

Случай развития вторичного миелоидного лейкоза у пациента с нейробластомой

Д.Т. Уталиева, И.И. Калинина, Д.Ю. Качанов, Д.А. Евсеев, А.П. Щербаков, М.Э. Дубровина, Р.А. Моисеенко, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская

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

Современные успехи детской онкологии улучшили показатели выживаемости пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного и высокого риска. В то же время интенсивная мультимодальная терапия приводит к увеличению частоты встречаемости вторичных злокачественных новообразований у выживших пациентов. В настоящее время известно, что алкилирующие агенты, ингибиторы топоизомеразы II и препараты платины могут приводить к развитию вторичного острого миелоидного лейкоза (ОМЛ). В данной статье представлены литературный обзор и описание клинического случая развития вторичного ОМЛ через 57 мес от установления первичного диагноза у пациента с НБ группы промежуточного риска, получавшего интенсивную химиотерапию в 1-й линии и в рецидиве заболевания. Дебют вторичного ОМЛ потребовал выполнения ряда диагностических исследований для исключения рецидива НБ. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейробластома, дети, вторичные злокачественные опухоли, вторичный острый миелоидный лейкоз

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 105–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-105-113

Therapy-related acute myeloid leukemia in a patient with neuroblastoma: case report

D.T. Utalieva, I.I. Kalinina, D.Yu. Kachanov, D.A. Evseev, A.P. Shcherbakov, M.Ye. Dubrowina, R.A. Moiseenko, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Modern, risk-adapted treatment approaches for intermediate and high-risk neuroblastoma (NB) have led to an increasing numbers of survivors. However, intensive multimodal treatment strategy is associated with a significantly increased risk of secondary malignancies. It is currently known that alkylating agents, topoisomerase II inhibitors, and platinum compounds induce treatment-related leukemia. This article presents a literature review and description of a clinical case of secondary acute myeloid leukemia (s-AML) developed 57 months after the initial diagnosis in a patient with intermediate-risk NB who received intensive first-line and post-relapse chemotherapy. The debut of s-AML required a differential diagnosis to rule out a relapse of NB. Parents gave their consent to use information about the child, including fotos, in the article.

Key words: neuroblastoma, children, secondary malignancies, secondary acute myeloid leukemia

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 105–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-105-113

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.06.2020
Принята к печати 24.07.2020

Контактная информация:

Уталиева Динара Тимуровна,
врач отделения клинической онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.06.2020
Accepted 24.07.2020

Correspondence:

Dinara T. Utalieva,
Physician of Department of Clinical
Oncology, Dmitry Rogachev National
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of Russian Federation
Address: Russia, 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

Современная стратегия терапии злокачественных новообразований (ЗНО) у детей подразумевает использование схем лечения, наиболее оптимальных для достижения хорошей отдаленной выживаемости при минимизации побочных эффектов. В настоящее время много работ посвящено частоте и характеру развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ), выявлению факторов, влияющих на их развитие, и разработке алгоритма ведения пациентов, завершивших лечение по поводу ЗНО [1–3].

Эти вопросы наиболее изучены на группах пациентов с часто встречающимися видами ЗНО (острый лимфобластный лейкоз и опухоли центральной нервной системы). Опубликован целый ряд междуна-

родных исследований, посвященных изучению ОПЭ у пациентов с самой частой эмбриональной опухолью – нейробластомой (НБ) [4–7].

При развитии ОПЭ при НБ наиболее часто отмечаются патологии со стороны органа слуха, костной системы, нарушения функций почек и легких, а также эндокринологические нарушения [4–7]. Наиболее грозным последствием терапии НБ является развитие вторичных ЗНО, которые могут быть обусловлены введением химиопрепаратов, проведением лучевой терапии или комбинацией указанных терапевтических методов.

В статье представлено описание клинического случая развития вторичного острого миелоидного

лейкоза (ОМЛ) у пациента с НБ группы промежуточного риска, успешно завершившего терапию 1-й линии, и при развитии комбинированного рецидива заболевания, а также представлен обзор литературы по данной тематике.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

У мальчика в возрасте 4 лет 7 месяцев при плановом ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) выявлено объемное образование забрюшинного пространства справа. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был госпитализирован в ФБГУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Выполненное обследование в объеме компьютерной томографии (КТ) ОБП подтвердило наличие объемного образования в забрюшинном пространстве справа, переходящего за среднюю линию, размерами до $10,3 \times 9,8 \times 11,4$ см ($V = 598$ см³), с нечеткими, неровными контурами, распространяющееся в ворота печени, правой и левой почки, с инвазией в паренхиму правой почки, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиперденсивных включений, вероятнее всего, участков распада (рисунки 1). По результатам сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином (¹²³I-МЙБГ) определялся очаг аномального накопления радиофармпрепарата (РФП) только в проекции локализации опухоли забрюшинного пространства (рисунки 2). Морфологическое исследование костного мозга не выявило атипичных клеток. В целях гистологической верификации диагноза выполнены биопсия опухоли и наложение нефростомы справа в связи с наличием гидронефротической трансформации правой почки на фоне инвазии опухоли и развитием признаков нарушения почечной функции (вторичная артериальная гипертензия, повышение концентрации креатинина в плазме крови). Гистологическое исследование выявило недифференцированную НБ с высоким индексом митоз-кариорексис. Цитогенетическое исследование с использованием методики флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) не показало наличия таких неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, как амплификация гена *MYCN* и делеция 11q, однако был выявлен дисбаланс 1p и gain гена *MYCN*. Таким образом, ребенку был установлен диагноз: недифференцированная НБ забрюшинного пространства справа, стадия 3 по INSS (International Neuroblastoma Staging System – Международная система оценки стадии при НБ). С учетом возраста, стадии заболевания и данных цитогенетического

