

## Вторичные солидные опухоли у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (клинические случаи и обзор литературы)

Ю.В. Скворцова<sup>1</sup>, Д.Н. Балашов<sup>1</sup>, Л.Н. Шелихова<sup>1</sup>, А.Е. Руднева<sup>1</sup>, М.А. Масчан<sup>1</sup>,  
Г.В. Терещенко<sup>1</sup>, Е.В. Скоробогатова<sup>2</sup>, И.В. Кондратенко<sup>2</sup>, С.С. Вахлянская<sup>2</sup>,  
И.Д. Бородин<sup>1</sup>, А.А. Бологов<sup>2</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup>, Е.В. Самочатова<sup>1</sup>, А.А. Масчан<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Саморы Машела, 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России; Россия, 119571 Москва, Ленинский просп., 117

**Контакты:** Юлия Валериевна Скворцова yuscvo@mail.ru

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным методом лечения многих злокачественных и незлокачественных заболеваний. В связи с возрастанием доступности этого метода терапии с каждым годом увеличивается и количество реципиентов ТГСК с поздними осложнениями, среди которых вторичные неоплазии являются одними из наиболее угрожающих. Мы приводим характеристики различных видов вторичных солидных опухолей после аллогенной ТГСК и международные рекомендации по их скринингу и диагностике. Несколько клинических случаев нашего центра позволяют проиллюстрировать поздние эффекты аллогенной ТГСК.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поздние эффекты, вторичные солидные опухоли

DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-2-39-53

### Secondary solid tumors in children after allogeneic hematopoietic stem cells transplantation: case reports and literature review

Skvortsova Yu.V.<sup>1</sup>, Balashov D.N.<sup>1</sup>, Shelichova L.N.<sup>1</sup>, Rudneva A.E.<sup>1</sup>, Maschan M.A.<sup>1</sup>, Tereshchenko G.V.<sup>1</sup>, Skorobogatova E.V.<sup>2</sup>,  
Kondratenko I.V.<sup>2</sup>, Vachlyarskaya S.S.<sup>2</sup>, Borodina I.D.<sup>1</sup>, Bologov A.A.<sup>2</sup>, Rumyantsev A.G.<sup>1</sup>, Samochatova E.V.<sup>1</sup>, Maschan A.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev;  
Ministry of Healthcare of Russia, 1, Samory Mashela Str., Moscow, 117997, Russia;

<sup>2</sup>Russian Children Clinical Hospital; Ministry of Healthcare of Russia, 117, Leninskiy Prospect, Moscow, 119571, Russia

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is an effective approach to cure numerous malignant and nonmalignant diseases. This method is more available now, respectively the number of survivors — recipients of HSCT increases every year. Among long-term complications of HSCT secondary solid cancers are one of the most life-threatening. We discuss different types of secondary solid tumours after HSCT and describe international recommendations of their screening and diagnostic. Several case reports from the single center could illustrate these serious late effects.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, late effects, secondary solid tumours.

### Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) позволяет в настоящее время излечить множество злокачественных гематологических и негематологических заболеваний. Различные виды альтернативных ТГСК делают этот метод распространенным и более доступным для населения. Соответственно возрастает число реконвалесцентов, увеличивается длительность их жизни. Это создает предпосылки для реализации множества отдаленных осложнений ТГСК, с которыми сталкиваются сами пациенты и их доктора по месту жительства. Одним из таких серьезных осложнений являются вторичные

злокачественные заболевания. Ведь ТГСК, имеющая в составе кондиционирования высокодозные химиопрепараты и/или облучение, представляет собой фактор высокого риска развития вторичных злокачественных заболеваний. В настоящее время организованы Международный центр исследований ТГСК (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) и Европейская группа ТГСК (European Group for Blood and Marrow Transplantation), одним из предназначений которых является разработка скрининга вторичных злокачественных заболеваний после трансплантации костного мозга. С их помощью созданы руководства по скринингу неоплазий и проанализированы факто-

ры риска их развития [1] в целях разработки рекомендаций для пациентов и врачей относительно каждого вида злокачественных заболеваний.

Вторичные злокачественные заболевания после ТГСК можно разделить на 3 группы — посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, лейкозы/миелодисплазии и солидные опухоли.

В данной статье мы остановимся на обзоре вторичных солидных опухолей, приведем данные литературы, рекомендации международных сообществ, а также опишем клинические случаи из нашей практики.

### Обзор литературы и рекомендации

Вторичные солидные опухоли возникают в среднем через 5 лет после ТГСК. Встречаемость вторичных неоплазий нарастает со временем, даже спустя 20 лет после ТГСК исследования по мониторингу поздних осложнений не показывают достижения плато в их развитии. Наиболее распространенными локализациями являются полость рта, кожа, молочная и щитовидная железы [2]. По сравнению с общей популяцией пациенты после ТГСК имеют также повышенный риск развития неоплазий пищевода, печени, нервной системы, костей и соединительной ткани. Доказанными факторами риска являются миелоаблативное тотальное облучение тела (ТОТ), ранний возраст к моменту проведения ТГСК, хроническая реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и пролонгированная (свыше 24 мес) иммуносупрессивная терапия (ИСТ) [3]. Всех реципиентов ТГСК необходимо уведомлять о риске развития вторичных неоплазий и стимулировать их ежегодно проходить контрольные обследования и так называемый скрининг.

Многие организации разработали стандартизованные методы скрининга неоплазий, которые сейчас являются рутинным способом оценки общей популяции, однако требуются модификации для реципиентов ТГСК. В связи с этим утверждена рабочая группа при Международном центре исследований поздних эффектов после ТГСК, Рабочем комитете по качеству жизни (Center for International Blood and Marrow Transplant Research Late Effects and Quality of Life), Европейской группе по изучению поздних осложнений и качества жизни после ТГСК (European Group for Blood and Marrow Transplantation Complications and Quality of Life Working Party). Данная группа предлагает рекомендации по скринингу и предупреждению развития отдельных неоплазий у реципиентов ТГСК, которые будут приведены ниже. С помощью созданных руководств в последние годы удалось несколько повысить выживаемость пациентов со вторичными солидными опухолями после ТГСК — так, 5- и 10-летняя общая выживаемость в настоящее время составляют 50 и 46 % соответственно [4].

Остановимся на наиболее частых вторичных неоплазиях реципиентов ТГСК с учетом детской популяции.

### Рак кожи

Существует 3 главных типа рака кожи — базально-клеточный рак (БКР), плоскоклеточный рак (ПКР) и меланома. Средняя стандартизованная по возрасту частота встречаемости меланомы у мужчин и женщин составляет 3,3 и 2,8 на 100 тыс. человек соответственно [5]. По другим видам раков кожи такой статистики нет. Встречаемость резко варьирует в зависимости от стран и этнической принадлежности, наиболее высока она у европейцев. БКР и ПКР наиболее распространены и имеют более благоприятный прогноз по сравнению с другими раками кожи в общей популяции. Непосредственным предраком обоих состояний является актинический кератоз. Ежегодная трансформация его в рак описана в 0,03–20 % случаев. Хорошо известным фактором риска развития меланомы и других раков кожи является ультрафиолетовое облучение. А наиболее высоким риском признана длительная ИСТ (как у пациентов с хронической РТПХ, так и после пересадки солидных органов).

По данным статистики, встречаемость раков кожи после ТГСК составляет 105 на 100 тыс. человек для БКР, 76 для СКР и 18–76 для меланомы. По меньшей мере 5 крупных исследований описывают увеличение встречаемости меланомы после аллогенной ТГСК по сравнению с общей популяцией. Риск развития меланомы также повышен после проведения ТГСК с кондиционированием со сниженной токсичностью. Хроническая РТПХ, более молодой возраст и миелоаблативное тотальное облучение тела (разовая доза не менее 10 Гр или фракционированная доза не менее 13 Гр) — доказанные факторы риска для развития вторичных раков кожи [6–9]. Также описано, что применение вориконазола способно повышать риск развития рака кожи у реципиентов ТГСК и трансплантации солидных органов [10]. Не вполне определены факторы риска возникновения неоплазий у реципиентов ТГСК по поводу незлокачественных заболеваний. Однозначным фактором риска развития вторичных раков кожи после ТГСК в детской популяции являются заболевания с повышенной ломкостью хромосом, как у детей с анемией Фанкони.

**Рекомендации.** Согласно вышеприведенным данным реципиенты ТГСК должны проходить ежегодное обследование по поводу новообразований кожи с целью более раннего выявления заболевания. Всем больным рекомендуется соблюдать правила защиты кожи от ультрафиолетового облучения — экранирование кожи одеждой и нанесение солнцезащитных кремов. Доказана эффективность этих мероприятий [11, 12]. Самый простой метод выявления раков кожи — физикальный осмотр. Повышенной настороженности требуют больные, перенесшие миелоаблативное ТОТ, дети, пациенты с хронической РТПХ, а также пациенты с врожденными заболеваниями с генетической нестабильностью, такими как анемия Фанкони.

При обнаружении на коже подозрительных образований необходимо проведение их тщательной оценки с возможной биопсией.

