



ВТОРИЧНЫЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У ВЫЖИВШИХ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОБЛАСТОМОЙ. ОПЫТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ ИМ. ДМИТРИЯ РОГАЧЕВА

АКТУАЛЬНОСТЬ

Интенсификация терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного/высокого риска привела к улучшению выживаемости, но в тоже время в группе выживших отмечается высокая частота встречаемости отдаленных побочных эффектов терапии. Самыми серьезными побочными эффектами являются вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) с частой встречаемостью 1,2% (Mark A. Applebaum, 2015).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ оценить частоту и факторы развития ВЗО у выживших пациентов с НБ, получивших терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 199 выживших пациентов с НБ группы высокого/промежуточного риска, которые получили специфическое лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России с января 2012 г. по декабрь 2019 г. с медианой наблюдения 56 месяцев (разброс 16,4-124,3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проспективного исследования выявлено 4 случая (2%) ВЗО (одна из которых опухоль с неопределённым биологическим поведением): периваскулярная эпителиоидноклеточная опухоль (ПЕКОма) поясничной мышцы справа (n=1), папиллярная карцинома щитовидной железы (n=2), вторичный острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) (n=1). Медиана возраста на момент постановки вторичных ЗНО - 105 месяцев (разброс 60-128). Медиана времени от момента завершения специфической терапии до ВЗО составила 9 месяцев (разброс 1-26 месяцев).

Вторичный ОМЛ установлен у мальчика через 1 месяц после завершения терапии по поводу НБ для группы промежуточного риска и терапии рецидива, включавшую 6 курсов по схеме TOTEM (топотекан/темозолomid), высокодозную химиотерапию (треосульфат/мелфалан) и ауто-ТГСК, лучевую терапию на область рецидива опухоли, локализованной в забрюшинном пространстве (СОД 21Гр), метрoномную терапию по схеме CCV/CCVE (винбластин/целeкоксиб/циклофосфамид/этопозид). Пациенту проводилась специфическая терапия по поводу вторичного ОМЛ. В настоящее время пациент жив в ремиссии, длительность наблюдения 54 месяца.

ПЕКОма развилась у пациента с первично-множественной НБ группы высокого риска через 26 месяцев от завершения терапии. Было выполнено радикальное хирургическое удаление. В настоящее время пациент жив с ПО, длительность наблюдения 10 месяцев.

Выявлено два папиллярных рака щитовидной железы (pT1bN0M0 и pT2N1bM0) у пациентов с рецидивами НБ группы высокого риска, диагностированные через 9 месяцев (у обоих) от завершения терапии. Однако только один пациент получил 131-И-МЙБГ терапию в первой линии, после которой через 12 месяцев был установлен первичный гипотиреоз. Обоим больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в первом случае - тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов и биопсией шейных лимфатических узлов VI-VII уровней, во втором - тиреоидэктомия, центральная (VI-VII) шейная лимфодиссекция, биопсия лимфатических узлов шеи с последующей двусторонней лимфодиссекции. В настоящее время пациенты живы с длительностью наблюдения 2 и 10 месяцев соответственно. Кумулятивная заболеваемость ВЗО у пациентов с НБ промежуточного/высокого риска через 5, 6, 7 лет составила 0,73% (95% ДИ 0.01-5.07%), 1,64% (95% ДИ 0.41-6.44%), 2,75% (95% ДИ 0.88-8.42%), соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вторичные злокачественные опухоли 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. Также показано проведение генетических исследований направленных на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию вторичных ЗНО.

Таблица 1. Характеристика терапии пациентов, развивших ВЗО (n=3)

Лечение	Пациент №1	Пациент №2	Пациент №3
Стадия	4	2	3
Терапия	6 курсов N5/N6	6 курсов N5/N6	6 курсов N5/N6
131-И-МЙБГ	да	нет	нет
Ауто-ТГСК	1 (режим Treo/Mel)	1 (режим Treo/Mel)	1 (режим Treo/Mel в рецидиве)
Лучевая терапия	забрюшинное пространство (36 Гр)	нет	нет
Противорецидивная терапия	иринотекан/темозолomid (12 курсов)	иринотекан/темозолomid (12 курсов)	топотекан/темозолomid (6 курсов)
Лучевая терапия в рецидиве	головной мозг (36 Гр)	забрюшинное пространство (36 Гр)	забрюшинное пространство (21Гр)
Метрoномная терапия в рецидиве	винбластин/целeкоксиб/циклофосфамид /этопозид (24 курса)	винбластин/целeкоксиб/циклофосфамид /этопозид (2 курса)	винбластин/целeкоксиб/циклофосфамид /этопозид (18 курсов)
Иммунотерапия в рецидиве	динутуксимаб-бета	динутуксимаб-бета	нет
Первичный гипотериоз до развития рака щитовидной железы	да	нет	нет
ВЗО	папиллярный рак щитовидной железы	папиллярный рак щитовидной железы	вторичный ОМЛ

Таблица 2. Таблица продолжительности жизни заболеваемости ВЗО с 1-летним интервалом всех случаев

Time from diagnosis years	from NB interval, (n)	No at risk	SMN (n)	Cum. 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 1. Кумулятивная заболеваемость ВЗО с момента постановки диагноза НБ