исследования пациент был стратифицирован в группу промежуточного риска и получал терапию в рамках модифицированного протокола немецкой группы по лечению НБ NB-2004. В рамках протокола пациент получил 6 курсов индукционной химиотерапии (N5/N6). Курс N5 включал препараты: винкристин, карбоплатин, этопозид; курс N6 – винкристин, циклофосфамид, дакарбазин, доксорубин. Следует отметить, что курсы химиотерапии были модифицированы для снижения нефротоксичности: в курсе N5 цисплатин заменен на карбоплатин, в курсе N6 применялся циклофосфамид вместо ифосфамида. После 4 курсов терапии проведено оперативное вмешательство в объеме релапаротомии, удаления более 80% опухоли забрюшинного пространства справа. Гистологическое заключение: низкодифференцированная НБ с индуцированным посттерапевтическим патоморфозом III степени. По результатам контрольного обследования после 6 курсов индукционной терапии был достигнут полный ответ. Далее согласно протоколу лечения была проведена поддерживающая терапия 4 курсами по схеме N7 (монотерапия циклофосфамидом) и 9 курсов дифференцировочной терапии высокими дозами 13-цис-Ретиноевой кислоты. Терапия завершена с сохранением полного ответа по заболеванию.

Через 11 мес от окончания терапии 1-й линии у пациента появились клинические жалобы на боли в животе. В целях исключения рецидива выполнена КТ грудной клетки и брюшной полости, где были выявлены образование забрюшинного пространства справа размерами до $8,5 \times 8,4 \times 11,5$ см ($V = 427$ см³), увеличенные лимфатические узлы заднего средостения (рисунки 3). Выполненное дообследование, включающее сцинтиграфию с ¹²³I-МЙБГ, выявило множественные очаги патологического накопления РФП в образовании, локализованном в забрюшинном пространстве, а также в проекции головы, грудной клетки, таза, верхних и нижних конечностей (рисунки 4). Однако морфологическое исследование костного мозга не выявило атипичных клеток. Таким образом, по результатам проведенного обследования констатирован комбинированный рецидив с поражением забрюшинного пространства, костей скелета и лимфатических узлов заднего средостения. Начата терапия 2-й линии. В качестве схемы реиндукционной терапии была выбрана комбинация TOTEM (топотекан/темозоломид). После проведения 4 курсов химиотерапии по результатам контрольного обследования зафиксирована положительная динамика в виде сокращения в размерах образования забрюшинного пространства на 82% с уменьшением лимфатических узлов средостения, а также снижения метаболической активности опухоли за счет нивелирования очагов патологического нако-

пления РФП по данным контрольной сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ. Сокращение размеров опухоли позволило выполнить оперативный этап лечения – лапаротомию, удаление более 90% опухоли забрюшинного пространства. Гистологическое заключение показало наличие низкодифференцированной НБ с индуцированным посттерапевтическим патоморфозом III степени. Результаты контрольного обследования после завершения 6 курсов реиндукционной терапии выявили наличие МЙБГ-негативных минимальных опухолевых компонентов в забрюшинном пространстве и средостении, что, согласно международным критериям оценки ответа на терапию для пациентов с НБ, было расценено как частичный ответ. Следующим этапом терапии были выполнены консолидация в виде проведения высокодозной химиотерапии по схеме треосульфат/мелфалан и аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). С учетом развития рецидива заболевания и сохранения остаточной опухоли в забрюшинном пространстве на фоне терапии 2-й линии была проведена лучевая терапия на область рецидивной опухоли и забрюшинных лимфоузлов в объеме, определяемом по данным визуализационных методов до момента операции в суммарной очаговой дозе 21 Гр. Учитывая предшествующее применение 13-цис-Ретиноевой кислоты в 1-й линии, в качестве режима постконсолидации была выбрана терапия низкими дозами препаратов (винбластин/целексиб/циклофосфамид/этопозид) [8].

Метрoномная терапия проводилась в течение 18 мес от аутологичной ТГСК и была завершена в связи с плохой переносимостью. Через 1 мес после завершения терапии появились жалобы на боли в области шеи и фебрильную лихорадку. В анализе крови были выявлены лейкоцитоз $47,7 \times 10^9/\text{л}$, бластоз 28%, тромбоцитопения $117 \times 10^9/\text{л}$, анемия (гемоглобин 73 г/л). Мальчик был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в тяжелом состоянии за счет интоксикационного и болевого синдромов. Проводилось обследование для исключения рецидива НБ: по данным мультиспиральной КТ (МСКТ) органов грудной клетки (ОГК), ОБП наблюдались двусторонний гидроторакс, лейкоцитарная инфильтрация обоих легких, остаточные кальцинированные компоненты опухоли в забрюшинном пространстве, по данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ очагов патологического накопления РФП не определялось (рисунки 5). В гемограмме выявлены изменения: бластоз до 30%, лейкоцитоз до $95 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитопения до $17 \times 10^9/\text{л}$, снижение гемоглобина до 82 г/л. В миелограмме: бластные клетки более 20%, иммунофенотип бластной популяции соответствовал ОМЛ, М4-вариант с коэкспрессией CD19 (рисунки 6). Методом FISH выявлены хромосомные перестройки

