

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра

Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров, А.С. Саломатина, А.Е. Друй, Н.С. Грачев, Р.А. Моисеенко, Н.В. Бабаскина, Г.А. Новичкова, Т.В. Шаманская

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

Интенсификация терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного/высокого риска привела к улучшению выживаемости, но в то же время в группе выживших отмечается высокая частота встречаемости отдаленных побочных эффектов (ОПЭ) терапии. Самым серьезным ОПЭ является развитие вторичных злокачественных опухолей (ВЗО) с частотой встречаемости 1,2%. В исследование включены 176 выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, которые получили лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра им. Дмитрия Рогачева. Специфическое лечение проводилось по модифицированному протоколу GPOH NB-2004 с января 2012 г. по декабрь 2019 г. Режимы высокодозной химиотерапии включали карбоплатин/этопозид/мелфалан (СЕМ) (до июля 2013 г.) и треоосульфат/мелфалан (Тreo/MeI) (с июля 2013 г. по настоящее время). С июля 2014 г. пациентам с НБ группы высокого риска с сохранением метаболически активной опухоли после этапа индукции проводилась терапия ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МИБГ-терапия). Тридцать шесть (20%) пациентов, включенных в исследование, развили рецидив заболевания. Терапия рецидива проводилась в зависимости от инициальной группы риска, объема предшествующей терапии и характера рецидива. Медиана времени наблюдения от даты постановки диагноза НБ до даты последнего наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 76 мес (разброс 37–152 мес). Дата проведения анализа – 31.12.2023. Всем пациентам при выявлении ВЗО проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных и соматических вариантов в генах в лаборатории молекулярной биологии и лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Использовались метод высокопроизводительного секвенирования ДНК, выделенной из ткани опухоли, для поиска соматических вариантов (панель «Генетическая характеристика детских солидных опухолей (Pediatric oncopanel v.4.2)») и полногеномное секвенирование ДНК, выделенной из периферической крови пациента, в целях поиска герминальных мутаций в генах, ассоциированных с синдромами предрасположенности к опухолям. В ходе исследования выявлено 3 (1,7%) случая ВЗО: папиллярная карцинома щитовидной железы ($n = 2$), вторичный острый миелоидный лейкоз ($n = 1$). Возраст пациентов на момент постановки диагноза НБ, которые развили ВЗО, составил 39, 52 и 55 месяцев. В 2 случаях пациенты изначально были из группы высокого риска и в 1 – с комбинированным рецидивом из группы промежуточного риска. Высокодозная химиотерапия проведена 2 пациентам группы высокого риска в первой линии и 1 пациенту группы промежуточного риска в рецидиве. ^{131}I -МИБГ-терапия в первой линии и лучевая терапия на область головы в рецидиве проводились в 1 случае. Время развития ВЗО от даты диагноза НБ составило 66,5, 76,5 и 56,6 мес. Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ промежуточного/высокого риска через 5, 6 и 7 лет составила 0,73% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,01–5,07), 1,64% (95% ДИ 0,41–6,44) и 2,75% (95% ДИ 0,88–8,42) соответственно. В ходе молекулярно-генетического анализа в образцах ткани опухоли были выявлены соматические генетические варианты, в то время как герминальных мутаций в генах, составляющих регион интереса, обнаружено не было. ВЗО являются редким, но грозным осложнением терапии пациентов с НБ. Важное значение имеет тщательное динамическое наблюдение за больными с НБ, завершившими лечение, с формированием алгоритма обследования на основе объема проведенной терапии.

Ключевые слова: дети, нейробластома, вторичные злокачественные опухоли, вторичный миелоидный лейкоз, папиллярный рак щитовидной железы

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 59–67.
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

Second malignant neoplasms after neuroblastoma treatment: a single center experience

D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov, A.S. Salomatina, A.E. Druy, N.S. Grachev, R.A. Moiseenko, N.V. Babaskina, G.A. Novichkova, T.V. Shamanskaya

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

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 07.06.2024

Принята к печати 08.07.2024



EDN: EZRIYQ

Контактная информация:

Уталиева Динара Тиморкановна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dinara.utalieva@dgoi.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 07.06.2024

Accepted 08.07.2024

Correspondence:

Dinara T. Utalieva,

a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dinara.utalieva@dgoi.ru

Treatment intensification in patients with intermediate- and high-risk neuroblastoma (NB) has led to improved survival rates. However, NB survivors face a high risk of long-term side effects associated with intensified therapy, with second malignant neoplasms (SMN) being the most serious and occurring in 1.2% of cases. Our study included 176 cancer survivors who had been treated for intermediate- and high-risk NB at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Specific treatment was carried out according to the modified GPOH NB-2004 protocol from January 2012 to December 2019. High-dose preparative chemotherapy regimens included carboplatin/etoposide/melphalan (CEM) (until June 2013) and treosulfan/melphalan (TreoMel) (from July 2013). Starting from July 2014, high-risk NB patients with metabolically active residual tumors received ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) therapy after induction chemotherapy. Thirty-six (20%) patients enrolled in our study developed disease relapse. Treatment for relapsed NB depended on the initial risk group, the extent of previous therapy and the type of relapse. The median follow-up time from the date of diagnosis of NB to the date of last follow-up for the patients included in the study was 76 months (range 37–152 months). The final analysis was performed on 31 December 2023. All the patients diagnosed with a second malignancy underwent molecular genetic testing for germline and somatic gene variants at the Laboratory of Molecular Biology and the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. High-throughput sequencing of DNA isolated from tumor tissues was used for the detection of somatic variants (Genetic Characteristics of Pediatric Solid Tumors panel (Pediatric Oncopanel v.4.2)) and whole-genome sequencing of DNA isolated from the patients' peripheral blood was utilized for the detection of germline mutations in genes associated with tumor predisposition syndromes. Three (1.7%) out of 176 patients developed SMNs: papillary thyroid carcinoma ($n = 2$) and secondary acute myeloid leukemia ($n = 1$). At the diagnosis of NB, they had been aged 39, 52, and 55 months. Two of them had been initially stratified to the high-risk group, and one case had been allocated to the intermediate-risk group (and subsequently developed a combined relapse). The two patients from the high-risk group received high-dose chemotherapy as a part of frontline treatment, while the patient with intermediate-risk NB was given high-dose chemotherapy at the time of relapse. ¹³¹I-MIBG-therapy as a component of frontline therapy and cranial radiotherapy at relapse were performed in one case. The time from the date of NB diagnosis to the development of second malignancy was 66.5, 76.5, and 56.6 months. The cumulative incidence of SMN in the patients diagnosed with intermediate- and high-risk NB after 5, 6, and 7 years was 0.73% (95% confidence interval (CI) 0.01–5.07), 1.64% (95% CI 0.41–6.44), and 2.75% (95% CI 0.88–8.42), respectively. Our molecular genetic analysis revealed the presence of somatic genetic variants in the tumor tissue samples, however, no germline mutations were found in the regions of interest. Second malignancies are rare but serious complications of NB treatment. It is important to closely follow-up surviving patients after treatment for NB, and a follow-up care program should be based on the extent of the prior treatment.

Key words: children, neuroblastoma, second malignant tumors, secondary myeloid leukemia, papillary thyroid cancer

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 59–67.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 7–8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов 0–14 лет [1]. Благодаря риск-адаптированному подходу к терапии НБ отмечено улучшение 5-летней общей выживаемости (ОВ) для пациентов группы наблюдения, превышающей 90%, и для пациентов группы высокого риска, составляющей 40–50% [2, 3]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно пациентов группы высокого риска, обусловлено интенсификацией терапии и, следовательно, значительно более высоким риском развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ), включая вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) [4]. ВЗО являются наиболее грозным и значимым ОПЭ, который связан с объемом проведенной терапии, включая цитостатические препараты, лучевую терапию (ЛТ) и терапию ¹³¹I-метайодбензилгуанидином (¹³¹I-МЙБГ-терапия) [1, 5–8]. В то же время в 8,5% случаев у выживших пациентов причиной развития ВЗО могут являться синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, например синдром Ли–Фраумени, синдромы множественной эндокринной неоплазии 1 и 2, синдром фон Гиппеля–Линдау, синдром Беквита–Видемана и др. [7].

В данной работе проанализирован риск развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 176 пациентов с НБ группы высокого ($n = 104$) и промежуточного ($n = 72$) риска, которые получили специфическое лечение по модифицированному протоколу GPOH NB-2004 (схема терапии представлена на рисунках 1, 2) [8]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Терапия проводилась на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с января 2012 г. по декабрь 2019 г. Обязательным критерием включения в исследование было завершение специфического лечения на момент проведения анализа данных.

Согласно модифицированному протоколу NB-2004 пациенты группы промежуточного риска получали индукционную терапию, состоящую из альтернирующих курсов по схемам N5 и N6, суммарно предусмотрено 6 курсов, 4 курса по схеме N7 с использованием циклофосфида с проведением дифференцировочной терапии 13-цис-ретиновой кислотой (13-цис-РК) [8]. Хирургический этап лечения выполнялся после 4-го или 6-го курса индукционной химиотерапии (ХТ). ЛТ была рекомендована пациентам старше 1 года с метаболически активной остаточной первичной опухолью после 6 курсов индукционной ХТ и хирургического вмешательства перед этапом поддерживающей терапии, суммарная очаговая доза (СОД) составляла 21 Гр в рамках протокола. Проведение ¹³¹I-МЙБГ-терапии у

пациентов группы промежуточного риска не предусматривалось (рисунк 1).

