗ «Мурманская детская клиническая больница», Мурманск

⁶ Республиканский гематоонкологический центр Республики Бурятия, Улан-Удэ

⁷ ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

⁸ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, Москва

⁹ КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница», Хабаровск

Контактная информация:

Шац Людмила Игоревна
детский онколог, ассистент кафедры
Онкологии, детской онкологии и лучевой
терапии Санкт-Петербургский
государственный педиатрический
медицинский университет»
Минздрава России.

Адрес: 194353, Санкт-Петербург,
ул. Литовская 2

Тел.: +7 (921) 751-3882

E-mail: mila.shats@gmail.com

Комплексная терапия улучшает результаты лечения большинства новообразований у детей. Развитие последующих или вторых опухолей после лечения педиатрических опухолей, в том числе после краинального облучения, – редкое, опасное, потенциально фатальное осложнение. Выполнено ретроспективное исследование 16 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, возникшими после лечения различных опухолей в детском возрасте. Лучевую терапию для лечения первичного заболевания использовали у всех пациентов. Преобладали пациенты после лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) – 12 (75%) человек; в одном случае у пациента с лимфомой облучали шейные лимфатические узлы; 3 (18,8%) пациента первично лечились по поводу опухоли ЦНС; менингиома была у 2 (12,5%) больных; у 1 (6,3%) – хориоидепапиллома. Во всех случаях глиобластома диагностирована в зоне первичного облучения и соответствовала общепринятым критериям радиоиндированных опухолей. Доза лучевой терапии – от 12 до 55 Гр (медиана – 18 Гр). У одного больного с РН-позитивным ОЛЛ провели тотальное облучение тела по поводу трансплантации костного мозга. Медиана латентного периода – 6 лет. Всем пациентам выполняли оперативное вмешательство, в подавляющем большинстве случаев – с последующей лучевой и химиотерапией. Общую выживаемость (ОВ) определяли методом Каплана–Майера: однолетняя и двухлетняя ОВ – 34,4 ± 12,3% и 13,6 ± 9,0% соответственно. Медиана выживаемости в нашей группе пациентов – 11 мес. В связи с риском развития в дальнейшем опухоли ЦНС после лечения педиатрических опухолей, особенно в случае первичного облучения, пациенты требуют длительного наблюдения даже при невысоком риске рецидива первичного новообразования.

Ключевые слова: глиома у детей, глиобластома, вторая опухоль, опухоль ЦНС.

Subsequent gliomas in survivors of paediatric neoplasms

L.I. Shats^{1,2}, M.B. Belogurova^{1,2}, S.S. Ozerov³, A.P. Ektova³, A.V. Nechesnuk³, M.V. Rizhova⁴,
O.V. Vizhlukova⁵, I.V. Doronina⁵, H.V. Tsirenova⁶, E.V. Grishina⁷, O.G. Zheludkova⁸, A.E. Rуднева³,
A.V. Pshonkin³, E.P. Erega⁹, E.V. Kumirova³

¹ Division of Oncology, Saint-Petersburg State Paediatric Medical University, St. Petersburg

² St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types of Medical Care (Oncologic)

³ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

⁴ N.N. Burdenko Neurosurgical Institute, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

⁵ Paediatric Hospital of Murmansk, Murmansk

⁶ Buryatia Republican Oncology and Haematology Center, Ulan-Ude

⁷ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

⁸ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, Moscow

⁹ Children's Regional Hospital, Khabarovsk

Multimodal therapy has improved survival for most childhood tumours. The development of neoplasms subsequent to therapeutic cranial irradiation is a rare but serious and potentially fatal complication. The analysis included 16 patients (pts.) with subsequent glioblastoma (SG) from several institutions in Russia who underwent cranial or neck irradiation (1 case) to treat their primary disease (acute lymphoblastic leukaemia – 12 pts., medulloblastoma – 2 pts., choroid plexus papilloma – 1 pts., lymphoma – 1 pts.). All gliomas arose within the previous radiation fields and satisfied the widely used criteria for the definition of radiation induced neoplasms. The median RT dose administered was 18 Gy with the dosage ranges being 12–55 Gy. TBI was used in one patient with Ph-positive ALL during bone marrow transplantation. Median latency period was 6 years until diagnosis of SG. The majority of SG (14 of 16) occurred during the initial 9 years of follow-up. Patients underwent surgery resection followed by standard fractionated local radiation and chemotherapy. A Kaplan–Meier analysis was used to illustrate the overall survival (OS) curves. OS rate was 34.4 ± 12.3% and 13.6 ± 9.0% at 1 and 2 years respectively with median 11 months. In case that paediatric neoplasms are treated by standard fractionated radiation or TBI is used, radiation-induced gliomas should be considered as possible long-term side effect. And the patients should be followed for a long term, even long after the period of risk for relapse of the primary cancer has passed.