46,XY, der(6)t(6;11)(p21; q13), перестроек гена *MLL* не обнаружено. По данным ликворограммы патологии не выявлено. Таким образом, у пациента имело место развитие вторичного ОМЛ (через 57 мес после постановки первичного диагноза НБ), начата специфическая терапия. На фоне проведения циторедукции (этопозид/митоксантрон) выявлена положительная динамика в виде снижения уровня лейкоцитов до $3,93 \times 10^9/\text{л}$. Далее пациенту проводилась индукция ремиссии FLAI (флударабин/идарубицин/цитабин). Состояние ребенка осложнилось течением сепсиса, на фоне лихорадки отмечались инфекционная сыпь на туловище, верхних и нижних конечностях, нестабильная гемодинамика, тенденция к гипотонии с развитием септического шока, в связи с чем пациент получал комбинированную противомикробную терапию в условиях отделения реанимации. В предтрансплантационном обследовании по данным миелограммы, иммунофенотипирования костного мозга и ликворограммы бластных клеток не выявлено, результаты сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ показали, что пациент в ремиссии по НБ (патологического накопления РФП не выявлено). Следующим этапом терапии проведена трансплантация костного мозга (ТКМ) от родственного полностью совместимого донора (брат). ТКМ выполнена после миелоаблативного режима кондиционирования в следующем составе: тотальное облучение тела с бустом на костный мозг в дозе 12 Гр, флударабин, тиотепа, абатацепт, бортезомиб. Количество ядро-содержащих клеток, использованных для трансплантации, составило $4,32 \times 10^8/\text{кг}$ массы тела, CD34⁺-клеток – $12,19 \times 10^6/\text{кг}$, CD3⁺-клеток – $56,14 \times 10^6/\text{кг}$. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» проводилась иммуносупрессивная терапия: циклоспорин, микофенолата мофетил. В ранний посттрансплантационный период осложнений токсического и инфекционного характера не наблюдалось. Приживление трансплантата: лейкоцитарного роста – на +11-е сутки, тромбоцитарного роста – на +13-е сутки. В настоящее время (+60-е сутки от ТКМ) пациент жив и находится в ремиссии по вторичному ОМЛ. По основному заболеванию (НБ) сохраняется полный ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

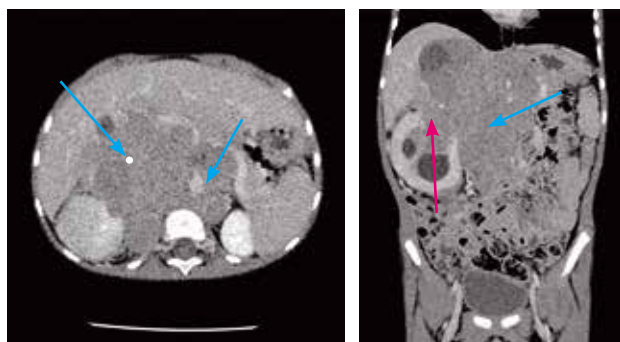
НБ является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 7–8% всех ЗНО у детей 0–14 лет [9]. НБ – крайне гетерогенная опухоль из-за особых клинических и биологических характеристик и может характеризоваться разнообразным биологическим поведением: от быстрого прогрессирующего течения

Рисунок 1

МСКТ ОБП в момент постановки диагноза НБ (венозная фаза сканирования, аксиальная и коронарная проекции). Забрюшинно справа, переходя за среднюю линию, определяется конгломерат опухолевой ткани и увеличенных лимфоузлов (синие стрелки) с нечеткими, неровными контурами, распространяющийся в ворота печени, правой и левой почки, инвазирующий паренхиму правой почки (красная стрелка). Образование неоднородное по своей структуре за счет наличия гиподенсивных участков (распад), а также гиперденсивных включений (кровоизлияния, кальцинаты), максимальными размерами до $10,3 \times 9,8 \times 11,4$ см

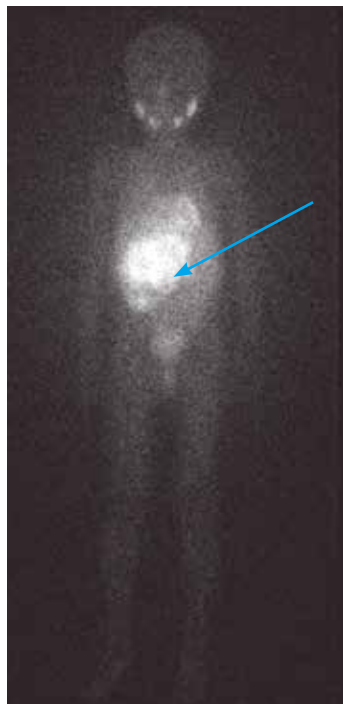
Figure 1

Multislice computed tomography (MSCT) of the abdominal cavity organs at the time of diagnosis of neuroblastoma (venous phase, axial and coronal planes). In the retroperitoneum on the right, there is a conglomerate of tumour tissue and enlarged lymph nodes going beyond the midline (blue arrows). It extends to the porta hepatis and both kidneys and invades the parenchyma of the right kidney (red arrow). The mass is up to $10.3 \times 9.8 \times 11.4$ cm in size, has blurred uneven contours and inhomogeneous structure due to the presence of hypodense areas (decay) and hyperdense inclusions (hemorrhages, calcifications)

**Рисунок 2**

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ в момент постановки диагноза НБ (планарное изображение). Определяется очаг патологического накопления РФП в объемном образовании забрюшинного пространства (синяя стрелка)

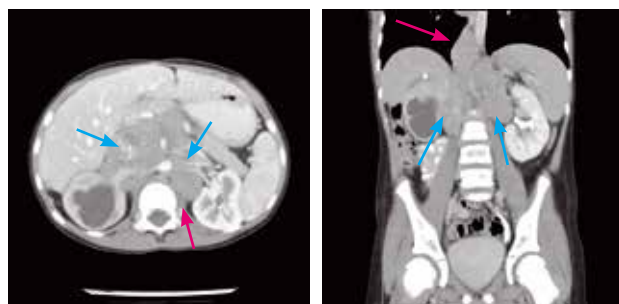
Figure 2
 ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy at the time of diagnosis of neuroblastoma (a planar image) showing a focus of abnormal uptake of the radiopharmaceutical agent in the space-occupying mass of the retroperitoneum (blue arrow)