Пациенты группы высокого риска получали индукционную терапию по схеме N5/N6, суммарно предусмотрено проведение 6 курсов [8]. При отсутствии прогрессии после этапа индукции следующим этапом было проведение высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Оперативное вмешательство проводилось пациентам после 4-го или 6-го курса индукционной ХТ (рисунк 2). Режимы кондиционирования включали карбоплатин/этопозид/мелфалан (СЕМ) (до июня 2013 г.) и треосульфан/мелфалан (Трео/Mel) (после июня 2013 г.). С июля 2014 г. пациентам с сохранением метаболически активной опухоли после этапа индукции проводилась ^{131}I -МИБГ-терапия, которая выполнялась до начала высокодозной ХТ. Доза препарата составляла 12 мКи/кг. С ноября 2019 г. пациентам группы высокого риска, достигшим хорошего ответа на этап индукции, предусматривалось в качестве постконсолидационного лечения проведение 5 курсов анти-GD2-иммунотерапии динутуксимабом бета в сочетании с терапией 13-цис-РК.

В рамках протокола лечения ЛТ рассматривалась пациентам с метаболически активной остаточной первичной опухолью после 6 курсов индукционной ХТ и хирургического вмешательства перед этапом аутологичной ТГСК и при наличии резидуальных солитарных метастатических очагов в СОД 21–36 Гр.

В исследуемой группе у 36 пациентов отмечено развитие рецидива заболевания, из них 22 (61%) ребенка изначально были отнесены к группе высокого риска, 14 (39%) – к группе промежуточного риска. Характеристика рецидива и объем противорецидивной терапии представлены в таблице 1.

Всем пациентам, развившим ВЗО, проводилось молекулярно-генетическое исследование в лаборатории молекулярной онкологии и лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, использовалось таргетное высокопроизводительное секвенирование ДНК, выделенной из ткани опухоли, для поиска соматических вариантов (панель «Генетическая характеристика детских солидных опухолей (Pediatric Oncopanel v.4.2)») и полногеномное секвенирование ДНК лейкоцитов периферической крови в целях поиска герминальных мутаций

Рисунок 1

Схема терапии для пациентов группы промежуточного риска согласно протоколу NB-2004
S – операция; N4, N5, N6, N7 – курсы ХТ

Figure 1

Treatment regimen for patients with intermediate-risk neuroblastoma (NB) according to the NB-2004 protocol
S – surgery; N4, N5, N6, N7 – chemotherapy courses; RT – radiation therapy; 13-cis RA – 13-cis Retinoic acid treatment

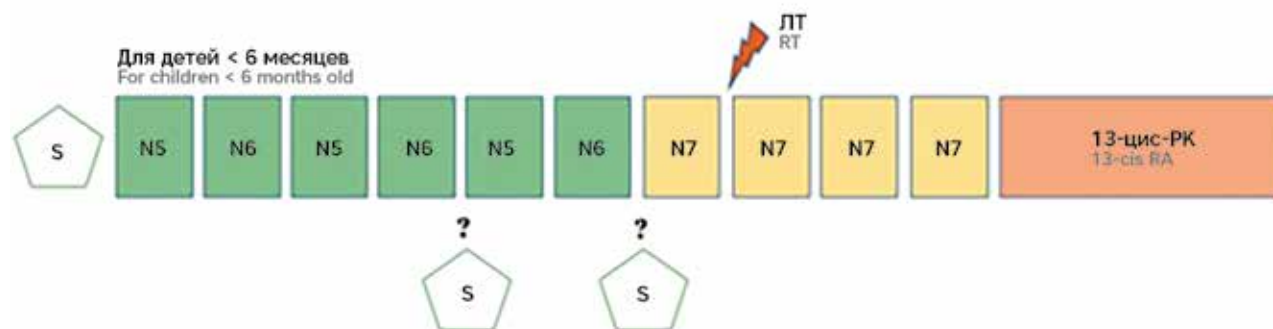
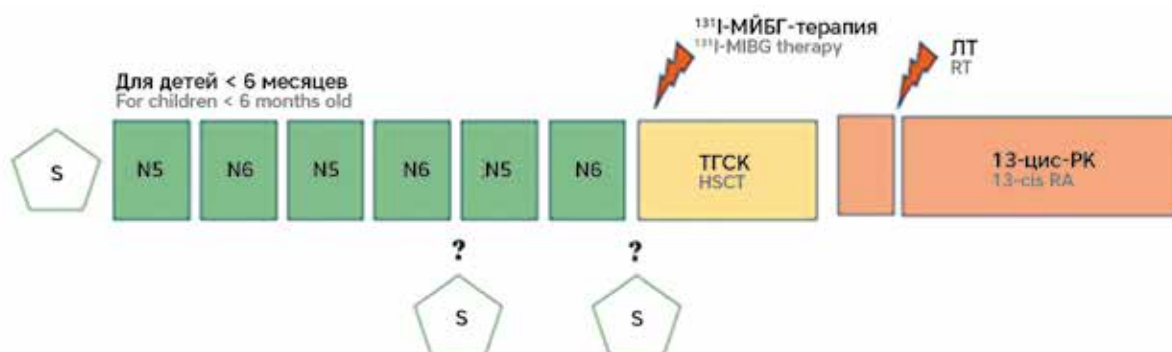