Key words: paediatric glioma, glioblastoma, subsequent glioma, CNS tumour.

Pазвитие опухоли центральной нервной системы (ЦНС), связанное с ранее проведенной лучевой или химиотерапией, – редкое, но грозное и потенциально фатальное осложнение. Первые описания опухолей мозга, развившихся после лечения, прежде всего после лучевой терапии, появились более 50 лет назад. В 40-е и 50-е годы XX века облучение головы и ротоглотки у детей применяли при лечении стригущего лишая и тонзиллитов; в последующем в этой группе детей было описано развитие опухолей [1, 2].

В 1948 году *W.G. Cahan и соавт.* [3] впервые предложили критерии радиоиндуцированной опухоли головного мозга, которые были модифицированы *J.L. Schrantz и C.A. Araoz* [4] следующим образом: опухоль возникает в зоне облучения и манифестирует после его окончания; имеется латентный период (обычно более 5 лет); вторичная радиоиндуцированная опухоль верифицирована гистологически и отлична от первичного (облученного) новообразования. По определению словаря онкологических терминов Национального института рака (*National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms*), вторая опухоль, или вторая первичная опухоль, – это новая первичная опухоль у пациента, уже перенесшего опухоль (первую) в прошлом [4]. Вторая опухоль может появиться месяцы или годы спустя; такие методы лечения, как химиотерапия или лучевая терапия, могут увеличивать риск появления второй опухоли. Таким образом, радиоиндуцированная опухоль – частный случай второй первичной опухоли или последующей опухоли и ассоциирована с лучевой терапией. Разные исследователи, данные которых приведены ниже, в своих работах называют опухоли, развившиеся после использования химиотерапии и/или облучения, и вторыми, и радиоиндуцированными, и последующими; мы указываем тот термин, который авторы используют в своих публикациях.

Связь повышенного риска развития опухолей ЦНС и дозы облучения была отмечена у выживших после атомной бомбардировки, а также у подвергшихся многочисленным рентгенологическим исследованиям [5]. В наши дни краинальное облучение в детской популяции чаще всего используют при лечении больных с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и опухолями ЦНС – эти пациенты имеют повышенный риск развития последующих или вторых опухолей [6–10].

По данным *M. Brada и соавт.*, кумулятивный риск появления опухоли мозга после краинального облучения составляет 0,5–2,7% в течение 15 лет в группе пациентов после облучения области турецкого седла [11], что в 7,92 раза выше в группе пациентов, получивших краинальное облучение, по сравнению с риском развития опухоли мозга в общей популяции.

Авторы описывают группу из 334 пациентов после облучения области турецкого седла в средней дозе 45 Гр; среднее время возникновения глиомы составило 7 лет. Глиобластома после облучения встречается значительно чаще, чем анапластическая астроцитома (75 и 25% соответственно) [12]. Пациенты, у которых развилась опухоль ЦНС после первичного лечения в детстве, имеют высокий риск смерти [13–15]. Так, группа исследователей во главе с *E.B. Morris* указывает, что летальный исход от последующей опухоли был одной из основных причин смерти в течение первых 5 лет наблюдения, уступая по частоте только рецидиву первичной опухоли [16].

У взрослых пациентов среди радиоиндуцированных опухолей ЦНС преобладают менингиомы; глиомы составляют 20% [1, 17]. У детей самой частой последующей опухолью головного мозга считается злокачественная глиома [18].

J. Neglia и P. Inskip с соавт. представили большое ретроспективное исследование (*Childhood Cancer Survivor Study – CCSS*) более 14 000 пациентов после лечения детских опухолей в клиниках США и Канады с 1970 по 1986 год. В данной группе у 116 пациентов была диагностирована опухоль ЦНС, последовавшая за первичным лечением другого новообразования: в 66 случаях выявлена менингиома, в 40 – глиома, примитивная нейроэктодермальная опухоль – у 4 пациентов, лимфома ЦНС диагностирована у одного больного. Только 6 из 40 выявленных глиом имели низкую степень злокачественности, а среди 66 выявленных менингиом только в 3 случаях имелись признаки анаплазии. Исследователи обратили внимание на то, что после лечения ОЛЛ чаще развивались глиомы (у 24 пациентов), а после терапии опухолей ЦНС – менингиомы. Медиана времени возникновения опухоли головного мозга составила 14 лет для группы в целом. Глиомы развивались раньше (в среднем через 9 лет) по сравнению с менингиомами (через 17 лет). Более половины пациентов (52,5%) с глиомами развили опухоль в первые 5 лет наблюдения, и только у 4 из 40 пациентов глиома развилась через 15 и более лет. Подавляющее число менингиом (более 70%) диагностировали через 15 лет и позже после первичного лечения. Медиана возраста, в котором была диагностирована опухоль ЦНС, также отличалась у пациентов с глиомами (15 лет) и менингиомами (25,5 года); 70% глиом выявили у больных моложе 20 лет; а менингиомы – в основном после достижения пациентом 20 лет (74%) [19].