#### **Рак щитовидной железы**

Рак щитовидной железы является самым распространенным среди раков эндокринной системы. Встречаемость у мужчин и женщин составляет 1,9 и 6,1 на 100 тыс. человек соответственно [5]. За последние десятилетия частота встречаемости рака щитовидной железы медленно возрастает без изменений уровня смертности (0,5 летального исхода на 100 тыс. населения в год). Очевидно, это следствие более раннего выявления процесса. Хорошо известными факторами риска являются облучение и экспозиция к радиоактивным изотопам йода, хотя большинство дифференцированных раков щитовидной железы (папиллярный и фолликулярный) не связаны с облучением.

Данные о встречаемости рака щитовидной железы у реципиентов ТГСК противоречивы — ряд авторов описывают более высокие показатели по сравнению с общей популяцией [7], другие их не признают [13].

Рабочая группа при Европейской группе по изучению поздних осложнений и качества жизни после ТГСК проанализировала данные 68 936 пациентов, перенесших ТГСК в 1985–2003 гг. Она обнаружила более высокую встречаемость рака щитовидной железы по сравнению с общей популяцией — стандартизованный индекс встречаемости (standardized incidence ratio, SIR) составил 3,26 [14]. Мультивариантный анализ показал, что возраст менее 20 лет к моменту ТГСК являлся наиболее значимым фактором риска вторичного рака щитовидной железы: относительный риск, или индекс риска (risk ratio, RR), равнялся 24,6 для возраста 0–10 лет и 4,8 для 11–20 лет. Другими факторами риска являлись облучение (RR — 3,44), женский пол (RR — 2,79) и хроническая РТПХ (RR — 2,94). Средний интервал между ТГСК и развитием рака щитовидной железы составил 8,5 года.

**Рекомендации.** «Краеугольным камнем» скрининга рака щитовидной железы остается пальпация шеи (как минимум раз в год). Нет доказанного преимущества проведения ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы. Настороженность следует внушить лицам, получившим ТГСК в детском возрасте, реципиентам тотального облучения тела, женщинам и пациентам с хронической РТПХ.

#### **Орофарингеальный рак**

Встречаемость орофарингеального рака у мужчин и женщин составляет 5,5 и 2,5 на 100 тыс. населения соответственно [5]. Наиболее распространен ПКР полости рта. Его основными факторами риска являются курение и употребление алкоголя, среди других факторов — низкий социально-экономический статус, особенности диеты, недостаточная гигиена полости рта, жевание табака и бетеля, облучение и генетическая предрасположенность.

Среди вторичных раков у реципиентов ТГСК орофарингеальный рак встречается наиболее часто. Эта частота варьирует от 32 до 92 на 100 тыс. населения в год с риском в 7–16 раз выше по сравнению с общей популяцией. Риск орофарингеального рака также повышен у реципиентов ТГСК с кондиционированием со сниженной токсичностью (SIR — 46,7) [15]. Вероятность развития ПКР полости рта особенно высока у пациентов с хронической РТПХ, получавших ИСТ 24 мес и более [7–9, 16]. В дополнение к хронической РТПХ режимы кондиционирования с экранирующим облучением также являются факторами риска рака полости рта (RR — 4,7). Исследования на детских когортах показали повышенную встречаемость рака полости рта после аутологичных ТГСК [17]. Огромный риск развития орофарингеального рака у пациентов с анемией Фанкони, это наиболее частый вид вторичных неоплазий у данной категории больных. У иммунокомпрометированных пациентов значимую роль в развитии орофарингеального рака может играть вирус папилломы человека (ВПЧ).

**Рекомендации.** Все пациенты должны быть информированы о риске и симптомах орофарингеального рака. Рекомендуется ежегодно посещать стоматолога с оценкой предраковых состояний и биопсией подозрительных участков слизистой оболочки. Но первоначально оценить полость рта может любой врач, проводящий ежегодное физикальное обследование. Для пациентов с хронической РТПХ и другими факторами риска развития орофарингеального рака рекомендуется проводить скрининг каждые 6 мес. Профилактические мероприятия касаются образа жизни, гигиены, отказа от курения. Особого внимания требуют лица, получившие в детском возрасте ТГСК с облучением в режиме кондиционирования.

#### **Рак пищевода**

Средняя стандартизованная по возрасту частота встречаемости рака пищевода у мужчин и женщин составляет 9 и 3,1 на 100 тыс. населения соответственно [5]. В странах, где уровень курения невысок, наиболее частым подвидом является аденокарцинома, там же, где курение распространено, более типичен ПКР. Факторы риска развития рака пищевода — табакокурение, употребление алкоголя, низкий социально-экономический статус, диетические особенности, заболевания пищевода, предшествующие новообразования головы и шеи, применение бисфосфонатов, воздействие облучения и генетическая предрасположенность. Пищевод Баррета является наиболее частым предшественником аденокарциномы этого органа. К факторам, повышающим риск развития пищевода Баррета, относят принадлежность к европеоидной расе, старший возраст, ожирение, длительный гастроэзофагеальный рефлюкс.

Встречаемость рака пищевода у пациентов после ТГСК варьирует от 4 до 59 на 100 тыс. человек в год, SIR, в сравнении с общей популяцией, выше в 8,5–11

раз. Риск вторичного рака пищевода повышен у больных с хронической РТПХ и пациентов, получающих ИСТ 24 мес и более [16, 8]. Экстенсивная хроническая РТПХ является доказанным фактором риска с RR, равным 5,3. Информация по случаям рака пищевода после ТГСК в детской популяции очень ограничена.

**Рекомендации.** Реципиенты ТГСК должны быть проинформированы о возможности развития и симптомах рака пищевода. Больным с гастроэзофагеальным рефлюксом и дисфагией необходимо ежегодно проводить эзофагогастродуоденоскопию (ЭФГДС). Также эндоскопический скрининг рекомендуется для пациентов, получающих ИСТ 2 года и более, особенно если у них присутствуют такие симптомы, как дисфагия и изжога. Проведению ЭФГДС обязательно подлежат дети и взрослые с анемией Фанкони. Исследование пищевода с барием менее дорогостоящее и может также использоваться для скрининга, но его чувствительность неизвестна.

#### **Новообразования печени**

Ежегодно возрастает выявляемость гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Средняя встречаемость среди мужчин и женщин составляет 15,3 и 5,4 на 100 тыс. населения соответственно [5]. Потенциальными факторами риска являются хронические гепатиты В и С в анамнезе, хронические активные гепатиты и цирроз печени.

В некоторых исследованиях указывают на более высокий риск развития ГЦК у реципиентов как аутологичной, так и аллогенной ТГСК с миелоаблативным кондиционированием (риск выше в 6–28 раз по сравнению со здоровой популяцией) [7, 18]. Та же тенденция описана для реципиентов ТГСК с кондиционированием со сниженной токсичностью (SIR – 5,96) [15]. Факторами риска являются детский возраст к моменту ТГСК, хронический гепатит С в анамнезе, цирроз печени и ТОТ в составе кондиционирования. Нет данных о влиянии РТПХ на развитие ГЦК. Дополнительным фактором риска является гемосидероз вследствие предшествующих трансфузий [19, 20]. Перегрузка железом может приводить к развитию хронической болезни печени и/или последующему развитию ГЦК как при врожденных, так и при приобретенных гемосидерозах.

**Рекомендации.** Используются стандартные рекомендации для скрининга ГЦК (такие же, как для общей популяции): пациентам группы высокого риска каждые 6 мес проводят УЗИ органов брюшной полости с оценкой состояния печени.

#### **Рак молочной железы**

Рак молочной железы является наиболее распространенным и лидирующим по причине смертности от рака у женщин. Средняя частота встречаемости составляет 43,3 на 100 тыс. населения в год [5]. При введении программ скрининга удалось снизить летальность от рака молочной железы на 20–48 %.

Средняя встречаемость рака молочной железы у реципиентов ТГСК не превышает таковую в общей популяции. Однако при проведении ТГСК в раннем возрасте (особенно у детей младше 18 лет) риск развития рака молочной железы повышен [13, 21]. Встречаемость рака молочной железы возрастает параллельно удлинению срока после ТГСК – от 0,8 % (спустя 10 лет) до 4,6 и 11 % к 20 и 25 годам соответственно [21]. Выявлена ассоциация между проведением ТОТ в кондиционировании и повышенным риском развития рака молочной железы. Данный эффект более выражен при проведении ТГСК в возрасте младше 10 лет – наблюдается увеличение риска развития солидных опухолей в 55 раз по сравнению с общей популяцией. Риск остается повышенным в 4–6 раз у лиц, получивших ТГСК в возрасте 10–19 и 20–29 лет. Другие исследования сообщают о повышении риска развития рака молочной железы после применения анти-тимоцитарного глобулина (АТГ) [7] и ростовых факторов [22].

**Рекомендации.** Всем реципиентам ТГСК необходимо сообщать о риске развития рака молочной железы и важности обращения при первых тревожных симптомах (обнаружении узлов). После 40 лет пациентам рекомендуется ежегодное проведение физического обследования молочных желез и маммографии. Для получивших облучение грудной клетки или ТОТ необходим скрининг с возраста 25 лет или спустя 8 лет от окончания облучения – ежегодное клиническое обследование, маммография, магнитно-резонансная томография (МРТ) молочных желез [23]. Женщинам с повышенным риском развития рака молочной железы (например, носителей мутации гена *BRCA*) следует проводить мониторинг с более раннего возраста. Дополнительно к маммографии можно рекомендовать УЗИ молочных желез, но более предпочтительным является МРТ.