**Рисунок 3**

МСКТ ОГК и ОБП в момент рецидива НБ (аксиальная и коронарная проекции, венозная фаза сканирования). Отмечается отрицательная динамика за счет появления в средостении многочисленных увеличенных лимфоузлов неоднородной структуры за счет мелких кальцинатов, неравномерно накапливающих контрастный препарат (красная стрелка). В забрюшинном пространстве живота наблюдаются патологическое образование и конгломерат лимфоузлов размерами $8,5 \times 8,4 \times 11,5$ см ($V = 427\text{см}^3$), неоднородной структуры за счет кальцинатов, с неравномерным накоплением контрастного препарата, переходящее за среднюю линию (синие стрелки)

Figure 3

MSCT of the thoracic organs and the abdominal cavity at the time of neuroblastoma relapse (axial and coronal planes, venous phase). The MSCT scans reveal negative changes consisting in the presence of numerous enlarged lymph nodes in the mediastinum that are characterized by inhomogeneous structure due to small calcifications showing irregular contrast uptake (red arrow). In the retroperitoneal space of the abdomen, there is a pathological mass ($8.5 \times 8.4 \times 11.5$ cm, $V = 427\text{ cm}^3$) and a conglomerate of lymph nodes with inhomogeneous structure due to calcifications and irregular contrast uptake, extending beyond the midline (blue arrows)



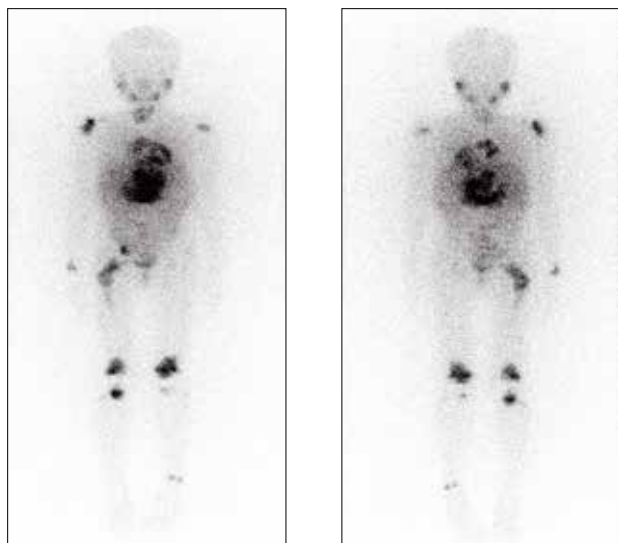
на фоне интенсивной химиотерапии, приводя к смертельному исходу, до спонтанной регрессии опухоли у детей раннего возраста [10]. В 1970-е годы стандарт терапии пациентов с НБ включал в себя химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое лечение. При более детальном изучении особенностей данной опухоли был выявлен ряд факторов, влияющих на течение заболевания и прогноз. Одним из этих факторов являются цитогенетические особенности опухоли, которые в настоящее время и являются одним из важнейших критериев стратификации пациентов на группы риска, благодаря чему положено начало современному риск-адаптированному подходу к терапии. В 1990-е годы было показано, что применение высокодозной химиотерапии с аутологичной ТГСК улучшает общую выживаемость пациентов с НБ группы высокого риска, и теперь данная стратегия является стандартом лечения таких больных [11]. В связи с этим в течение последних десятилетий для пациентов с НБ был разработан риск-адаптированный протокол терапии, где больные группы высокого риска получают более интенсивное комплексное лечение (химиотерапия, лучевая терапия, хирурги-

Рисунок 4

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ в момент рецидива НБ (планарные изображения). Определяются множественные очаги патологического накопления РФП в проекции головы, грудной клетки, забрюшинного пространства, таза, верхних и нижних конечностей, что свидетельствует о наличии активной специфической ткани нейрогенной природы

Figure 4

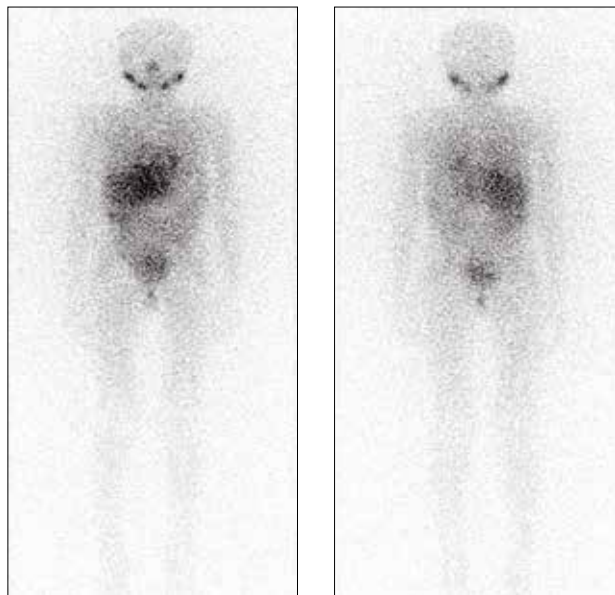
^{123}I -MIBG scintigraphy at the time of neuroblastoma relapse (planar images). At the time of investigation, there were numerous foci of abnormal uptake of the radiopharmaceutical agent in the projection of the head, the chest, the retroperitoneum, the pelvis and the upper and lower limbs, indicating the presence of the active specific tissue of neurogenic origin