По данным исследователей из Госпиталя Св. Иуды (*St. Jude Children's Research Hospital*, США), медиана возникновения менингиом была существенно выше (19 лет), а для глиом этот показатель ниже (9 лет) [20]. Эти же авторы подчеркивают значение лучевой терапии как основной причины по-

явления вторичных опухолей и указывают на младший возраст как фактор риска развития последующей, именно злокачественной глиомы при отсутствии повышения риска появления других опухолей мозга.

D. Bowers и *L. Bashore* проанализировали 14 ретроспективных когортных исследований детей и молодых взрослых, получивших противоопухолевое лечение за 65 лет (1940–2005 гг.). Общее число пациентов составило 150 000; последующие опухоли ЦНС развились у 959 из них [10, 21–25]. Среди первичных новообразований преобладали ОЛП и опухоли ЦНС, а также опухоли, характерные для детского возраста (ретинобластомы, саркомы, нейробластомы, лимфомы). Краинальное облучение проводили в 38–78% случаев при первичном лечении.

Повышенный риск последующих опухолей ЦНС был отмечен во всех 14 когортах больных. В когортах пациентов с полной информацией о предшествующем облучении стандартизированное отношение заболеваемости (*standardized incidence ratio – SIR*) для последующих опухолей ЦНС (включая и глиомы, и менингиомы) варьирует от 8,1 до 52,3. Диапазон избыточного абсолютного риска опухоли ЦНС среди выздоровевших после лечения опухоли в детском возрасте (многие из которых были облучены) по сравнению с общей популяцией, согласно этим данным, – 1,9–72,8 на 10 тыс. человек в год [21–25]. Многие исследователи отмечают тот факт, что растущий риск такой опухоли ЦНС не достигает плато с течением времени [26–28].

Два больших когортных исследования продемонстрировали, что суммарная доза облучения коррелирует с риском опухоли ЦНС [10, 29]. *J.P. Neglia* и соавт. представили данные CCSS в Северной Америке [29]; аналогичное исследование BCCSS (*British Childhood Cancer Survivor Study*) было выполнено в Великобритании (*A.J. Taylor* и др.) [10]. Обе группы авторов выявили линейную корреляцию между дозой облучения и уровнем избыточного относительного риска (ERR) как для злокачественных глиом и примитивных нейроэктодермальных опухолей (ПНЭО), так и для менингиом [14, 29–31]. Кроме злокачественных глиом и менингиом, описаны другие интракраниальные опухоли, развившиеся после химиотерапии или облучения, – шванномы и глиомы низкой степени злокачественности, но они встречаются существенно реже [10, 32].

Исследователи из BCCSS выявили ассоциацию кумулятивной дозы интратекального метотрексата и развития опухолей мозга. Однако пациенты, получавшие метотрексат как альтернативу краинальному облучению, не продемонстрировали более высокого риска последующих опухолей ЦНС [10, 21].

Кумулятивная доза других противоопухолевых препаратов (алкилирующих агентов, антрациклинов,

эпиподофиллотоксинов, винкаалкалоидов, антиметаболитов при парентеральном или пероральном введении) не повышала избыточный относительный риск развития менингиомы или глиомы, по данным британских исследователей [10].

Индивидуальные исследования выявили дополнительные генетические факторы, например, полиморфизм в гене тиопурин метилтрансферазы для развития злокачественной глиомы [33]. Отечественные авторы (Н.В. Чупова, Е.В. Самочатова, Т.В. Наседкина и др.) совместно с коллегами из Госпиталя Св. Иуды выявили около 10% пациентов с ОЛП в российской популяции, у которых, учитывая вышеизложенное, можно предполагать такой риск [34]. Ряд исследователей предполагает, что в группе риска находятся пациенты с генетической предрасположенностью к развитию опухолей – с синдромом Ли Фраумени и нейрофиброматозом I типа [10, 30, 35]. При этом *A.J. Taylor* [10] не выявил в исследовании у пациентов с опухолями ЦНС и мутациями в гене *RB* повышенного риска последующих опухолей мозга. Проанализировав риск возникновения индуцированных опухолей в группе пациентов с медуллобластомой, которым было проведено краиноспинальное облучение с использованием различных источников, *C.H. Stokkevåg* с группой исследователей из Норвегии и Дании сделали вывод, что протонное облучение имеет преимущество в безопасности по сравнению с фотонным или электронным [36].