Рисунок 2

Схема терапии для пациентов группы высокого риска согласно протоколу NB-2004
S – операция; N4, N5, N6 – курсы ХТ

Figure 2

Treatment regimen for patients with high-risk NB according to the NB-2004 protocol
S – операция; N4, N5, N6 – курсы ХТ; ^{131}I -МИБГ – ^{131}I -metaiodobenzylguanidine; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation



в генах, ассоциированных с синдромами предрасположенности к опухолям.

Статистический анализ

Непрерывные переменные были описаны с использованием медиан и межквартильных диапазонов, категориальные переменные – с использованием частоты и процентов. Время до развития ВЗО рассчитывали от момента диагноза НБ до момента диагноза ВЗО. С использованием метода Каплана–Майера была оценена кумулятивная частота развития ВЗО с 95% доверительными интервалами (ДИ). Все виды статистического анализа проводились с использованием программного обеспечения Stata версии 17.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана времени наблюдения за 176 пациентами, включенными в исследование, составила

Таблица 1

Характеристика рецидива и объем противорецидивной терапии ($n = 36$)

Table 1
Types of relapses and the extent of treatment for relapses ($n = 36$)

Параметр Parameter	Группа высокого риска ($n = 22$) High-risk group ($n = 22$)	Группа промежуточного риска ($n = 14$) Intermediate-risk group ($n = 14$)
Локальный рецидив ($n = 16$) Local relapse ($n = 16$)	10/16	6/16
Метастатический рецидив ($n = 13$) Metastatic relapse ($n = 13$)	9/13	4/13
Комбинированный рецидив ($n = 7$) Combined relapse ($n = 7$)	3/7	4/7
Операция Surgery	13/22	11/14
TOTEM	1/22	1/14
IT	17/22	2/14
ICE	2/22	2/14
N8	3/22	1/14
N5/N6	1/22	5/14
ЛТ RT	15/22	5/14
^{131}I -МИБГ-терапия ^{131}I -MIBG-therapy	6/22	
ТГСК HSCT	9/22	4/14
Иммунотерапия Immunotherapy	11/22	2/14
ALK-ингибиторы ALK inhibitors	1/22	0/14
13-цис-РК 13-cis RA	3/22	4/14
CCV/CCVE	5/22	2/14

Примечание. TOTEM – топотекан/темозолomid; IT – иринотекан/темозолomid; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; N8 – топотекан, циклофосфамид, этопозид; N5 – цисплатин, этопозид, винкристин; N6 – винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин; CCV/CCVE – винбластин, цеелекоксид, циклофосфамид/винбластин, цеелекоксид, циклофосфамид, этопозид.

Notes. TOTEM – topotecan/temozolomide; IT – irinotecan/temozolomide; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide; N8 – topotecan, cyclophosphamide, etoposide; N5 – cisplatin, etoposide, vincristine; N6 – vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicin; CCV/CCVE – vinblastine, celecoxib, cyclophosphamide/vinblastine, celecoxib, cyclophosphamide, etoposide.

79 мес (разброс 37–152 мес) от момента постановки первичного диагноза. Медиана возраста на момент проведения анализа – 101 месяц (разброс 46–212 месяцев). Значительный удельный вес пациентов группы промежуточного риска в анализируемой когорте был связан с особенностями формирования данной выборки и лучшим прогнозом заболевания в этой группе риска по сравнению с группой высокого риска.

В ходе проспективного исследования выявлено 3 (1,7%) случая ВЗО: папиллярная карцинома щитовидной железы ($n = 2$) и вторичный острый миелоидный лейкоз ($n = 1$). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2
Characteristics of the patients included in the study