**Рисунок 5**

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ в момент диагностики вторичного ОМЛ (планарные изображения). На момент исследования аномальных очагов накопления РФП не выявлено, определяется его физиологическое (слюнные железы, миокард, печень, левый надпочечник) распределение

Figure 5

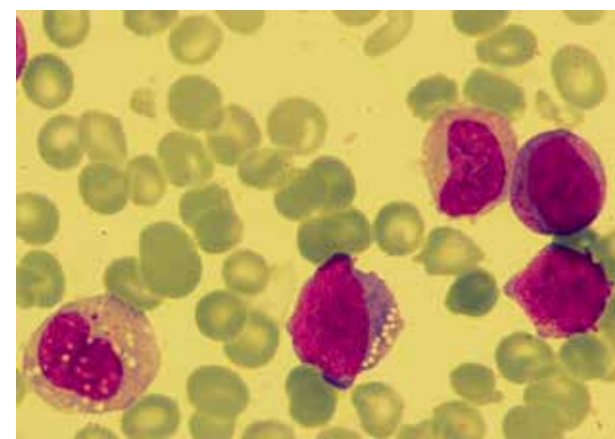
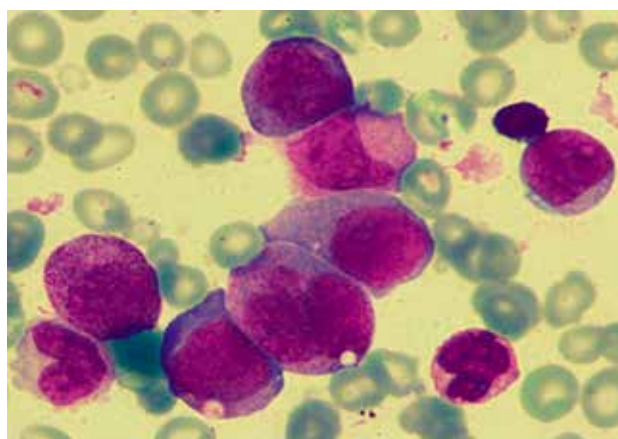
^{123}I -MIBG scintigraphy at the time of diagnosis of secondary acute myeloid leukemia (planar images). At the time of investigation, there were no foci of abnormal uptake of the radiopharmaceutical agent. The salivary glands, the myocardium, the liver and the left adrenal gland demonstrated physiological ^{123}I -MIBG uptake

**Рисунок 6**

Морфологическая картина пунктата костного мозга: в составе преобладают бластные клетки (окраска по Май-Грюнвальду и Романовскому). Окулярлы 10 × 22, объектив × 100

Figure 6

Morphologic pattern, bone marrow aspirate: the predominance of blast cells (May-Grünwald and Romanowsky staining, ocular lenses 10 × 22, an objective 100×)



ческое лечение, терапия ^{131}I -МИБГ, высокодозная химиотерапия, иммунотерапия) в отличие от пациентов группы низкого риска [12]. Таким образом, внедрение современных схем лечения привело к улучшению показателей выживаемости пациентов с НБ в группе высокого риска [13] при использовании интенсивного лечения и в группе низкого риска при

минимизации лечения или даже отказе от него. Все это обусловлено контролем за ОПЭ в попытке их уменьшения в группе пациентов, которые потенциально имеют более благоприятный прогноз. Однако для больных с НБ группы высокого риска интенсификация терапии, несмотря на улучшение показателей выживаемости, приводит к относительно высокой

частоте развития ОПЭ, среди которых наиболее грозным и значимым является развитие вторичного ЗНО.

В ретроспективной работе М. Applebaum при изучении историй болезни 2801 случая НБ в базе данных Программы регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) в США за период с 1973 по 2006 г. было выявлено развитие вторичных ЗНО в 1,2% случаев [14]. Показано, что у пациентов с НБ группы высокого риска частота развития вторичных ЗНО выше и составляет 1,8% (95% доверительный интервал (ДИ): 1,0–2,6) в сравнении с пациентами промежуточного риска: 0,38% (95% ДИ: 0,22–0,94) ($p = 0,01$) [15]. Однако и у пациентов с НБ группы низкого риска, которые в основном подвергаются только хирургическому вмешательству, также могут встречаться вторичные ЗНО, вероятно, в связи с наличием генетической предрасположенности.

Развитие вторичных ЗНО может быть обусловлено несколькими факторами, в первую очередь применением ряда химиопрепаратов, а именно высоких доз алкилирующих агентов (тиотепа, мелфалан, циклофосфамид, ифосфамид), ингибиторов топоизомеразы II (этопозид) и производных платины (цисплатин, карбоплатин) [16, 17].

В литературе описываются несколько исследований, которые подтверждают, что частота вторичных ЗНО в популяции детей с НБ зависит от кумулятивных доз химиопрепаратов. Так, В.Н. Kushner в своей работе показал, что 5-летняя кумулятивная заболеваемость вторичного ОМЛ/миелодиспластического синдрома составила 1,46% в группе пациентов, которые получили 5 курсов химиотерапии, 2,28% – в группе больных, прошедших 6 курсов химиотерапии, и 8,47% – среди пациентов после 7 курсов химиотерапии, т. е. интенсивность химиотерапии коррелировала с частотой развития вторичных ЗНО ($p = 0,048$) [17]. А. Martin и соавт. показали, что частота встречаемости вторичных ЗНО выше у пациентов с НБ группы высокого риска после проведения высокодозной химиотерапии с последующей аутологичной ТГСК. Кроме того, отмечено, что с увеличением времени наблюдения за пациентами после терапии частота встречаемости вторичных ЗНО возрастала. Так, 10-летняя и 15-летняя кумулятивная заболеваемость вторичными ЗНО у пациентов с НБ составила 16,5% (95% ДИ: 7,2–38,0) и 34,2% (95% ДИ: 18,6–63,1) соответственно, и после 15 лет частота встречаемости вторичных ЗНО не была выше [18].