Описаны различные случаи метахронных вторых опухолей, когда у пациентов после лечения опухоли ЦНС возникает несколько разных опухолей (gliомы различной степени злокачественности, менингиомы и т.д.) с несколькими длительными латентными периодами [37–40]. Глиобластома описана не только в головном, но и в спинном мозге, например, возникшая после облучения экстракраниальной солидной опухоли [41].

Результаты лечения злокачественных глиом, возникших после предшествующего лечения других опухолей, нельзя назвать удовлетворительными. Так, немецкие авторы (*B.F. Romeike* и *N. Graf*), описывая опыт лечения 9 таких пациентов в своем центре, указывают, что медиана выживаемости составляла 12 мес. [42].

Высокодозная химиотерапия с поддержкой стволовыми клетками как компонент лечения злокачественной глиомы используется редко. Корейский автор *Jo Han* опубликовал случай лечения 15-летней пациентки с анапластической олигодендроглиомой, возникшей через 7 лет после лечения ОЛП. Первая линия терапии включала цисплатин, винクリстин, этопозид и ifosfamide после локального облучения. В связи с появлением новых очагов вне поля облучения провели вторую линию терапии: схема PCV,

а затем трансплантация периферических стволовых клеток после введения карбоплатина тиотепы и этопозида. В течение 3 лет рецидива болезни не отмечено [43].

Ранее нами проанализирована группа из 6 пациентов с глиобластомой, развившейся после лечения лейкоза или медуллобластомы. Общая 2-летняя выживаемость составила $20,8 \pm 18,4\%$ [44].

Сравнивая результаты лечения подростков и молодых взрослых с первичной глиобластомой из регистра CBTRUS с пациентами, имеющими глиобластому как вторую опухоль, ряд авторов отмечает отсутствие существенных отличий в 5-летней выживаемости (16,6%) по сравнению с другими пациентами с этим же морфологическим вариантом глиомы [15, 30, 31, 45–47]. Следует отметить, что ряд пациентов может иметь ограничения в лучевой терапии в связи с предшествующим облучением опухоли в детском возрасте [48–50].

Определение оптимальной частоты скрининга последующих опухолей ЦНС среди пациентов, получавших противоопухолевое лечение в детском возрасте, требует дополнительного изучения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выполнен ретроспективный анализ данных 16 пациентов с глиомами, развившимися после лечения различных опухолей в детском возрасте. Преобладали пациенты после лечения ОЛЛ – 12 (75%); у 1 (6,3%) пациента с лимфомой облучали шейные лимфатические узлы; 3 (18,8%) пациента первично лечились от опухоли ЦНС; медуллобластома была у 2 (12,5%) больных; у одного – хориоидпапиллома (табл. 1). Возраст диагностики первичной опухоли и проведения облучения варьировали от 2 до 9 лет (медиана – 5 лет). Глиома возникала в период от 2 до 12 лет после лучевой терапии; медиана латентного периода – 6 лет. Только у 2 пациентов вторая опухоль была диагностирована через 10 и 12 лет наблюдения после первичного лечения. Возраст появления глиомы – от 6 до 17 лет (медиана – 13 лет).

Лучевую терапию для лечения первичного заболевания использовали у всех пациентов. Во всех случаях глиома была диагностирована в зоне первичного облучения и соответствовала общепри-