Характеристика Characteristics	Пациенты, развившие ВЗО, n (%) Patients who developed SMN, n (%)	Пациенты без ВЗО, n (%) Patients without SMN, n (%)
Пол: Sex:		
мальчики male	2 (66,6)	75 (43,3)
девочки female	1 (33,3)	98 (56,6)
Возраст на момент постановки НБ, месяцы: Age at the time of diagnosis of NB, months:		
< 18	0	81 (47)
≥ 18	3 (100)	92 (53)
Локализация первичной опухоли: Site of primary tumor:		
шея neck	0	4 (2,3)
заднее средостение posterior mediastinum	0	17 (9,8)
забрюшинно внеоргано extraorgan retroperitoneal space	3 (100)	65 (37,6)
надпочечник adrenal gland	0	73 (42,2)
малый таз lesser pelvis	0	1 (0,6)
более одной локализации more than one site	0	11 (6,5)
Стадия: Stage:		
1	0	6 (3,5)
2	1 (33,3)	9 (5,2)
3	1 (33,3)	31 (17,9)
4	1 (33,3)	121 (69,9)
4S	0	6 (3,5)
Группа риска: Risk group:		
промежуточный риск intermediate risk	1 (33,3)	71 (41)
высокий риск high risk	2 (66,6)	102 (59)
MYCN:		
амплификация amplified	1 (33,3)	50 (29)
нет амплификации non-amplified	1 (33,3)	117 (68)
gain	1 (33,3)	6 (3)
Рецидив/прогрессия: Relapse/progression:		
да yes	3/3 (100)	33 (19)
нет no	0	140 (81)

Note. SMN – second malignant neoplasm.

Возраст пациентов на момент установления диагноза ВЗО составил 106, 112 и 128 месяцев. Вторичный острый миелоидный лейкоз установлен у мальчика через 56,6 мес после постановки диагноза НБ, получившего инициальную терапию для пациентов группы промежуточного риска и терапию рецидива, включавшую 6 курсов по схеме TOTEM, высокодозную ХТ (треосульфат/мелфалан) и аутологичную ТГСК, ЛТ на область рецидива опухоли, локализованной в забрюшинном пространстве (СОД – 21 Гр), метронуомную терапию по схеме CCV/CCVE [9]. Через 1 мес после завершения терапии рецидива у ребенка отмечались жалобы на боли в области шеи и фебрильную лихорадку. 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. По данным сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином очагов патологического накопления радиофармпрепарата не определялось. В миелограмме бластные клетки составили более 20%, иммунофенотип бластной популяции соответствовал острому миелоидному лейкозу, М4-вариант с коэкспрессией CD19. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* 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 острого миелоидного лейкоза, в связи с чем проводилась специфическая терапия по данному заболеванию, включая аллогенную ТГСК. В настоящее время пациент жив в ремиссии, длительность наблюдения 93 мес [10].

Развитие папиллярного рака щитовидной железы (pT1bN0M0 и pT2N1bM0) у пациентов с рецидивом НБ группы высокого риска диагностировано через 67,5 и 76,5 мес соответственно от момента постановки диагноза и через 10 и 16 мес соответственно от завершения терапии по поводу НБ. В обоих случаях карцинома щитовидной железы выявлена случайно при плановом проведении ультразвукового исследования. Один пациент получил ^{131}I -МЙБГ-терапию в первой линии, через 12 мес после которой был установлен первичный гипотиреоз. Обоим больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в первом случае – тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов и центральной шейной лимфодиссекцией VI–VII уровней, во втором – тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция VI–VII уровней, биопсия лимфатических узлов клетчатки боковой области шеи (для определения тактики) с последующей двусторонней лимфодиссекцией. В настоящее время пациенты живы с длительностью наблюдения 81 и 82 мес соответственно. Общий объем прове-

денной терапии у пациентов с ЗНО представлен в таблице 3.

Кумулятивная частота развития ВЗО через 5, 6 и 7 лет у пациентов с НБ промежуточного/высокого риска составила 0,73% (95% ДИ 0,01–5,07), 1,64% (95% ДИ 0,41–6,44) и 2,75% (95% ДИ 0,88–8,42) соответственно (таблица 4, рисунок 3).

Молекулярно-генетическое исследование ткани первичной (НБ) и метакронной (папиллярный рак щитовидной железы) опухолей пациента №1 не выявило клинически значимых соматических или потенциально герминальных вариантов. В ткани первичной опухоли (НБ) пациента №2 был выявлен соматический вариант в сайте сплайсинга гена *BRCA2* с.8331+1G>A с долей альтернативного аллеля (ДАА) 17%. Вариант был интерпретирован как имеющий потенциальное клиническое значение (уровень IIC), согласно рекомендациям Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology), Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), Колледжа американских патологов (College of American Pathologists). В ткани папиллярной карциномы щитовидной железы данного пациента были обнаружены следующие генетические варианты: *DICER1* с.5439G>T, p.Glu1813Asp (ДАА 27%), *DICER1* с.1976dup, p.Asp660Ter (ДАА 21%) и *TP53* с.401T>G, p.Phe134Cys (ДАА 45%). Отсутствие данных генетических вариантов в ткани первичной опухоли позволяет однозначно охарактеризовать их как соматические. Следует отметить, что в образце карциномы щитовидной железы вариант в гене *BRCA2* также не был выявлен.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