#### **Рак шейки матки и эндометрия**

Встречаемость рака шейки матки составляет 14 на 100 тыс. населения в год [5], но она несколько сократилась после внедрения в практику теста Папаниколау (Papnicolaou, Pap). Более чем в 80 % случаев – это ПКР, 10–20 % составляет аденокарцинома. На ранних стадиях рак шейки матки не проявляет себя, при прогрессировании же отмечаются патологическое кровотечение из половых путей, боли в области малого таза или во время полового акта (на поздних стадиях). Учитывая то, что вирус папилломы человека (такие подтипы как ВПЧ16 и ВПЧ18) встречаются более чем в 80 % случаев рака шейки матки, всех женщин желательно вакцинировать от ВПЧ в возрасте 9–26 лет [24, 25]. Центры контроля над заболеваниями и их предупреждения рекомендуют проведение вакцинации от ВПЧ для девочек и мальчиков в возрасте 11–12 лет.

Частота встречаемости рака эндометрия составляет 8,2 на 100 тыс. в год [5]. Обычно этот вид рака развивается после менопаузы, первым симптомом



становится вагинальное кровотечение. Известными факторами риска являются ожирение и повышенный уровень эстрогенов. Часто данный рак развивается на месте гиперплазии эндометрия и в 80 % случаев является аденокарциномой.

Частота встречаемости рака шейки матки и рака эндометрия у реципиентов ТГСК составляет соответственно 2–67 и 2–7 на 100 тыс. человек в год [7, 22]. В нескольких исследованиях показано, что не выявлено возрастания частоты встречаемости по сравнению с общей популяцией. Факторами риска развития рака шейки матки у реципиентов ТГСК являются возраст более 34 лет и длительное течение хронической РТПХ (более 3 лет). ВПЧ-ассоциированная цервикальная дисплазия наблюдается у 1/3 выживших после аллогенной ТГСК (ВПЧ16 и ВПЧ18). Данные по развитию рака шейки матки и эндометрия в детской популяции очень ограничены.

**Рекомендации.** Скрининг и профилактика для реципиентов ТГСК включают в себя ежегодное исследование органов малого таза. Иммунокомпрометированным пациентам рекомендуется проведение вакцинации от ВПЧ, хотя ее эффективность для реципиентов ТГСК не доказана [25]. С этой целью необходимо введение 3 доз вакцины (начиная с 12 мес после ТГСК) как девочкам, так и мальчикам в возрасте 9–26 лет. Для женщин, получивших ТГСК в менопаузе, важно предоставление информации о риске развития рака эндометрия. Для реципиенток ТГСК рекомендуется проведение заместительной гормональной терапии комбинированными препаратами эстрогенов и прогестерона, так как изолированное применение эстрогенов повышает риск развития рака эндометрия.

#### **Рак яичника**

Очень мало исследований о встречаемости рака яичника после ТГСК. Не описано специфических факторов риска в связи с трансплантацией.

**Рекомендации.** Главным является выявление пациенток на раннем сроке заболевания. Необходимо проведение рутинного скрининга. Это включает в себя физикальный осмотр, трансвагинальное УЗИ и определение сывороточных уровней онкомаркера СА125.

#### **Рак яичка**

Обычно рак яичка манифестирует в возрасте 20–30 лет и составляет 1 % от всех злокачественных опухолей у мужчин [26]. Средняя встречаемость равна 1,5 на 100 тыс. населения в год [5]. Факторами риска являются крипторхизм/гипоспадия, наследственность, нарушение фертильности, табакокурение, избыточные масса тела и рост, ВИЧ-инфекция, европеоидная раса, испанское происхождение, экспозиция к органохлоринам.

Встречаемость рака яичка у реципиентов ТГСК составляет 4–5 на 100 тыс. в год без увеличения риска по сравнению с общей популяцией. Специфических факторов риска не выявлено.

**Рекомендации.** Не отличаются от общей популяции: ежегодное проведение физикального осмотра.

#### **Другие солидные опухоли**

У реципиентов ТГСК отмечается повышенный риск развития опухолей центральной нервной системы (ЦНС), сарком [22]. Необходимо выработать настороженность в отношении развития вторичных новообразований и своевременно обращать внимание на малейшие симптомы. Факторами риска развития вторичных опухолей ЦНС являются облучение ЦНС и ТОТ в анамнезе [27].

#### **Другие наблюдения**

Не выявлено различий во встречаемости вторичных солидных опухолей в зависимости от типа донора и HLA- (human leukocyte antigen – система лейкоцитарных антигенов человека) совместимости [7, 13]. Мало данных относительно риска трансплантации пуповинной крови и гаплоидентичных ТГСК. Риск развития вторичных опухолей выше у реципиентов ТГСК по поводу острого лейкоза и хронического миелолейкоза по сравнению с больными с доброкачественными заболеваниями. Риск развития ПКР кожи и полости рта выше у реципиентов мужского пола, а риск развития рака щитовидной железы и меланомы выше у женщин.

Конечно, показатели встречаемости могут различаться в зависимости от этнической принадлежности и уровня скрининга, проводимого в разных странах. Кроме того, вариации могут быть обусловлены недостаточными данными регистров, с учетом того что во многих центрах плохо ведется учет пациентов на длительных сроках после ТГСК.

Поэтому настоятельно рекомендуется поддерживать связь с пациентами после ТГСК и тщательно отмечать катamnестические данные. Непонятно, когда именно надо осуществлять скрининг после ТГСК на вторичные опухоли, так как их возникновение «растянуто» во времени. Так, по результатам исследования 47 697 пациентов с лечением злокачественных заболеваний в детском возрасте и наблюдением до возраста 79 лет кумулятивный риск вторичных опухолей повышался к возрасту 60–80 лет с преобладанием рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем у пациентов старше 60 лет. Реципиенты ТГСК в детском возрасте имеют повышенный риск вторичных неоплазий на протяжении всей жизни. Более надежным методом скрининга и раннего выявления вторичных опухолей у детей является диагностика ранних клинических проявлений/симптомов.

Факторы риска развития вторичных солидных опухолей и рекомендации по их скринингу приведены в табл. 1 и 2 соответственно [1]. Данные рекомендации являются результатом синтеза разработок, предложенных Американским онкологическим обществом и Национальной противораковой сетью США. Они активно используются для скрининга солидных опухолей

Таблица 1. Факторы риска вторичных опухолей у реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1]

Table 1. Risk factors for secondary tumors in HSCT recipients [1]

Локализация Localization	Факторы риска Risk factors
Кожа Skin	Хроническая РТПХ Chronic GVHD
ПКР кожи Squamous cell carcinoma	Острая РТПХ, хроническая РТПХ, мужской возраст, возраст менее 18 лет к моменту ТГСК Acute GVHD, chronic GVHD, male gender, age less than 18 years by HSCT time
БКР кожи Basal cell carcinoma	Возраст менее 18 лет к моменту ТГСК, миелоаблативное ТОТ, европеоидная раса, хроническая РТПХ Age less than 18 years by HSCT time, myeloablative TBI, Europoid race, chronic GVHD
Меланома Melanoma	Миелоаблативное ТОТ, Т-клеточная деплеция, женский пол Myeloablative TBI, T-cell depletion, female gender
Щитовидная железа Thyroid	Облучение в кондиционировании, женский пол, возраст менее 20 лет к моменту ТГСК, хроническая РТПХ Irradiation in conditioning, female gender, age less than 20 years by HSCT time, chronic GVHD
Полость рта Oral cavity	Персистирующая хроническая РТПХ, ИСТ более 24 мес, включая профилактику, локализованное облучение, возраст менее 10 лет к моменту ТГСК, мужской пол Persistent chronic GVHD, IST more than 24 months, including preventive therapy; local irradiation; age less than 10 years by HSCT time; male gender
Пищевод Esophagus	Персистирующая хроническая РТПХ, пролонгированная ИСТ (более 24 мес) Persistent chronic GVHD, prolonged IST (more than 24 months)
Желудок Stomach	Не описаны Not reported
Толстая и прямая кишки Colon, rectum	Не описаны Not reported
Печень Liver	ТОТ, возраст менее 34 лет к моменту ТГСК, цирроз печени, хронический гепатит С TBI, age less than 34 years by HSCT time, cirrhosis, chronic hepatitis C
Легкое Lungs	Табакокурение перед ТГСК Smoking before HSCT
Молочная железа Breast	Миелоаблативное ТОТ или облучение грудной клетки, возраст менее 18 лет к моменту ТГСК, использование ростовых факторов, АТГ Myeloablative TBI or chest irradiation, age less than 18 years by HSCT time, use of growth factors, ATG
Шейка матки Cervix	Хроническая РТПХ и ИСТ более 3 лет, возраст более 34 лет Chronic GVHD and IST for more than 3 years, age over 34 years
Эндометрий Endometrium	Не описаны Not reported
Яичник Ovary	Не описаны Not reported
Простата Prostate	Не описаны Not reported
Яичко Testis	Не описаны Not reported
ЦНС CNS	Облучение ЦНС Cranial irradiation
Саркома Sarcoma	Не описаны Not reported

**Примечание.** БКР – базально-клеточный рак, ИСТ – иммуносупрессивная терапия, ПКР – плоскоклеточный рак, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина», ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ТОТ – тотальное облучение тела, ЦНС – центральная нервная система.