Таблица 1
Характеристика пациентов

Пациент	Пол	Первая опухоль				Вторая опухоль			
		возраст, лет	диагноз	ЛТ/область, Гр	лечение	возраст, лет	диагноз	латентный период, лет	ОВ, мес. исход
1	Муж.	3	ОЛЛ	18/КО	ALL-BFM	9	глиоСа	6	7, ex. let
2	Муж.	4	МБ	35/55/КО	HIT 2000	6	ГБ	2	10, ex. let
3	Муж.	5	ОЛЛ	18/КО	ALL-MB 2002	13	ГБ	6	12, LFU
4	Жен.	8	ХП	40/ЛО	ЧР	17	ПА	9	13, ex. let
5	Муж.	7	В-НХЛ	36/ЛО	BFM-NHL 90	17	ГБ	9	16, ex. let.
6	Муж.	8	МБ	36/54/КО	HIT 2000	14	ГБ	6	8, ex. let.
7	Муж.	2	ОЛЛ	18/КО	ALL-BFM 90	14	ЗГ	12	10, ex. let.
8	Муж.	3	ОЛЛ	н/д	н/д	13	ГБ	10	98, жив
9	Муж.	3	ОЛЛ	12/КО	ALL-BFM 90	10	ГБ	7	110, жив, рецидив
10	Жен.	4	ОЛЛ	12/КО	ALL-MB 2008	7	ГБ	3	6, ex. let.
11	Муж.	3	ОЛЛ	18/КО	ALL-BFM 95	7	ГБ	4	15, ex. let.
12	Жен.	6	ОЛЛ	22/КО	ALL-BFM 90	12	ГБ	6	11, LFU
13	Жен.	8	ОЛЛ	18/КО	н/д	15	ГБ	7	4, LFU
14	Жен.	9	ОЛЛ	12/КО	ALL-BFM 90	16	ГБ	7	12, ex. let.
15	Муж.	5	ОЛЛ	18/КО	ALL-MB 2008	9	ГБ	5	7, ex. let.
16	Муж.	6	ОЛЛ, Ph+	12/КО 12/TBI	EsPhALL 2004 ALL-REZ BFM 2000	13	ГБ	4/6	8, жив

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; В-НХЛ – В-лимфома; глиоСа – глиосаркома; ГБ – глиобластома; ХП – хориоидпапиллома; МБ – медуллобластома; ПА – пилоцитарная астроцитома; ЗГ – злокачественная глиома; КСО – краиноспинальное облучение; КО – краниальное облучение; ЛО – локальное облучение; ТБИ – тотальное облучение тела; ЧР – частичная резекция; Ex.let. – летальный исход, LFU – потерян для наблюдения; ОВ – общая выживаемость; н/д – нет данных.

нятым критериям радиоиндуцированных опухолей. Доза лучевой терапии была разной – от 12 до 55 Гр (медиана дозы облучения – 18 Гр). Пациентка с хориоидпапилломой получила локальную лучевую терапию на область опухоли. У одного больного с рецидивом *Ph*-позитивного ОЛЛ проводили тотальное облучение тела в качестве миелоблативного режима перед трансплантацией костного мозга; за два года до этого ему провели краинальное облучение в дозе 12 Гр в первой ремиссии лейкоза. Пациент с резистентной В-клеточной неходжкинской лимфомой сначала получал курсы интенсивной полихимиотерапии, а затем высокодозную химиотерапию с поддержкой аутоГСК. Облучение шейных и надключичных лимфатических узлов в дозе 36 Гр было выполнено в связи с поздней ремиссией лимфомы и высоким риском рецидива. После референса полей первичного облучения было подтверждено, что зона мозжечка, где возникла глиома, попадала в поле облучения шейных лимфоузлов.

Анализ локализации глиом показал, что преобладала супратенториальная локализация – в полушариях (табл. 2). Отмечено также, что у 2 из 3 пациентов с локализацией глиомы в мозжечке максимальная

доза при первичном облучении приходилась на заднюю черепную ямку, так как первичной опухолью была медуллобластома. Всем пациентам выполнили оперативное вмешательство с последующей верификацией диагноза. Диагноз «глиома» подтвержден вторым патологом в референс-лаборатории. Молекулярно-генетическое исследование опухоли (парафиновые блоки) выполняли двум пациентам (№ 15, 16, см. табл. 2). В обоих случаях метилирования гена *MGMT* (06-метилгуанин-ДНК метилтрансферазы) не выявлено. В 13 (81,3%) случаях операция носила не только диагностический, но и лечебный характер, но только у 4 (25%) больных глиома была удалена totally. Подавляющее большинство пациентов получало лучевую и химиотерапию с адьювантной целью. Сведения о лучевой терапии достаточны для анализа у 14 (87,5%) пациентов. Облучение было локальным в стандартной для злокачественной глиомы дозе (медиана – 55 Гр).

Темозоломид получали 11 (68,8%) пациентов: 7 из них – в монотерапии; один – в сочетании с вальпроевой кислотой; еще один – с бевасизумабом. Еще в 4 случаях терапию темозоломидом дополнили курсами иринотекана с бевасизумабом.