НБ является одной из самых частых экстракраниальных солидных опухолей у детей, при этом в 50% случаев пациенты с данным заболеванием относятся к группе высокого риска. Интенсивная мультимодальная терапия привела к улучшению ОВ в группе пациентов промежуточного/высокого риска [11]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно пациентов группы высокого риска, обусловлено значительным риском развития ОПЭ, включая ВЗО. Развитие ВЗО является редким, но грозным ОПЭ у выживших пациентов и может служить причиной ранней смерти. Так, в 2009 г. С. Laverdiere и соавт. опубликовали работу, которая была направлена на анализ ОПЭ у 954 выживших с НБ, получавших лечение в период с 1970 по 1986 г. В ходе анализа было выявлено 30 случаев ВЗО, среди которых наблюдались гематологические злокачественные заболевания ($n = 3$), рак щитовидной железы ($n = 8$), почечно-клеточный рак ($n = 5$), саркомы

мягких тканей ($n = 3$), рак молочной железы ($n = 2$), опухоль головного мозга ($n = 1$) и др. ($n = 7$). Кумулятивная частота развития ВЗО увеличивалась со временем наблюдения и составила 3,5% и 7% через 25 лет и 30 лет соответственно после постановки диагноза НБ [12]. Также было показано, что выжившие пациенты чаще развивали ВЗО, чем их братья и сестры [12].

В нашей работе мы оценили частоту встречаемости ВЗО у 176 выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, получавших интенсивное мультимодальное лечение, в том числе

противорецидивную терапию. Стоит отметить, что ВЗО в 2 случаях развились у пациентов группы высокого риска и рецидивом заболевания в возрасте старше 18 месяцев на момент постановки диагноза НБ. Всем пациентам, развившим ВЗО, проводилась высокодозная ХТ с аутологичной ТГСК: в первой линии терапии ($n = 2$), в рецидиве ($n = 1$). Особенностью описанного нами случая является развитие раннего вторичного острого миелоидного лейкоза у ребенка с НБ группы промежуточного риска, который получил программную терапию по протоколу NB-2004 и интенсивную противорецидивную терапию, в том

Таблица 3
Характеристика и объем терапии пациентов, развивших ВЗО ($n = 3$)

Table 3
Characteristics and the extent of treatment given to the patients who developed SMN ($n = 3$)

Параметр Parameter	Пациент №1 Patient 1	Пациент №2 Patient 2	Пациент №3 Patient 3
Терапия первой линии First-line treatment			
Стадия Stage	4	2	3
Группа риска Risk group	Высокая High	Высокая High	Промежуточная Intermediate
Терапия Therapy	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6
¹³¹ I-МИБГ-терапия ¹³¹ I-MIBG-therapy	Да Yes	Нет No	Нет No
Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)	Нет No
ЛТ RT	Забрюшинное пространство (36 Гр) Retroperitoneum (36 Gy)	Нет No	Нет No
Характер рецидива Type of relapse	Метастатический Metastatic	Локальный Local	Комбинированный Combined
Объем противорецидивной терапии Extent of treatment for relapse			
Схема противорецидивной терапии Relapse therapy regimen	ИТ (12 курсов) IT (12 courses)	ИТ (12 курсов) IT (12 courses)	TOTEM (6 курсов) TOTEM (6 courses)
Лучевая терапия в рецидиве Radiation therapy at relapse	Головной мозг (36 Гр) Brain (36 Gy)	Забрюшинное пространство (36 Гр) Retroperitoneum (36 Gy)	Забрюшинное пространство (21 Гр) Retroperitoneum (21 Gy)
Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	Нет No	Нет No	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)
Метрономная терапия в рецидиве Metronomic therapy at relapse	CCVE (24 курса) CCVE (24 courses)	CCVE (2 курса) CCVE (2 courses)	CCVE (18 курсов) CCVE (18 courses)
Иммунотерапия в рецидиве Immunotherapy at relapse	Динутуксимаб бета Dinutuximab beta	Динутуксимаб бета Dinutuximab beta	Нет No
Первичный гипотиреоз до развития рака щитовидной железы Primary hypothyroidism before the development of thyroid cancer	Да Yes	Нет No	Нет No
ВЗО SMN	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Вторичный острый миелоидный лейкоз Secondary acute myeloid leukemia

Таблица 4
Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска

Table 4
The cumulative incidence of SMN in the patients with intermediate- and high-risk NB