Вторым фактором, приводящим к развитию вторичных ЗНО, является лучевая терапия. В 2003 г. С. Rubino и соавт. отметили, что риск развития

вторичных ЗНО после лучевой терапии у пациентов с НБ выше (относительный риск (ОР) = 4,3, 95% ДИ: 0,8–78), чем у тех, кто получал только химиотерапию (ОР = 0,4, 95% ДИ: 0,1–1,9). Также в этой работе подчеркивается важность длительного наблюдения детей после лечения, особенно в течение 30 лет из-за повышенного риска развития вторичных ЗНО в данной возрастной группе [19].

Третьим компонентом терапии, предрасполагающим к развитию вторичных ЗНО у пациентов с НБ, является радиоизотопное лечение. Отдаленные последствия ^{131}I -МЙБГ-терапии были проанализированы в работе А. Garaventa и соавт. За период с 1984 по 2001 г., ретроспективно проанализировав 119 историй болезни пациентов, авторы выявили, что у 5 из 119 больных с НБ развились вторичные ЗНО в виде вторичного ОМЛ, ангиоматозной фиброзной гистиоцитомы, злокачественной шванномы, рабдомиосаркомы [20].

Сочетание вышеуказанных терапевтических факторов приводит к более высокому риску развития вторичных ЗНО.

Основные виды вторичных ЗНО у пациентов с НБ представлены саркомами мягких тканей, опухолями костей и лейкозами. Описаны частота и характер развития вторичных ЗНО в зависимости от вида терапии. У пациентов, получавших лучевую терапию на область шеи и средостения, чаще развивается рак щитовидной и молочной желез и опухоли головного мозга. В то же время было отмечено, что у пациентов после комбинированного лечения выявлены остеосаркомы и саркомы мягких тканей, тогда как вторичный ОМЛ встречался у пациентов только после химиотерапии [19].

В 2017 г. исследовательской группой М. Applebaum и соавт. показано, что для пациентов с НБ группы высокого риска стандартизированное отношение заболеваемости вторичным ОМЛ составило 106,8 (95% ДИ: 28,7–273,4) в сравнении с пациентами группы промежуточного риска: 127,7 (95% ДИ: 25,7–373,3) [15].

Вторичный ОМЛ – это ЗНО, признанное как отдельная единица заболевания в классификации Всемирной организации здравоохранения, которое может развиваться в том числе и у пациентов, ранее получивших химиолучевую терапию по поводу гематологических или онкологических ЗНО, а также возможно у пациентов, которые ранее не получали химиотерапию [21]. Считается, что вторичный ОМЛ у пациентов после терапии по поводу НБ развивается из-за прямого мутационного воздействия химиотерапевтических агентов [22]. Согласно литературным данным, по срокам развития неблагоприятного события выделяют ранний и поздний вторичные ОМЛ. Время до возникновения позднего вторичного ОМЛ

составляет от 5 до 10 лет, и он связан с применением в терапии высоких доз алкилирующих препаратов (тиотепа, мелфалан, циклофосфамид, ифосфамид). Ранний вторичный ОМЛ отмечается у пациентов, получивших высокие дозы ингибиторов топоизомеразы II (этопозид). Он, как правило, развивается в течение первых 2 лет от момента воздействия этих препаратов [23]. Было показано, что пациенты, получившие терапию ингибиторами топоизомеразы II в дозе от 1200 до 6000 мг/м² или антрациклины в дозе более 170 мг/м², имели риск развития вторичного ОМЛ в 7 раз выше (95% ДИ: 2,6–19) в сравнении с больными, которые получили терапию более низкими дозами [24].

Особенностью нашего случая является развитие раннего вторичного ОМЛ у ребенка с НБ группы промежуточного риска, который получил программную терапию по протоколу NB-2004, а в последующем интенсивную противорецидивную терапию, включающую аутологичную ТГСК и метрoномную терапию. Следует отметить, что, учитывая плохую переносимость метрoномной терапии, требующей пауз в лечении и редукции дозы препаратов,

точный расчет кумулятивных доз циклофосфамида и этопозидов представляется затруднительным.

При анализе литературных данных обращают на себя внимание цитогенетические аномалии при развитии вторичного ОМЛ. Например, при вторичном ОМЛ возможно наличие комплексного кариотипа, имеющего в своем составе не менее 3 хромосомных аномалий, что ассоциировано с плохим прогнозом. Это было отмечено в исследовательской работе W. Kern в 2004 г., где общая выживаемость у пациентов с вторичным ОМЛ и нормальным кариотипом достигала 26,7 мес, в сравнении с 5,6 мес у больных с комплексным кариотипом [25]. Показано, что воздействие антрациклинов и ингибиторов топоизомеразы II вызывает перестройки гена *MLL* в локусе 11q23 и реже гена *AML1* (*RUNX1/CBFA2*) в локусе 21q22. В то же время поздний вторичный ОМЛ сопровождается моносомией 5-й или 7-й хромосомы [23]. В работе M. Applebaum и соавт. оценена потенциальная связь между патогенными герминальными мутациями и развитием вторичных ЗНО у пациентов с НБ после терапии. Так, например, мутация гена *MSH2* была связана с повышенным риском вторичного ОМЛ [15].