**Note.** BCC – basal cell carcinoma, IST – immunosuppression therapy, SCC – squamous cell carcinoma, GVHD – graft-versus-host disease, HSCT – hematopoietic stem cell transplantation, TBI – total body irradiation, CNS – Central nervous system.

в общей популяции и были адаптированы для реципиентов ТГСК.

### Клинические случаи

Проанализированы отдаленные осложнения аллогенной ТГСК у 295 детей, получивших лечение в отделении трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» (РДКБ)

Минздрава России (Москва) за период с 1994 по 2011 г. и проживших минимум год после ТГСК. Минимальный срок наблюдения составил 5,5 года, максимальный — 23 года. В данной когорте выявлены 4 случая вторичных солидных опухолей (из них 2 у детей с анемией Фанкони) и 1 случай вторичной лимфомы Ходжкина. Ниже описаны 4 случая наблюдения вторичных солидных неоплазий.

**Таблица 2.** Руководство по скринингу общей популяции и реципиентов трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [1]

**Table 2.** Guidelines for population and hematopoietic stem cell transplantation recipients screening [1]

Локализация Localization	Американское онкологическое общество American Cancer Society (ACS)	Национальная противораковая сеть США National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Рекомендации консенсуса для скрининга после ТГСК Consensus recommendations for screening after HSCT
Кожа Skin	Общий осмотр для мужчин и женщин старше 20 лет General examination for men and women over 20 years of age	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Осмотр кожи у всех реципиентов ТГСК, особенно имеющих факторы риска Skin examination in all HSCT recipients, especially those with risk factors
Щитовидная железа Thyroid	Общий контроль для мужчин и женщин старше 20 лет General control for men and women over 20 years of age	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Ежегодный осмотр, повышенная настороженность при факторах риска Annual examination, increased attention in the presence of risk factors
Полость рта Oral cavity	Общий контроль для мужчин и женщин старше 20 лет General control for men and women over 20 years of age	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Скрининг каждые 12 мес. Для пациентов с факторами риска осмотр каждые полгода Screening every 12 months. For patients with risk factors, the examination every 6 months
Пищевод Esophagus	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Эндоскопия с биопсией для лиц группы риска (наследственный синдром Баррета, Блума, анемия Фанкони) Endoscopy with biopsy for risk group (hereditary Barrett and Bloom syndromes, Fanconi anemia)	ЭФГДС для пациентов с ГЭР и дисфагией, эндоскопический скрининг для пациентов с хронической РТПХ и длительной ИСТ Gastroscopy for patients with gastro-oesophageal reflux and dysphagia, endoscopic screening for patients with chronic GVHD and long-term IST
Желудок Stomach	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population
Толстая и прямая кишки Colon, rectum	С возраста 50 лет: сигмоидоскопия каждые 5 лет, колоноскопия каждые 10 лет, исследование с барием каждые 5 лет, КТ-колонография каждые 5 лет. From 50 years of age: sigmoidoscopy every 5 years; colonoscopy every 10 years, with barium every 5 years; CT colonography every 5 years.	С возраста 50 лет: сигмоидоскопия каждые 5 лет, исследование кала на скрытую кровь ежегодно, колоноскопия каждые 10 лет. From 50 years of age: sigmoidoscopy every 5 years, feces for occult blood every year, a colonoscopy every 10 years.	Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population
Печень Liver	Для группы низкого риска (без цирроза и хронического гепатита) нет скрининга. Для группы риска ГЦК — определение АФП и УЗИ каждые 6–12 мес For a low-risk group (without cirrhosis and chronic hepatitis), there is no screening. For the HCC high-risk group — AFP and ultrasound every 6–12 months		Скрининг — как в общей популяции УЗИ печени каждые 6 мес у HBV серопозитивных пациентов или пациентов с циррозом в анамнезе Screening as in the general population Liver ultrasound every 6 months in HBV seropositive patients or patients with a history of cirrhosis

Локализация Localization	Американское онкологическое общество American Cancer Society (ACS)	Национальная противораковая сеть США National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Рекомендации консенсуса для скрининга после ТГСК Consensus recommendations for screening after HSCT
Легкое Lungs	Скрининг для пациентов 55–74 лет с табакокурением в анамнезе (минимум 30 пачек в год), курящих в настоящее время и бросивших курение на протяжении последних 15 лет. Низкодозная КТ Screening for patients 55–74 years old with a history of smoking (at least 30 packs per year) who currently smoke and who have given up smoking during the past 15 years. Low-dose CT	Скрининг с проведением низкодозной КТ для 2 групп риска: более 55 лет с табакокурением (не менее 30 пачек в год), более 50 лет, выкуривающие менее 20 пачек в год с одним из дополнительных факторов риска (работа с радоном, асбестом, рак легкого у родителей, пассивное курение) Screening with low-dose CT for 2 risk groups: more than 55 years old with tobacco smoking (at least 30 packs per year), more than 50 years old, smoked less than 20 packs per year with one of the additional risk factors (work with radon, asbestos, lung cancer in parents, passive smoking)	Скрининг — как в общей популяции. Рекомендация бросить курение. Скрининг при дополнительных факторах риска (курение) Screening as in the general population. Recommendation to quit smoking. Screening for additional risk factors (smoking)
Молочная железа Breast	<i>Средний риск:</i> 20–40 лет — осмотр молочных желез каждые 3 года, более 40 лет — ежегодный осмотр и маммография. <i>Высокий риск:</i> ежегодная маммография и МРТ, начиная с 30 лет <i>Intermediate risk:</i> 20–40 years old — examination of breast every 3 years, more than 40 years old — annual examination and mammography. <i>High risk:</i> annual mammography and MRI, starting at age 30	<b>САМООБСЛЕДОВАНИЕ</b> <i>Средний риск:</i> 25–40 лет — осмотр молочных желез каждые 1–3 года, более 40 лет — ежегодный осмотр и маммография. <i>Высокий риск (облучение):</i> менее 25 лет — ежегодный осмотр, начиная с 8–10 лет после облучения; более 25 лет — ежегодная маммография и осмотр молочных желез, начиная с 8–10 лет после облучения или достижения возраста 40 лет, ежегодная МРТ <b>SELF-EXAMINATION</b> <i>Intermediate risk:</i> 25–40 years old — examination of breast every 1–3 years, more than 40 years old — annual examination and mammography. <i>High risk (irradiation):</i> less than 25 years old — an annual examination, starting from 8–10 years after irradiation; more than 25 years old — an annual mammogram and examination of breast, starting from 8–10 years after irradiation or after 40 years of age, an annual MRI	<b>НАСТОРОЖЕННОСТЬ ДЛЯ ВСЕХ ПАЦИЕНТОВ</b> <i>Средний риск:</i> 20–40 лет — осмотр молочных желез каждые 1–3 года, более 40 лет — ежегодный осмотр и маммография. <i>Облучение или TOT:</i> с возраста 25 лет или 8 лет после облучения, но не позднее достижения 40 лет — ежегодный осмотр, маммография и МРТ молочных желез <b>ATTENTION FOR ALL PATIENTS</b> <i>Intermediate risk:</i> 20–40 years old — examination of breast every 3 years, more than 40 years old — annual examination and mammography. <i>Irradiation or TBI:</i> from the age of 25 years or 8 years after irradiation, but not later than 40 years of age — annual examination, mammography and MRI of the breast
Шейка матки Cervix	Пар-тест для женщин 21–29 лет каждые 3 года. Пар-тест и определение ДНК ВПЧ для женщин 30–65 лет каждые 5 лет. Ежегодный скрининг — для пациенток со сниженным иммунитетом Pap-test for women 21–29 years old every 3 years. Pap-test and HPV DNA detection for women 30–65 years old every 5 years. Annual screening for patients with reduced immunity		Ежегодный Пар-тест и определение ДНК ВПЧ Annual Pap-test and HPV DNA detection
Эндометрий Endometrium	Информирование о факторах риска и симптомах для женщин в менопаузе Information on risk factors and symptoms for women in menopause	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population



Окончание таблицы 2

End of table 2

Локализация Localization	Американское онкологическое общество American Cancer Society (ACS)	Национальная противораковая сеть США National Comprehensive Cancer Network (NCCN)	Рекомендации консенсуса для скрининга после ТГСК Consensus recommendations for screening after HSCT
Яичник Ovary	Нет специфических рекомендаций для среднего риска. Для высокого риска (врожденный синдром билатерального рака яичника, мутация BRCA1/2 или синдром Линча) — ежегодное исследование малого таза, СА125, трансвагинальное УЗИ до рождения ребенка или возраста 35 лет, далее рекомендуется профилактическая билатеральная оофорэктомия No specific recommendations for intermediate risk group. For high-risk group (congenital syndrome of bilateral ovarian cancer, BRCA1/2 mutation or Lynch syndrome) — annual pelvic examination, CA125, transvaginal ultrasound before delivery or 35 years of age; further preventive bilateral oophorectomy is recommended	Нет специфических рекомендаций для среднего риска. Для высокого риска (врожденный синдром билатерального рака яичника, мутация BRCA1/2) — определение СА125 и трансвагинальное УЗИ каждые 6 мес с возраста 30 лет или на 5–10 лет ранее No specific recommendations for intermediate risk group. For high-risk group (congenital syndrome of bilateral ovarian cancer, BRCA1/2 mutation) — CA125 and transvaginal ultrasound every 6 months after 30 years of age or 5–10 years earlier	Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population
Простата Prostate	ПСА + пальцевое исследование прямой кишки PSA + digital rectal examination		Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population
Яичко Testis	Общий осмотр мужчин с возраста 20 лет General examination of men after 20 years of age	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations	Скрининг — как в общей популяции Screening as in the general population
ЦНС CNS	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations		
Саркома Sarcoma	Нет специфических рекомендаций No specific recommendations		

**Примечание.** BRCA1/2 — гены BRCA1/2, CA125 — онкомаркер, HBV — вирус гепатита В, Pap-тест — цитологический мазок Папаниколау, АФП — альфа-фетопроtein, ВПЧ — вирус папилломы человека, ГЦК — гепатоцеллюлярная карцинома, ГЭР — гастроэзофагеальный рефлюкс, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИСТ — иммуносупрессивная терапия, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПСА — простатоспецифический антиген, РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина», ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ТОТ — тотальное облучение тела, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦНС — центральная нервная система, ЭФГДС — эзофагогастродуоденоскопия.