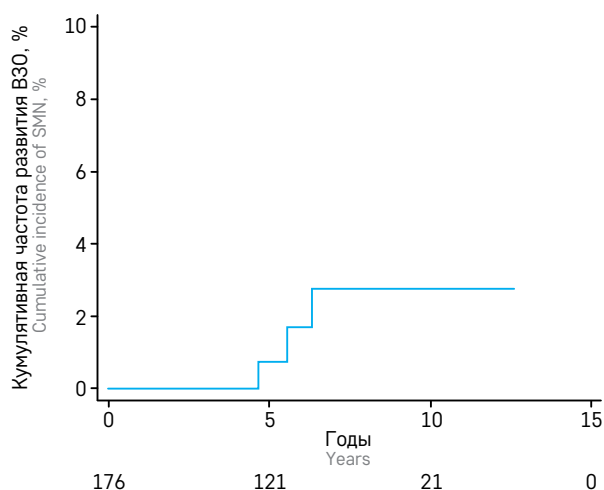
Время постановки диагноза НБ, годы Time from NB diagnosis, years	Число пациентов, n Number of patients, n	ВЗО, n SMN, n	Кумулятивная частота развития ВЗО, % (95% ДИ) Cumulative incidence, % (95% CI)
3–4	176	0	0
4–5	152	1	0,73 (0,01–5,07)
5–6	121	2	1,64 (0,41–6,44)
6–7	97	3	2,75 (0,88–8,42)

Рисунок 3

Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска

Figure 3

The cumulative incidence of SMN in the patients with intermediate- and high-risk NB



числе аутологичную ТГСК и метронормную терапию на основе циклофосфида и этопозид. В работе М. Applebaum и соавт. впервые продемонстрировано развитие вторичного острого миелоидного лейкоза у выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска в течение 5 лет после постановки диагноза. В ходе работы выявлено, что у пациентов с НБ группы высокого риска частота развития ВЗО выше и составляет 1,8% (95% ДИ 1,0–2,6) в сравнении с пациентами группы промежуточного риска – 0,38% (95% ДИ 0,22–0,94) ($p = 0,01$) [4]. А стандартизированное отношение заболеваемости вторичным острым миелоидным лейкозом составило 106,8 (95% ДИ 28,7–273,4) для пациентов с НБ группы высокого риска в сравнении с пациентами группы промежуточного риска – 127,7 (95% ДИ 25,7–373,3) [4].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание связь между характером ВЗО и сроком ее развития. Во многих работах было отмечено, что выжившие пациенты в течение 5 лет после постановки диагноза НБ чаще развивали гематологические злокачественные заболевания (лейкоз, лимфома), а через 5–10 лет наблюдались вторичные солидные опухоли (саркомы, карцинома) [4, 12]. По мнению многих авторов, раннее развитие гематологических злокачественных заболеваний связано с применением химиопрепаратов, оказывающих мутагенное воздействие на клетки организма [13]. Так, применение высоких доз ингибиторов топоизомеразы II (этопозид) приводило к развитию раннего вторичного острого миелоидного лейкоза, в то время как поздний вторичный острый миелоидный лейкоз диагностирован у пациентов, получивших высокие дозы алкилирующих препаратов (мелфалан, циклофосфамид,

ифосфамид) [13, 14]. 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 острого миелоидного лейкоза в 7 раз выше (95% ДИ 2,6–19) в сравнении с больными, которые получили терапию низкими дозами [15].

Вторым фактором риска развития ВЗО помимо ХТ является ЛТ. Интересные данные были получены при анализе 544 выживших пациентов с НБ, получивших лечение с 1948 по 1986 г. [16]. В течение среднего периода наблюдения 15 лет (разброс 5–38 лет) отмечались 13 случаев ВЗО, среди которых чаще всего развивался рак щитовидной железы ($n = 5$), также описаны случаи рака молочной железы ($n = 3$), глиобластомы ($n = 1$), саркомы мягких тканей ($n = 1$), остеосаркомы ($n = 1$). Авторами опубликованной работы была доказана роль ЛТ в возникновении ВЗО, при этом относительный риск составил 4,3 (95% ДИ 0,8–78) [16].

За последние несколько лет заболеваемость вторичной карциномой щитовидной железы у выживших пациентов увеличивается и до сегодняшнего момента установлено, что ЛТ является независимым фактором риска [17]. В нашей практике наблюдалось развитие папиллярного рака щитовидной железы после ЛТ на область головы в объеме 36 Гр. В одной из работ L. Veiga и соавт. была описана роль алкилирующих агентов в возникновении рака щитовидной железы у выживших, но при этом общая кумулятивная доза ЛТ на область щитовидной железы была ≤ 20 Гр ($p = 0,006$) [18]. При более высокой дозе ЛТ влияние ХТ на ВЗО снижалось ($p = 0,03$) [18]. Многими авторами был отмечен дозозависимый эффект ЛТ, т. е. при повышении общей кумулятивной дозы ЛТ на область щитовидной железы более 30 Гр риск развития рака щитовидной железы у выживших пациентов снижался [19].