Таблица 2
Характеристика глиом

Пациент	1-я опухоль	2-я опухоль	Локализация	Объем резекции	ЛТ	ХТ
1	ОЛЛ	ГлиоСа	Полушарная	Субтотал./частичн.	55	ТМЗ
2	МБЛ	ГБ	Мозжечок	Тотальная	52,4	–
3	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Субтотальная	50	ТМЗ + Бев
4	ХП	ПА	IV желудочек	Субтотальная	н/д	н/д
5	В-НХЛ	ГБ	Полушарная	Биопсия	59	ТМЗ
6	МБ	ГБ	Мозжечок	Частичная	н/д	ТМЗ + ВК-та
7	ОЛЛ	ЗГ	Полушарная	Тотальная	55	ТМЗ/ИРТ + Бев
8	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Субтотальная	55,4	ТМЗ/ИРТ + Бев
9	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Частичная	60	ТМЗ/ИРТ + Бев
10	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Тотальная	55	ТМЗ
11	ОЛЛ	ГБ	Мозжечок	Субтотальная	55,4	ТМЗ
12	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Тотальная	60	ВК
13	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Частичная	55	ТМЗ
14	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Биопсия	56,8	ТМЗ
15	ОЛЛ	ГБ	Полушарная	Частичная	60	ТМЗ
16	ОЛЛ, Ph+	ГБ	Полушарная	Частичная	60	ТМЗ

Примечание: ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; В-НХЛ – В-клеточная лимфома; глиоСа – глиосаркома; ГБ – глиобластома; ХП – хориоидпапиллома; МБ – медуллобластома; ПА – пилоцитарная астроцитома; ЗГ – злокачественная глиома; ТМЗ – темозоломид; Бев – бевасизумаб; ИРТ – иринотекан; ВК – винкристин; ВК-та – вальпроевая кислота; н/д – нет данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

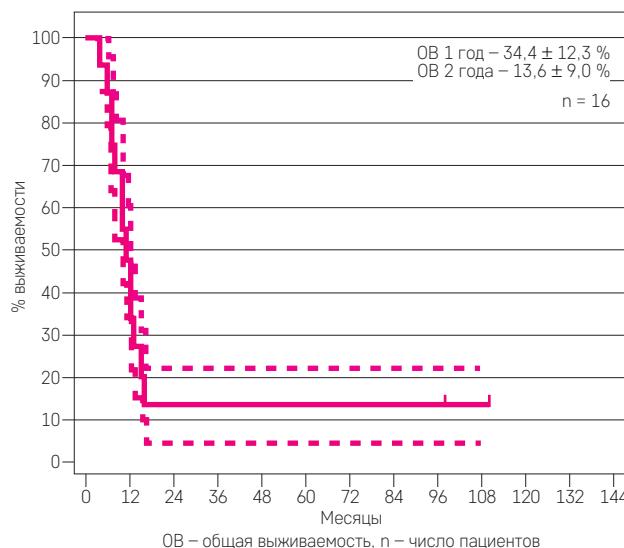
Общая выживаемость (OB) была определена методом Каплана–Майера (рис.). Однолетняя и двухлетняя OB составили $34,4 \pm 12,3\%$ и $13,6 \pm 9,0\%$ соответственно. Медиана выживаемости в нашей группе пациентов – 11 мес. Живы 3 (18,75%) пациента; один из них продолжает лечение, другой развел рецидив глиобластомы. Большая часть пациентов умерла от прогрессирования опухоли в течение 1 года после установления диагноза «glioma». Лечение пациентов было комплексным и включало повторное облучение и химиотерапию, которая состояла преимущественно из темозоломида. У одного из пациентов с известным MGMT-статусом (неметилированный промоутер гена MGMT) прогрессирование глиобластомы было выявлено после этапа химиолучевой терапии, то есть было очень ранним. Вероятно, такие пациенты нуждаются в других химиотерапевтических или таргетных агентах.

ВЫВОДЫ

В связи с имеющимся риском развития последующей опухоли ЦНС после лечения опухолей в детском возрасте пациенты требуют длительного наблюдения даже в случае невысокого риска рецидива первичного новообразования. Необходимо разрабатывать новые методики скрининга, которые позволили бы прогнозировать вероятность второй, в частности, радиоиндуцированной опухоли у конкретного пациента и определять потенциально эффективные методы ранней диагностики и лечения опухоли головного мозга, развившейся после лечения новообразований в детском возрасте. Пока не ясно, сможет ли выявление такой глиомы на доклиническом этапе повлиять на прогноз заболевания, снизить смертность, увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество. На эти вопросы со временем дадут ответ когортные исследования. Результаты лечения остаются неудовлетворительными, медиана общей выживаемости крайне низка. Возможно, глиомы, возникшие после лечения предшествующей опухоли,

Рисунок

Общая выживаемость пациентов с глиомой



отличны по своей биологии и требуют иных подходов в терапии. Необходимо проведение молекулярно-генетического исследования материала, полученного как при биопсии глиом, так и при аутопсии, для поиска более эффективного медикаментозного лечения этих новообразований.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