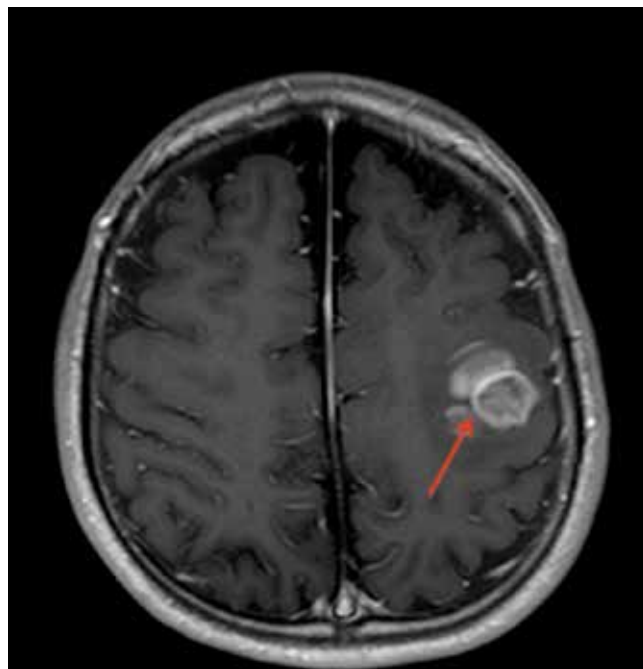
**Note.** BRCA1/2 — genes BRCA1/2, CA125 — tumor marker, HPV — the human papilloma virus, Pap-test — cytology smear Papanicolaou, AFP — alpha-fetoprotein, HPV — the human papilloma virus, HCC — hepatocellular carcinoma, DNA — deoxyribonucleic acid, IST — immunosuppression therapy, CT — computed tomography, MRI — magnetic resonance imaging, PSA — prostate specific antigen, GVHD — reaction «transplant against host», HSCT — hematopoietic stem cell transplantation, TBI — total body irradiation, CNS — Central nervous system.

### Клинический случай 1

**Пациент К.** заболел в возрасте 6,5 года, когда было выявлено увеличение шейных лимфатических узлов (ЛУ). Первоначальный диагноз по пункционным биопсиям указывал на реактивную гиперплазию; после проведения открытой биопсии установлен диагноз неходжкинской В-лимфобластной лимфомы. Ликвор и костный мозг оставались интактны. Получал полихимиотерапию (ПХТ) по протоколу BFM-NHL-90 для В-клеточных

лимфом (блоки АА №3 и ВВ №3). Через 4 мес после терапии повторно отмечалось увеличение шейного ЛУ. Гистологическое исследование его биоптата подтвердило наличие лимфомы, идентичной первичной. Проведены 4 блока ПХТ и аутологичная ТГСК с ритуксимабом. Через год вновь отмечалось увеличение ЛУ. Гистологическое заключение — В-клеточная лимфобластная лимфома. Получал ПХТ по протоколу ALL-BFM-REZ (всего 6 блоков), после чего осуществлена лучевая терапия

на область шейно-надключичных ЛУ в суммарной облучающей дозе (СОД) 36 Гр. В дальнейшем проведены лечение по протоколу Total XIII, затем поддерживающая терапия 6-меркаптопурином и метотрексатом. Через 3 года от манифестации заболевания в возрасте 10 лет больному выполнена аллогенная ТГСК от HLA-идентичного неродственного донора. Режим кондиционирования включал в себя треосульфан в дозе 42 г/м<sup>2</sup>, флударабин (150 мг/м<sup>2</sup>), тиотепа (300 мг/м<sup>2</sup>) и алемтузумаб (1 мг/кг) (здесь и далее указаны суммарные дозы). Клеточность трансплантата составила: NC =  $6 \times 10^8$ /кг, CD<sup>34+</sup> =  $3,8 \times 10^6$ /кг. Профилактику острой РТПХ осуществляли такролимусом и микофенолата мофетиллом. Приживление трансплантата зарегистрировано на 16-й день. Ранние осложнения были минимальны — мукозит II степени, токсидермия, фебрильная нейтропения. ИСТ отменена через месяц. Регулярно наблюдался в РДКБ и ФГБУ «Национальный научно-практический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ННПЦ ДГОИ), признаков рецидива, РТПХ не отмечалось. Вел активный образ жизни. В возрасте 17 лет (через 7 лет от момента проведения аллогенной ТГСК) у юноши резко развились слабость и судороги в правой руке, отмечался эпизод потери сознания, спустя несколько дней — повторный приступ, в дальнейшем — несколько эпизодов тонического напряжения и клонических подергиваний в правой руке. При МРТ головного мозга выявлено новообразование в левой лобно-теменной области, провели дифференциальную диагностику между рецидивом основного заболевания и глиальной опухолью (рис. 1). При исследовании ликвора выявлен лимфоцитоз, пунктат костного мозга из 4 точек — без патологии. Спинной мозг, по данным МРТ, интактен. В ННПЦ ДГОИ выполнена биопсия опухоли. Гистологическое исследование подтвердило глиобластому. Через месяц проведена 2-я операция по удалению опухоли. Гистологическое заключение аналогично. Пациент получал лучевую терапию локально на ложе опухоли до СОД 59,4 Гр с параллельной химиотерапией (ХТ) темозоломидом в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в сутки. Контрольная МРТ головного мозга выявляла точечное накопление контрастного вещества по периферии послеоперационной кисты. Проведено 9 циклов метронимной ХТ темозоломидом в дозе 150–200 мг/м<sup>2</sup> в 1–5-е дни каждые 28 дней. На протяжении года в дальнейшем, по результатам МРТ головного мозга, данных о продолженном росте не отмечалось. По месту жительства больному однократно введена дендритная вакцина. Однако через год после окончания ХТ появились жалобы на периодическое чувство онемения в правой руке и ноге. МРТ выявила отрицательную динамику со стороны образования в проекции левого таламуса (которое расценивалось как постлучевые изменения) с распространением на левую ножку мозга без признаков накопления контрастного вещества. По данным ПЭТ головного мозга с метионином, в левых передних подкорковых ядрах, зрительном бугре с распро-



**Рис. 1.** МРТ в режиме T1+C, аксиальная проекция. На МР-изображении определяется контрастопозитивное внутримозговое патологическое объемное образование лобно-теменной области левого полушария головного мозга (глиома)

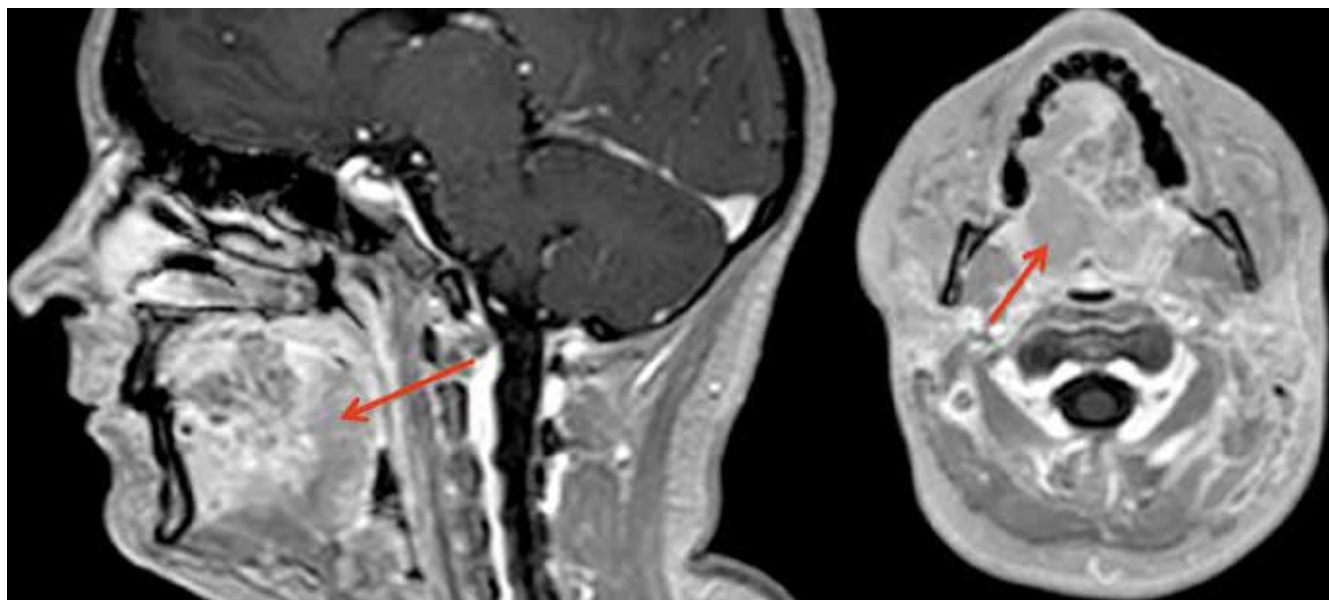
**Fig. 1.** MRI in T1 + C, axial projection. Contrast-positive intracerebral pathological mass in the fronto-parietal region of the left brain hemisphere (glioma)