Таблица

Сравнительная характеристика рецидива НБ и вторичного ОМЛ

Table

A comparative analysis of neuroblastoma relapse and secondary acute myeloid leukemia

Дифференциальный ряд Differential diagnoses	Рецидив НБ Neuroblastoma relapse	Вторичный ОМЛ Secondary acute myeloid leukemia
Лихорадка, интоксикация Fever, intoxication	Да Yes	Да Yes
Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов Enlarged liver, spleen and lymph nodes	При метастатическом поражении могут быть увеличены печень, лимфатические узлы. Селезенка обычно нормальных размеров In case of metastatic involvement, liver and lymph nodes may be enlarged. Spleen is usually of normal size	Увеличение печени, селезенки и лимфатических узлов регистрируется у 30–50% пациентов Enlarged liver, spleen and lymph nodes are seen in 30–50% of patients
Гемограмма с подсчетом лейкоцитарной формулы Complete blood count with differential	Анемия, тромбоцитоз (редко); лейкопения/тромбоцитопения (редко, при метастатическом поражении костного мозга) Anemia, thrombocytosis (rare); leukopenia/thrombocytopenia (rare, in patients with metastatic involvement)	Анемия, тромбоцитопения (часто), лейкопения/лейкоцитоз, бластные клетки Anemia, thrombocytopenia (often), leukopenia/leukocytosis, blast cells
Миелограмма Bone marrow examination	Наличие атипичных клеток НБ, формирующих розетки The presence of atypical neuroblastoma cells forming rosettes	Популяция бластных клеток более 20% The percentage of blast cells is over 20%
Цитогенетическое исследование костного мозга Cytogenetic analysis of bone marrow	Амплификация гена <i>MYCN</i> , делеции 1p, 11q <i>MYCN</i> gene amplification, 1p, 11q deletions	Чаще всего: транслокации, вовлекающие 11q23, моносомия 7, комплексный кариотип [26] In most cases: translocations involving 11q23, monosomy 7, complex karyotype [26]
Сцинтиграфия с ¹²³ I- МИБГ ¹²³ I-MIBG scintigraphy	Патологическое накопление РФП Abnormal uptake of the radiopharmaceutical agent	Отсутствие патологического накопления РФП No abnormal uptake of the radiopharmaceutical agent
МСКТ, магнитно-резонансная томография, УЗИ MSCT, magnetic resonance imaging, ultrasound examination	Выявляемые опухолевые массы Tumour masses	Возможно наличие специфических инфильтратов (хлором) Specific infiltrates (chloromas) may be detected
Онкомаркеры Tumour markers	Повышение нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы Elevated levels of neuron specific enolase, lactate dehydrogenase	Повышение лактатдегидрогеназы Elevated levels of lactate dehydrogenase
Метаболиты катехоламинов: ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты в сыворотке крови и моче Catecholamine metabolites: Vanillylmandelic and homovanillic acids in serum and urine	Повышение Elevated values	Норма Normal values

Принимая во внимание то, что у пациентов с НБ как позднее осложнение после лечения возможно развитие вторичного ОМЛ, его необходимо включать в дифференциальный ряд вместе с рецидивом НБ при наличии клинической симптоматики [18]. В таблице указана сравнительная характеристика клинических и лабораторно-инструментальных данных при развитии рецидива НБ и вторичного ОМЛ.

В литературе были описаны случаи, когда отмечалось развитие вторичного ОМЛ и острого лимфобластного лейкоза на фоне активного лечения НБ [27, 28]. М. Theresa и соавт. представили описание клинического случая развития вторичного ОМЛ у 9-летнего мальчика с НБ 4-й стадии, у которого при появлении клиники после завершения терапии по поводу основного заболевания в костном мозге присутствовали клетки НБ и бластные клетки с миелоидными чертами дифференцировки [29]. Пациент погиб через 2 нед индукционной терапии.

Прогноз больных с вторичным ОМЛ может различаться, так как зависит от многих факторов риска, но в сравнении с пациентами с *de novo* ОМЛ считается менее благоприятным. Главными проблемами терапии являются массивная предлеченность пациентов по поводу основного заболевания, а также длительная аплазия кроветворения, ведущая к высоким рискам развития тяжелых инфекций. Кроме того, цитогенетические аномалии при вторичном ОМЛ могут быть ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. Также показано, что вторичный ОМЛ, связанный с применением ингибиторов топоизомеразы II, имеет худший прогноз в сравнении с вторичным ОМЛ, который развился на фоне высоких доз антрациклинов [23].

В настоящее время проводятся исследования, направленные на выявление патогенных герминальных мутаций в генах, участвующих в репарации ДНК и оказывающих влияние на частоту развития вторичных ЗНО у пациентов со злокачественными опухолями. Так, N. Qin и соавт. было отмечено, что мутации в генах, участвующие в репарации ДНК,

могут быть связаны с повышенным риском развития сарком у пациентов после воздействия высоких доз алкилирующих агентов (ОР = 14,9; 95% ДИ: 4,0–38,0), рака молочной железы у женщин, получивших ранее лучевую терапию на органы грудной клетки ≥ 20 Гр (ОР = 4,4; 95% ДИ: 1,6–12,4) или высокие кумулятивные дозы антрациклинов (ОР = 4,4; 95% ДИ: 1,7–11,4) [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интерес данного клинического наблюдения обусловлен редкостью вторичного ОМЛ в исходе НБ и сложностью диагностики. При появлении клинической симптоматики у пациентов, излечившихся от НБ, в круг дифференциально-диагностического поиска необходимо включать вторичный ОМЛ. В описанном нами случае ремиссия у пациента была достигнута благодаря ранней диагностике и проведению современной антилейкемической терапии, включая аллогенную ТГСК. Генетические исследования должны быть направлены на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию вторичного ОМЛ. Для таких пациентов должны быть выбраны адаптированные схемы химиотерапии с меньшим риском развития вторичных ЗНО и разработаны программы длительного катамнестического наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

Kalinina I.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Evseev D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