- Л.И. Шац <https://orcid.org/0000-0003-0332-0133>
 М.Б. Белогурова <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>
 М.В. Рыжова <http://orcid.org/0000-0001-7206-6365>
 А.Е. Руднева <http://orcid.org/0000-0001-6628-0760>
 А.В. Пшонкин <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>
 З.В. Кумирова <http://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

Литература

- Ron E., Modan B., Boice J., et al. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood. *N Engl J Med* 1988; 319 (16): 1033–9.
- Yeh H.-C., Matanoski G.M., Wang N., et al. Cancer Incidence after Childhood Nasopharyngeal Radium Irradiation: A Follow-up Study in Washington County, Maryland. *Am J Epidemiol* 2001; 153 (8): 749–56.
- Cahan W.G., Woodard H.Q., Higinbotham N.L., et al. Sarcoma arising in irradiated bone: report of 11 cases. *Cancer* 1948; 1 (1): 3–29.
- Schrantz J.L., Araoz C.A. Radiation induced meningeal fibrosarcoma. *Arch Pathol* 1972; 93 (1): 26–8.
- National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Retrieved October, 31, 2017 from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/>

- cancer-terms?cdrid=46658.
6. Pearce M.S., Salotti J.A., Little M.P., et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380 (9840): 499–505.
 7. Banerjee J., Pääkkö E., Harila M., et al. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009; 11 (5): 543–9.
 8. Neglia J., Robison L., Stovall M., et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98: 1528–37.
 9. Bhatia S., Sather H.N., Pabustan O.B., et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99: 4257–64.
 10. Little M.P., Vathaire F., Shamsaldin A., et al. Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: Modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy. *International Journal of Cancer* 1998; 78 (3): 269–75.
 11. Taylor A.J., Little M.P., Winter D.L., et al. Population-based risks of CNS tumors in survivors of childhood cancer: the British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5287–93.
 12. Brada M., Ford D., Ashley S., et al. Risk of second brain tumour after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma. *Br Med J* 1992; 304 (6838): 1343–6.
 13. Paulino A.C., Mai W.Y., Chintagumpala M., et al. Radiation-induced malignant gliomas: is there a role for reirradiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1381–7.
 14. Moller T.R., Garwicz S., Barlow L., et al. Decreasing Late Mortality Among Five-Year Survivors of Cancer in Childhood and Adolescence: A Population-Based Study in the Nordic Countries. *J Clin Oncol* 2001; 19 (13): 3173–81.
 15. Tukenova M., Diallo I., Hawkins M., et al. Long-term Mortality from Second Malignant Neoplasms in 5-Year Survivors of Solid Childhood Tumors: Temporal Pattern of Risk according to Type of Treatment. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2010; 19 (3): 707–15.
 16. Taylor A.J., Frobisher C., Ellison D.W., 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; 27 (34): 5781–7.
 17. Morris E.B., Gajjar A., Okuma J.O., et al. Survival and late mortality in long-term survivors of pediatric CNS tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1532–8.
 18. Musa B.S., Pople I.K., Cummins B.H. Intracranial meningiomas following irradiation—a growing problem? *Br J Neurosurg* 1995; 9 (5): 629–37.
 19. Pettorini B.L., Park Y.S., Caldarelli M., et al. Radiation- induced brain tumours after central nervous system irradiation in childhood: a review. *Childs Nerv Syst* 2008; 24: 793–805.
 20. Neglia J.P., Inskip P. Study design and cohort characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: a multi-institutional collaborative project. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 229–39.
 21. Hancock M.L., Pui C.H., Hudson M.M., et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3761–7.
 22. Bhatia S., Sather H.N., Pabustan O.B., et al. Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood* 2002; 99: 4257–64.
 23. Baker K.S., Defor T.E., Burns L.J., et al. New Malignancies After Blood or Marrow Stem-Cell Transplantation in Children and Adults: Incidence and Risk Factors. *J Clin Oncol* 2003; 21 (7): 1352–8.
 24. Rosso P., Terracini B., Fears T.R., et al. Second malignant tumors after elective end of therapy for a first cancer in childhood: A multicenter study in Italy. *International Journal of Cancer* 1994; 59 (4): 451–6.
 25. Löning L., Zimmermann M., Reiter A., et al. Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Münster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood* 2000; 95 (9): 2770–5.
 26. Jenkinson H., Hawkins M. Secondary brain tumors in children with ALL. *Lancet* 1999; 354: 1126.
 27. Hijiya N., Hudson M.M., Lensing S., et al. Cumulative Incidence of Secondary Neoplasms as a First Event After Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2007; 297 (11): 1207–15.
 28. Maule M., Scélo G., Pastore G., et al. Risk of Second Malignant Neoplasms After Childhood Leukemia and Lymphoma: An International Study. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99 (10): 790–800.
 29. Vinchon M., Leblond P., Caron S., et al. Radiation-induced tumors in children irradiated for brain tumor: a longitudinal study. *Child's Nervous System* 2011; 27 (3): 445–53.
 30. Neglia J.P., Robison L., Stovall M., et al. New primary neoplasms of the central nervous system in survivors of childhood cancer: a report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J Nat Cancer Inst* 2006; 98: 1528–37.
 31. Carret A.-S., Tabori U., Crooks B., et al. Outcome of secondary high-grade glioma in children previously treated for a malignant condition: A study of the Canadian Pediatric Brain Tumour Consortium. *Radiotherapy and Oncology* 2006; 81: 33–8.
 32. Walter A., Hancock M., Pui C., et al. Secondary brain tumors in children treated for acute lymphoblastic leukemia at St Jude Children's Research Hospital. *J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3761–7.
 33. Armstrong G.T., 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 Nat Cancer Inst* 2009; 101 (13): 946–58.