странением на ножки мозга и мост определялся участок патологического накопления радиофармпрепаратов, а также аметаболический очаг в левой теменной доле, обусловленный послеоперационной кистой. Эти данные наиболее соответствовали метастазированию глиобластомы или появлению нового новообразования — диффузной глиомы моста. Клинически состояние продолжало ухудшаться. Начат прием дексаметазона в дозе 8 мг/сут. Юноша постоянно получал противосудорожную терапию вальпроевой кислотой.

Пациент был выписан с рекомендациями для продолжения лучевой и ПХТ по месту жительства. Проводимое лечение эффекта не дало. Юноша умер через 3 мес, спустя 2 года от момента манифестации клини- ки глиобластомы.

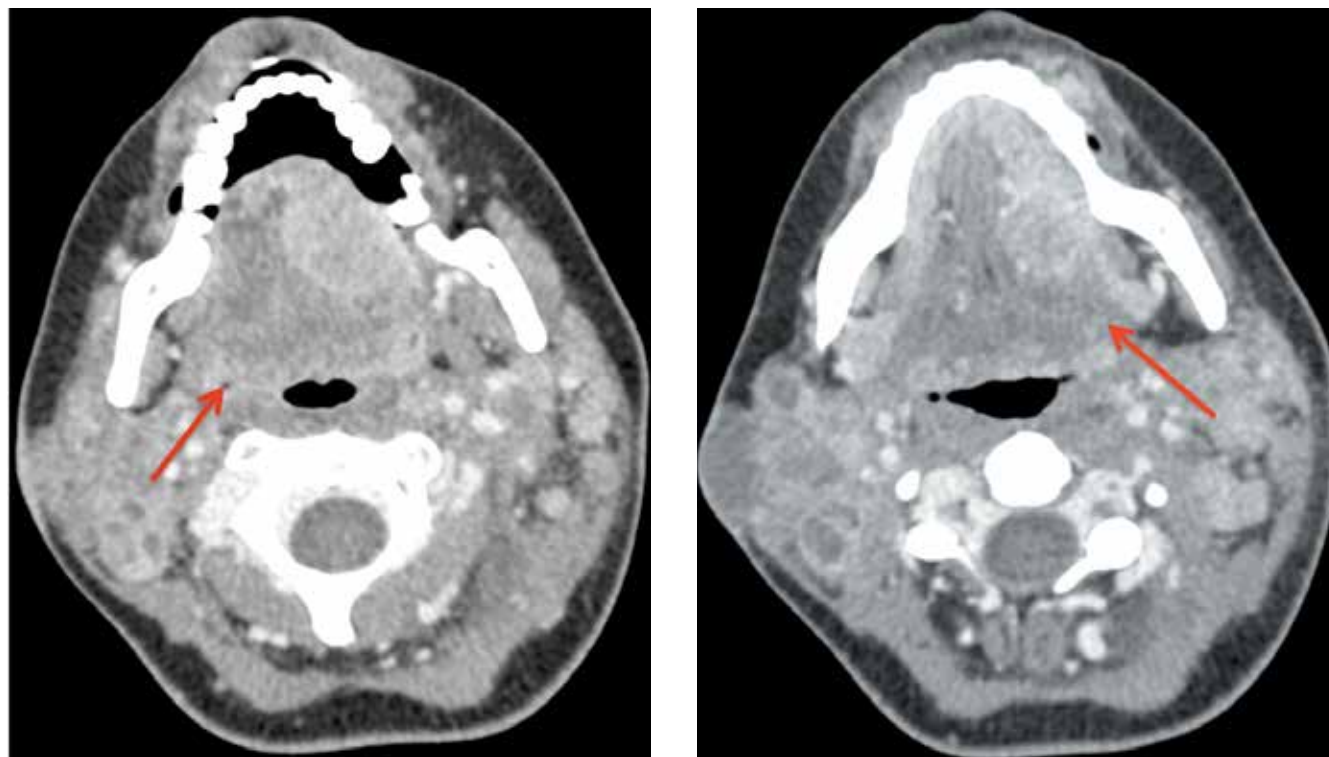
### Клинический случай 2

**Пациентке М.** в возрасте 4 лет поставлен диагноз врожденной анемии Фанкони, по поводу которой она перенесла аллогенную трансплантацию костного мозга в возрасте 7 лет в отделении трансплантации костного мозга РДКБ. До момента трансплантации девочка принимала кортикостероиды и получала метандростенolon без существенного эффекта. Донором явилась HLA-совместимая сестра. Режим кондиционирования включал в себя бусульфан в дозе 4 мг/кг, флударабин (150 мг/м<sup>2</sup>), АТГ (90 мг/кг). Характеристики трансплантата: NC =  $3,2 \times 10^8$ /кг, MNC =  $1,6 \times 10^8$ /кг. Профилактика острой РТПХ осуществлялась циклоспорином и коротким курсом мето-



**Рис. 2.** МРТ-исследование в режиме T1+C, сагиттальная аксиальная проекции. На МР-изображении с контрастным усилением определяется объемное образование языка с распространением на окружающие ткани

**Fig. 2.** MRI in T1 + C, sagittal axial projection. Tumor mass of the tongue with spreading to surrounding tissues



**Рис. 3.** КТ-исследование в вензную фазу. На КТ-изображении с контрастным усилением определяется объемное образование языка с участками гиподенсивной плотности, неоднородно накапливающее контрастный препарат. Помимо этого, отмечаются конгломераты увеличенных лимфатических узлов

**Fig. 3.** CT in the venous phase with contrast enhancement. Tumor mass of the tongue with areas of hypodensity and with inhomogeneous accumulation of contrast

трексата, 4-кратным введением даклизумаба. Приживление нейтрофилов зарегистрировано на 14-й день. Получала гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) в связи с фебрильной нейтропенией. На 25-й день у ребенка развилась острая РТПХ II стадии с пораже-

нием кишечника и печени. Проведена терапия кортикостероидами в дозе 1 мг/кг с эффектом. Данных о наличии хронической РТПХ нет, так как девочка не приезжала на контрольные обследования. Спустя 11,5 года появилось незначительное образование на языке, которое постепенно



увеличивалось в размерах. Обратилась к врачу по месту жительства. Был заподозрен рак языка, выполнена биопсия, патологическое заключение: высокодифференцированный ПКР языка. По данным МРТ: картина рака левой половины тела языка с распространением за срединную борозду и вовлечением корня языка. Метастатическое поражение ЛУ подбородочной области и шеи слева. Увеличение подчелюстных ЛУ и шеи справа (метастазы?). По данным цитологического исследования пунктата ЛУ — метастазы ПКР. Госпитализирована в ННПЦ ДГОИ, где подтвержден диагноз: «Высокодифференцированный плоскоклеточный рак языка IVa стадии по AJCC T3N2cM0. Прогрессирование: метастазы в лимфатические узлы шеи». Решением консилиума принято проведение на 1-м этапе ХТ препаратом доцетаксел в дозе 75 мг/м<sup>2</sup>/сут. После проведения 2 курсов больной было предложено радикальное хирургическое лечение. Однако от данного лечения девушка отказалась и в дальнейшем на плановую госпитализацию не явилась. Через 4 мес пациентка снова поступила в ННПЦ ДГОИ с резко выраженной отрицательной динамикой по клиническим данным и КТ-картине (рис. 2 и 3): образование языка увеличилось в несколько раз, состояло из нескольких узлов, в его толще определялись участки гиподенсивной плотности — распад. Образование интимно прилежит к левой половине тела нижней челюсти. Значительно увеличилось в размерах ЛУ шеи, с формированием конгломератов, охватывающих крупные сосуды. Снова создан консилиум: учитывая распространенность основного заболевания, невозможность выполнения радикальной операции, больная признана некурабельной. Начата метрономная ХТ препаратом капецитабин в дозе 625 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день. Выполнены установка порта, гастростомия (в связи с невозможностью самостоятельно питаться). Отмечалась некоторая положительная динамика в виде уменьшения размеров ЛУ шеи, появилась подвижность шеи, возможность самостоятельно глотать. По данным контрольных КТ- и МРТ-исследований вторичное злокачественное заболевание прогрессировало. Больной продолжена метрономная терапия капецитабином.