1. Morgan J.E., Walker R., Harden M., Phillips R.S. A systematic review of evidence for and against routine surveillance imaging after completing treatment for childhood extracranial solid tumors. *Cancer Med* 2020; 9 (14): 4949–61. DOI: 10.1002/cam4.3110
2. Gibson M.T., Mostoufi-Moab S., Stratton K.L., Leisenring W.M., Barnea D., Chow E.J., et al. Temporal patterns in the risk of chronic health conditions in survivors of childhood cancer diagnosed 1970–99: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 2018; 19 (12): 1590–601. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30537-0
3. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology Children's Oncology Group. Long-term Follow-up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics* 2009; 123 (3): 906–15. DOI: 10.1542/peds.2008-3688
4. Elzembely M.M., Dahlberg A.E., Pinto N., Leger K., Chow E., Park R., et al. Late effects in high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (1): e27421. DOI: 10.1002/pbc.27421

5. Friedman D.N., Henderson T.O. Late Effects and Survivorship Issues in Patients with Neuroblastoma. *Children (Basel)* 2018; 5 (8): 107. DOI: 10.3390/children5080107
6. Laverdière C., Cheung N.V., Kushner B.H., Kramer K., Modak S., LaQuaglia M.P., et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (3): 324–32. DOI: 10.1002/pbc.20331
7. Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J., Stovall M., et al. 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
8. Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., et al. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34 (5): 308–19. DOI: 10.1080/08880018.2017.1373314
9. Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD; 1999. P. 65–72.
10. D'Angio G.J., Evans A.E., Koop C.E. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* 1971; 1 (7708): 1046–9. DOI: 10.1016/S0140-6736(71)91606-0
11. Seeger R.C., Reynolds C.P. Neuroblastoma. In: *Bone Marrow Transplantation*. Ed. by Forman S.J., Blume K.G., Thomas E.D. Cambridge, England: Blackwell; 1994. Pp. 814–826.
12. Thorsten S., Barbara H., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; 229 (3): 147–67. DOI: 10.1055/s-0043-103086
13. Moroz V., Machin D., Faldum A., Hero B., Iehara T., Mosseri V., et al. 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
14. Applebaum M.A., Henderson T.O., Lee S.M., Pinto N., Volchenbom 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
15. Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., London W.B., et al. 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
16. Kreissman S.G., Seeger R.C., Matthay K.K., London W.B., Spoto R., Grupp S.A., et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (10): 999–1008. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70309-7
17. Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.X., Yataghena K., Jhanwar S.C., et al. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (1): 17–22. DOI: 10.1002/pbc.21931
18. Martin A., Schneiderman J., Helenowski I.B., Morgan E., Dilley K., Danner-Koplik K., et al. 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
19. Rubino C., Adjadj E., Guérin S., Guibout C., Shamsaldin A., Dondon M., et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer* 2003; 107 (5): 791–6. DOI: 10.1002/ijc.11455
20. Garaventa A., Gambini C., Villavecchia G., Cataldo A.D., Bertolazzi L., Pizzitola M.R., et al. Second Malignancies in Children with Neuroblastoma after Combined Treatment with 131I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer* 2003; 97 (5): 1332–8. DOI: 10.1002/cncr.11167
21. Arber D.A., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M. J., Beau M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
22. Smith M.A., Rubinstein L., Ungerleider R.S. Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia Following Treatment with Epipodophyllotoxins: Estimating the Risks. *Med Pediatr Oncol* 1994; 23 (2): 86–98. DOI: 10.1002/mpo.2950230205
23. Godley L.A., Larson R.A. Therapy-related myeloid leukemia. *Semin Oncol* 2008; 35 (4): 418–29. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2008.04.012
24. Deley L., Leblanc T., Shamsaldin A., Raquin M.A., Lacour B., Sommelet D., et al. Risk of Secondary Leukemia After a Solid Tumor in Childhood According to the Dose of Epipodophyllotoxins and Anthracyclines: A Case-Control Study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol* 2003; 21 (6): 1074–81. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.100
25. Kern W., Haferlach T., Schnittger S., Hiddemann W., Schoch C. Prognosis in Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia and Impact of Karyotype. *J Clin Oncol* 2004; 22 (12): 2510–1. DOI: 10.1200/JCO.2004.99.301
26. Cho H.W., Choi Y.B., Yi E.S., Lee J.W., Sung K.W., Koo H.H., et al. Therapy-related myeloid neoplasms in children and adolescents. *Blood Res* 2016; 51 (4): 242–8. DOI: 10.5045/br.2016.51.4.242
27. Santos-Machado T.M., Zerbini M.C., Cristofani L.M., Azevedo P.M., Almeida M.T., Maluf P.T. Jr, Odone-Filho V. Simultaneous occurrence of advanced neuroblastoma and acute myeloid leukemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18 (2): 129–35. DOI: 10.1080/088800101300002964
28. Vafaie M., Jaseb K., Fekri K., Haghi S. Simultaneous occurrence of advanced neuroblastoma and acute lymphoblastic leukemia: a case report. *Middle East J Cancer* 2011; 2 (1): 33–6.
29. Sylvia M.T., Rani J., Basu D., Kar R., Dubashi B. Concurrent Presentation of Therapy Related Acute Myeloid Leukemia in a Case of Neuroblastoma. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32 (Suppl 1): 11–4. DOI: 10.1007/s12288-015-0518-1
30. Qin N., Wang Z., Liu Q., Song N., Wilson C.L., Ehrhardt M.J., et al. Pathogenic Germline Mutations in DNA Repair Genes in Combination with Cancer Treatment Exposures and Risk of Subsequent Neoplasms Among Long-Term Survivors of Childhood Cancer. *J Clin Oncol* 2020; JCO1902760 DOI: 10.1200/JCO.19.02760