34. Relling M.V., Rubnitz J.E., Rivera G.K., et al. High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet* 1999; 354: 34–9.
35. Чупова Н.В., Самочатова Е.В., Руднева А.Е. и др. Генетический полиморфизм тиопурин-С-метилтрансферазы в лечении детей с острым лимфобластным лейкозом. *Гематология и трансфузиология* 2005; 50 (6): 3–9.
36. Sharif S., Ferner R., Birch J.M., et al. Second Primary Tumors in Neurofibromatosis 1 Patients Treated for Optic Glioma: Substantial Risks After Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 24 (16): 2570–5.
37. Stokkevåg C.H., Engeseth G.M., Ytre-Hauge K.H., et al. Estimated risk of radiation-induced cancer following paediatric cranio-spinal irradiation with electron, photon and proton therapy. *Acta Oncologica* 2014; 53: 8, 1048–105.
38. Makidono A., Kobayashi N., Manabe A.S.Y., et.al. Metachronous gliomas following cranial irradiation for mixed germ cell tumors. *Childs Nerv Syst* 2009; 25: 713–8.
39. Hope A.J., Mansur D.B., Tu P.H., et al. Metachronous secondary atypical meningioma and anaplastic astrocytoma after postoperative craniospinal irradiation for medulloblastoma. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 1201–39.
40. Sasayama T., Nishihara M., Tanaka K., et al. Two metachronous tumors induced by radiation therapy: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 2008; 88: 315–20.
41. Kamide T., Nakada M., Hayashi Y., et al Radiation-induced cerebellar high-grade glioma accompanied by meningioma and cavernoma 29 years after the treatment of medulloblastoma: a case report. *J Neurooncol* 2010; 100: 299–301.
42. Hah J.O. Anaplastic oligodendrogloma after childhood acute lymphoblastic leukemia: chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (10): 764–7.
43. Ahn S.J., Kim I.O. Spinal cord glioblastoma induced by radiation therapy of nasopharyngeal rhabdomyosarcoma with MRI findings: case report. *Korean J Radiol* 2012; 13 (5): 652–7.
44. Romeike B.F.M., Kim Y.J., Graf N., et al. Diffuse high-grade gliomas as second malignant neoplasms after radio-chemotherapy for pediatric malignancies. *Childs Nerv Syst* 2007; 23: 185–193.
45. Shats L.I., Belogurova M.B., Zheludkova O.G. Glioblastoma multiforme as a second malignant neoplasm after radio-chemotherapy for pediatric malignancies European Journal of Cancer 2011 Se, Suppl 3: S288.
46. Wen P.Y., Kesari S. Malignant Gliomas in Adults. *New England Journal of Medicine* 2008; 359(5): 492–507.
47. Reardon D.A., Rich J.N., Friedman H.S., et al. Recent Advances in the Treatment of Malignant Astrocytoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (8): 1253–65.
48. Banerjee J., Pääkkö E., Harila M., et al. Radiation-induced meningiomas: A shadow in the success story of childhood leukemia. *Neuro Oncol* 2009; 11 (5): 543–9.
49. Goshen Y., Stark B., Kornreich L., et al. High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric Blood & Cancer* 2007; 49 (3): 294–7.
50. Pääkkö E., Talvensaari K., Pyhtinen J., et al. Late cranial MRI after cranial irradiation in survivors of childhood cancer. *Neuroradiology* 1994; 36 (8): 652–5.