На фоне проводимой терапии отмечалось значительное сокращение размеров шейных ЛУ, уменьшение болевого синдрома. Однако сохранялась потребность в ежедневном приеме нестероидных противовоспалительных средств, трамадола. Параллельно у пациентки отмечались гормональные нарушения — вторичная аменорея, преждевременная яичниковая недостаточность, субклинический гипотиреоз, гиперпролактинемия, а также депрессивное состояние, нарушение сна. Получала симптоматическую терапию.

Девушка была выписана для продолжения метрономной терапии по месту жительства. Новообразование прогрессировало, и пациентка умерла через 2 мес.

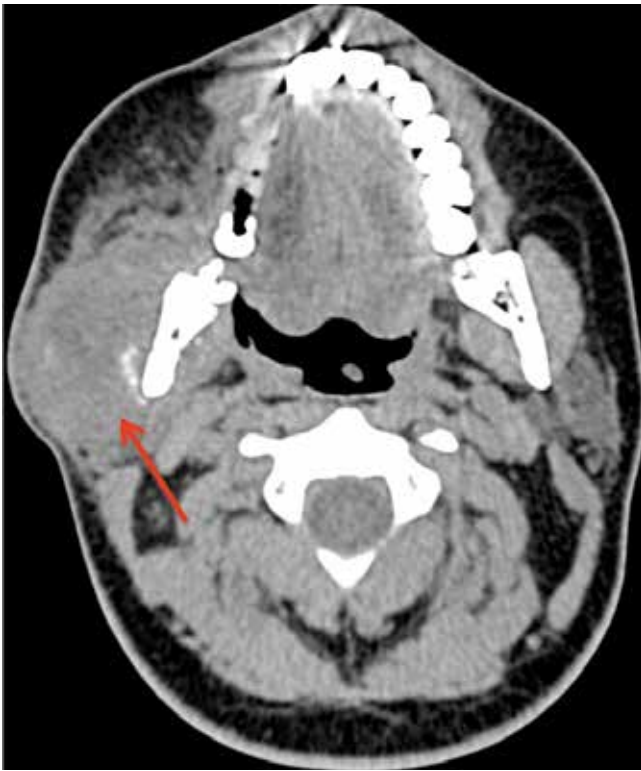
### Клинический случай 3

Пациент Л. болен врожденной анемией Фанкони, по поводу чего перенес аллогенную трансплантацию пуповинной крови и костного мозга от НЛА-совместимой

сестры в возрасте 13 лет в отделении трансплантации костного мозга РДКБ. Режим кондиционирования включал в себя бусульфан (4 мг/кг), флударабин (150 мг/м<sup>2</sup>), АТГ (90 мг/кг). Характеристики трансплантата: NC =  $1,3 \times 10^8$ /кг, MNC =  $0,8 \times 10^8$ /кг. Профилактика острой РТПХ осуществлялась циклоспорином и коротким курсом метотрексата. Приживление нейтрофилов зарегистрировано на 12-й день. Отмечалась ограниченная кожная РТПХ с переходом в хроническую форму, по поводу которой мальчик получал кортикостероиды в дозе 1 мг/кг с эффектом. Отмена циклоспорина проведена через 2 года от момента ТГСК, с тех пор пациент на контрольные обследования не являлся. Через 14 лет от момента ТГСК у юноши появились неприятные ощущения на слизистой ротовой полости в области задних зубов справа, болезненность при широком открывании рта. При обследовании обнаружено появление участков изъязвления слизистой с обнажением корней зубов. Стоматологом поставлен диагноз пародонтита, по результатам цитологического исследования патологических клеток не обнаружено. Однако образование увеличивалось в размерах. Проведено КТ-исследование головы: выявлена деструкция альвеолярного отростка и тела верхней челюсти справа с локальным утолщением мягких тканей, оголением верхушек корней боковых зубов. Больной обратился в поликлинику ННПЦ ДГОИ, где проведена биопсия десны; гистологическое заключение — плоскоклеточная ороговевающая карцинома. Направлен на лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России. Поставлен диагноз: «Рак слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти справа III T3N0M0». Пациенту проведена эмболизация правой верхнечелюстной артерии с последующей резекцией верхней челюсти справа с радиочастотной абляцией раневой поверхности. Гистологическое исследование удаленного образования подтвердило наличие высокодифференцированного ПКР с распространением на слизистую альвеолярного отростка, мягкие ткани щеки, с вращением в малые слюнные железы. Несмотря на оперативное вмешательство, сохранялся инфильтративный продолженный рост опухоли.

Через 4 мес от момента операции, по данным МРТ, в области операции, кнутри от ветви нижней челюсти, определялась зона опухолевой инфильтрации с распадом, с распространением на слизистую дна полости рта справа, правую стенку ротоглотки, тесным прилеганием к правой половине корня языка. В верхней и средней трети шеи справа выявлены вторично измененные ЛУ. Юноше осуществлено 2 внутриартериальных регионарных введения химиопрепарата доцетаксел, 2 внутривенных введения цисплатина — без существенного эффекта. Затем в течение полугода получал терапию цетуксимабом. Изначально отмечен регресс образования, однако в последующем опять появился продолженный рост. Пациент дважды получал препарат ниволумаб с незначительным клиническим эффектом в виде замедления





**Рис. 4.** Нативное МСКТ-исследование. Образование в проекции угла нижней челюсти справа с деструкцией кортикальной пластинки угла нижней челюсти

**Fig. 4.** Native MSCT. Tumor mass in the projection of the right mandible angle with destruction of the cortical plate

роста опухоли. По данным МРТ и КТ, через год от момента хирургического лечения сохраняется картина объемного образования с полостью распада и наличием свищевого хода в щечной области справа (рис. 4).

Учитывая минимальный положительный эффект от проводимой ХТ и иммунной терапии, настоятельно рекомендовано начать лучевую терапию на рецидивную опухоль — стандартную или протонную — на фоне приема цетуксимаба, который является радиомодификатором. Но ситуация может осложниться побочными реакциями на лучевую терапию, риск которых чрезвычайно повышен у пациентов с анемией Фанкони.

В настоящее время юноша решает вопрос об осуществлении лучевой терапии.

#### Клинический случай 4

**Пациент А.** был болен с рождения частыми гнойными инфекциями. По месту жительства поставлен диагноз первичного иммунодефицита, гипер-IgM-синдрома (подтвержденный впоследствии на молекулярном уровне), по поводу которого мальчик в возрасте 4 лет перенес аллогенную трансплантацию костного мозга от HLA-совместимого брата. Кондиционирование включало в себя тресульфат ( $36 \text{ г/м}^2$ ), флударабин ( $150 \text{ мг/м}^2$ ) и циклофосфамид ( $120 \text{ мг/кг}$ ). Клеточность трансплантата была достаточной:  $\text{NC} = 6,5 \times 10^8/\text{кг}$ ,  $\text{CD34}^+ = 3,5 \times 10^6/\text{кг}$ . Профилактика острой РТПХ проводилась

циклоспорином и микофенолата мофетиллом. Ранний посттрансплантационный период осложнился развитием респираторной инфекции. Восстановление лейкопоза на фоне стимуляции Г-КСФ отмечено на 20-й день. Отмечалась реактивация цитомегаловируса, потребовавшая терапии ганцикловиром. В дальнейшем длительно сохранялась персистенция смешанного химеризма с развитием иммунного отторжения через 2 года от момента ТГСК. Выполнена повторная аллогенная ТГСК от HLA-совместимой сестры с использованием флударабин-содержащего режима кондиционирования со сниженной токсичностью. Данная ТГСК осложнилась развитием острой РТПХ II–III стадии с поражением кожи и кишечника. Ответ получен на терапию кортикостероидами и циклофосфамидом. Однако после отмены кортикостероидов произошло развитие хронической РТПХ с преимущественным поражением кожи (вплоть до склеродермии) и верхних отделов кишечника (подтверждено биопсией). Получал терапию кортикостероидами, будесонидом, рапамицином, микофенолата мофетиллом без существенной динамики со стороны кожного поражения.

В дальнейшем проведено 6 введений циклофосфамида, 3 введения ритуксимаба. Достигнута умеренная положительная динамика в виде уменьшения очагов склероатрофии. Параллельно отмечалось множество гнойных инфекций.

Из прочих осложнений обращали на себя внимание полинейромиопатия, миокардиодистрофия, субклинический гипотиреоз, побочные эффекты кортикостероидов, остеопения. Через 3,5 года от момента последней ТГСК у пациента отмечено появление округлого образования в области околоушной слюнной железы справа. Заподозрен сиалоденит/лимфаденит. Эмпирическая антибактериальная терапия эффекта не оказала. Выполнена пункционная биопсия образования, оказавшаяся неинформативной. Принято решение об оперативном вмешательстве — проведена субтотальная резекция правой околоушной слюнной железы. По данным гистологического исследования, выявлена высокодифференцированная мукоэпителиоидная аденокарцинома. Планировали проведение облучения ложа опухоли. Однако, по результатам МРТ и УЗИ ложа образования, через 2 мес после момента оперативного вмешательства данных об остаточной опухоли не получено, от облучения было решено воздержаться. У мальчика отмечалась повторная реактивация хронической РТПХ с поражением кожи и легких, что потребовало введения ритуксимаба. Длительно продолжался прием рапамицина.