Есть данные о том, что ¹³¹I-МЙБГ-терапия повышает риск появления вторичного рака щитовидной железы [20, 21]. В литературе описано 3 случая развития рака щитовидной железы у пациентов после ¹³¹I-МЙБГ-терапии [20, 22]. Объяснением данной патологии была недостаточная блокада щитовидной железы и, как следствие, повреждение ее фолликулярных клеток свободным радиоактивным йодом. Приблизительно 2–5% введенного ¹³¹I-МЙБГ попадает в кровоток в виде свободного радиоактивного йода, вызывая дисфункцию и образование узлов щитовидной железы, поэтому необходима ее хорошая блокада [20]. ¹³¹I-МЙБГ-терапия проводилась лишь 1 пациенту в нашей когорте.

Одним из немаловажных факторов развития ВЗО являются синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям. В 2015 г. опубли-

кованы результаты молекулярно-генетического анализа методом полного геномного секвенирования 1120 пациентов, из которых 9% случаев были представлены пациентами с НБ ($n = 100$). Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям были установлены в 8,5% случаев и чаще наблюдались у пациентов с аденокарциномой (69,2%), остеосаркомой (17,9%), ретинобластомой (13,3%), саркомой Юинга (10,9%), рабдомиосаркомой (7,0%) и НБ (4,0%). У пациентов с НБ были выявлены герминальные мутации в генах *ALK*, *SDHB*, *APC* и *BRCA2* [7]. Всем пациентам нашей группы проводился молекулярно-генетический анализ, клинически значимая находка выявлена в 1 случае в виде соматической мутации в генах *Trp53* и *DICER1* в ткани вторичной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют существующий риск развития ВЗО у пациентов, перенесших терапию по поводу НБ группы промежуточного/высокого риска. Кумулятивная частота развития ВЗО возрастает со временем, в связи с чем необхо-

димы дальнейшие исследования, направленные на подтверждение данного заключения. Следовательно, выжившие после НБ пациенты должны находиться под тщательным и длительным мониторингом после завершения терапии. Также показано проведение молекулярно-генетических исследований пациентам, которые развили вторичные опухоли, направленных на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию ВЗО.

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>

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

Yadgarov M.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

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

Литература / References

1. Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2081–91.
2. Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.-G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10.
3. Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr. Clin North Am* 2015; 62 (1): 225–56.
4. 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.
5. 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.
6. Haghiri S., Fayeche C., Mansouri I., Dufour C., Pasqualini C., Bolle S., et al. Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (8): 1984–97.
7. Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (24): 2336–46.
8. German Society for Pediatric Oncology and Hematology GPOH gGmbH. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children With Neuroblastoma: Clinical trial registration NCT00410631 2013, clinicaltrials.gov.
9. 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.
10. Уталиева Д.Т., Калинина И.И., Качанов Д.Ю., Евсеев Д.А., Щербаков А.П., Дубровина М.Э. и др. Случай развития

- вторичного миелоидного лейкоза у пациента с нейробластомой. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии и в педиатрии 2020; 19 (3): 105–13. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-105-113 [Utalieva D.T., Kalinina I.I., Kachanov D.Yu., Evseev D.A., Shcherbakov A.P., Dubrowina M.Ye., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia in a patient with neuroblastoma: case report. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020; 19 (3): 105–13. (In Russ.)].
11. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenbom S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol 2015; 33 (27): 3008–17.
12. Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J.G., 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.
13. Godley L.A., Larson R.A. Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol 2008; 35 (4): 418–29.
14. Martin A., Schneiderman J., Helenowski I.B., Morgan E., Dille K., Danner-Koptik K., et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma: Second Neoplasms After Neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (8): 1350–6.
15. Le Deley M.-C., 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.
16. Rubino C., Adjadj E., Guérin S., Guibout C., Shamsaldin A., Donon M.-G., et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. Int J Cancer 2003; 107 (5): 791–6.
17. Veiga L.H.S., Holmberg E., Anderson H., Pottern L., Sadetzki S., Adams M.J., et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. Radiat Res 2016; 185 (5): 473–84.
18. Veiga L.H.S., Bhatti P., Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M., Smith S.A., et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2012; 21 (1): 92–101.
19. Veiga L.H.S., Lubin J.H., Anderson H., de Vathaire F., Tucker M., Bhatti P., et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res 2012; 178 (4): 365–76.
20. Clement S.C., van Rijn R.R., van Eck-Smit B.L.F., van Trotsenburg A.S.P., Caron H.N., Tytgat G.A.M., et al. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42 (5): 706–15.
21. Lebbink C.A., Waguespack S.G., van Santen H.M. Thyroid Dysfunction and Thyroid Cancer in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Surveillance and Management. Front Horm Res 2021; 54: 140–53.
22. Clement S.C., van Eck-Smit B.L. F., van Trotsenburg A.S.P., Kremer L.C.M., Tytgat G.A.M., van Santen H.M. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 (11): 1833–8.