В настоящее время состояние пациента стабильное, ближе к удовлетворительному, полгода не получает ИСТ, качество жизни нарушено вследствие множества сопроводительных побочных эффектов (доминируют проявления вторичного нервно-мышечного синдрома и хронического гастродуоденита). Данных о рецидиве/прогрессии вторичной опухоли нет.

### Заключение

Наши клинические случаи отражают общую ситуацию со вторичными солидными новообразованиями после ТГСК, хотя опубликовано очень мало данных по исследованиям популяции, перенесшей ТГСК в детском возрасте.

Случай развития опухоли ЦНС у пациента после множественных курсов ПХТ, 2 ТГСК и облучения представляет собой пример риска канцерогенеза под воздействием перенесенного длительного лечения с включением алкилирующих препаратов и вследствие изменения гомеостаза и снижения противоопухолевой защиты организма под воздействием химиотерапевтических и радиационных факторов. Учитывая объем полученной терапии, такому пациенту необходимо проведение более частого мониторингирования поздних эффектов. К сожалению, МРТ головного мозга не входит в стандартную схему скрининга, поэтому шанс выявить глиобластому на самых ранних сроках до клинической презентации был невелик.

Показательны 2 случая развития ПКР слизистой оболочки полости рта у пациентов с анемией Фанкони. Этот вид рака является наиболее типичным и часто встречающимся в данной группе больных. К сожалению, оба пациента получили ТГСК много лет назад, когда вопросы отдаленных осложнений не обсуждались с больными подробно. Они не проходили плановые и регулярные контрольные исследования, очевидно, не имели достаточной настороженности относительно развития вторичных неоплазий. Поэтому оба примера отражают регистрацию заболевания на стадии запущенного процесса, когда лечение представляет большую сложность как в плане ответа, так и в отношении выраженных побочных эффектов вследствие повышенной чувствительности соматических клеток пациентов с анемией Фанкони к химиоте-

рапевтическим и лучевым воздействиям. В настоящее время таким больным очень подробно разъясняется риск развития злокачественных заболеваний и необходимость частого и регулярного мониторингирования. В случае обнаружения у больных анемией Фанкони подозрительных участков на слизистых оболочках или коже проведение расширенной биопсии образований с тщательным гистологическим исследованием обязательно.

Случай развития вторичной опухоли у мальчика с первичным иммунодефицитом также подтверждает теорию канцерогенеза вследствие нарушения иммунного контроля, воздействия повреждающих факторов (2-я ТГСК), формирования выраженного иммунного дисбаланса (хроническая РТПХ, длительная ИСТ).

Пациентов, получивших 2 и более ТГСК, а также страдающих хронической РТПХ и получающих ИСТ более 2 лет, относят к группе высокого риска развития вторичных неоплазий. Они должны подвергаться более частому и тщательному мониторингу, желательно с быстрым обращением в многопрофильные центры с целью как можно более раннего выявления и лечения патологического процесса.

С учетом возрастания количества и значимости поздних осложнений после ТГСК на протяжении последних 10 лет мы стараемся мотивировать всех пациентов после аллогенной ТГСК проходить ежегодный плановый осмотр с предоставлением результатов обследования по месту жительства. Созданы схемы мониторинга поздних осложнений. Помимо этого для каждого пациента формируют индивидуальные графики обследований с учетом факторов риска перенесенного лечения. Только комплексное взаимодействие реципиента ТГСК, его родителей, врачей, консультантов и регулярное проведение скрининга поможет адекватному и своевременному выявлению и лечению вторичных неоплазий.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Inamoto Y., Shah N.N., Savani B.N. et al. Secondary solid cancer screening following hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2015;50(8):1013–23. DOI: 10.1038/bmt.2015.63.
2. Inamoto Y., Lee S.J. Late effects of blood and marrow transplantation. Haematologica 2017;102(4):614–25. DOI: 10.3324/haematol.2016.150250. PMID: 28232372.
3. Tichelli A., Rovo A. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplant in patients with aplastic anemia. Curr Drug Targets 2016;22. [Epub ahead of print]. PMID: 27339193.
4. Ehrhardt M.J., Brazauskas R., He W. et al. Survival of patients who develop solid tumors following hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2016;51(1):83–8. DOI: 10.1038/bmt.2015.203. PMID: 26367222.
5. Stewart B.W., Wild C.P. et al. World Health Organisation. 1st edition. International Agency for Research in cancer (IARC). 2014.
6. Curtis R.E., Metayer C., Rizzo J.D. et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem cell transplantation: an international case-control study. Blood 2005;105:3802–11. DOI: 10.1182/blood-2004-09-3411. PMID: 15687239.
7. Rizzo J.D., Curtis R.E., Socié G. et al. Solid cancers after allogeneic stem cell transplantation. Blood 2009;113:1175–83. DOI: 10.1182/blood-2008-05-158782. PMID: 18971419.
8. Atsuta Y., Suzuki R., Yamashita T. et al. Continuing increased risk of oral/esophageal cancer after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in adults in association with chronic graft-versus-host disease. Ann Oncol 2014;25:435–41.

- DOI: 10.1093/annonc/mdt558.  
PMID: 24399081.
9. Leisering W., Friedman D.L., Flowers M.E. et al. Nonmelanoma skin and mucosal cancers after hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Oncol* 2006;24:1119–26.  
DOI: 10.1200/JCO.2005.02.7052.  
PMID: 16461782.
  10. Williams K., Mansh M., Chin-Hong P. et al. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: a literature review on photo-carcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Inf Diseases* 2014;58:997–1002.  
DOI: 10.1111/ajt.13431.  
PMID: 26372838.
  11. Green A., Williams G., Neale R. et al. Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomized control trial. *Lancet* 1999;354:723–9.  
DOI: 10.1016/S0140-6736(98)12168-2.  
PMID: 18751308.
  12. Lau S.C., Chen L., Cheung W.Y. Protective skin care behaviors in cancer survivors. *Curr Oncol* 2014;21:e531–e40.  
DOI: 10.3747/co.21.1893.  
PMID: 25089104.
  13. 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;21:1352–8.  
DOI: 10.1200/JCO.2003.05.108.  
PMID: 12663726.
  14. Cohen A., Rovelli A., Merlo D.F. et al. Risk for secondary thyroid carcinoma after hematopoietic stem – cell transplantation: an EBMT Late Effects Working Party Study. *J Clin Oncol* 2007;25:2449–54.  
DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9276.  
PMID: 17557958.
  15. Ringden O., Brazauskas R., Wang Z. et al. Second solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation using reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20:1777–84.  
DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.07.009.  
PMID: 25042734.
  16. Curtis R.E., Metayer C., Rizzo J.D. et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem cell transplantation: an international case-control study. *Blood* 2005;105:3802–11.  
DOI: 10.1182/blood-2004-09-3411.  
PMID: 15687239.
  17. Danner-Koptik K.E., Majhail N.S., Brazauskas R. et al. Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:363–8.  
DOI: 10.1038/bmt.2012.166.  
PMID: 22964594.
  18. Bhatia S., Louie A.D., Bhatia R. et al. Solid cancers after bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2001;19:464–71.  
DOI: 10.1200/JCO.2001.19.2.464.  
PMID: 11208840.
  19. Ruccione K.S., Wood J.C., Sposto R. et al. Characterization of transfusion-derived iron deposition in childhood cancer survivors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23:1913–9.  
DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0292.  
PMID: 24962841.
  20. Rascon J., Ragelienė L., Stankeviciene S. et al. An assessment of iron overload in children treated for cancer and non-malignant hematologic disorders. *Eur J Pediatr* 2014;173:1137–46.  
DOI: 10.1007/s00431-014-2295-5.  
PMID: 24659311.
  21. Friedman D.L., Roivo A., Leisenring W. et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood* 2008;111:939–44.  
DOI: 10.1182/blood-2007-07-099283.  
PMID: 17911386.
  22. Majhail N.S., Brazauskas R., Rizzo J.D. et al. Secondary solid cancers after allogeneic hematopoietic transplantation using busulfan-cyclophosphamide conditioning. *Blood* 2011;117:316–22.  
DOI: 10.1182/blood-2010-07-294629.  
PMID: 20926773.
  23. Majhail N.S., Rizzo J.D., Lee S.J. et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18:348–71.  
DOI: 10.1016/j.bbmt.2011.12.519.  
PMID: 22178693.
  24. Wilck M.B., Baden L.R. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21(4):399–408.  
DOI: 10.1097/QCO.0b013e328307c7c5.  
PMID: 18594293.
  25. Tedeschi S.K., Savani B.N., Jagasia M. et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1033–6.  
DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.007.  
PMID: 20302962.
  26. Mannuel H.D., Mitikiri N., Hussain A. Update on testicular germ cell tumors. *Curr Opin Oncol* 2011;23(3):265–70.  
DOI: 10.1097/CCO.0b013e32834579f0.  
PMID: 21415748.
  27. Schmiegelow K., Levinsen M.F., Attarbaschi A. et al. Second malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013;31(19):2469–76.  
DOI: 10.1200/JCO.2012.47.0500.  
PMID: 23690411.