

УДК 616-006.6-053.2-08-002.193

**СТРУКТУРА, ЛАТЕНТНЫЙ ПЕРИОД И КУМУЛЯТИВНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ  
ВТОРЫХ ОПУХОЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАВШИХ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ  
ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ****И. П. Ромашевская<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, г. Минск<sup>2</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины  
и экологии человека, г. Гомель

Представлены случаи заболеваемости вторыми опухолями (1989–2007 гг.) у больных, проходивших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте, а также дискутируется структура предшествующей патологии, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей с учетом имеющихся на сегодняшний день литературных данных.

Ключевые слова: вторая опухоль, злокачественное новообразование в детском возрасте.

**STRUCTURE, LATENCY TIME AND CUMULATIVE RISK OF DEVELOPING  
OF THE SECOND TUMORS AT THE PATIENTS TAKING A COURSE OF TREATMENT  
FOR A MALIGNANT NEOPLASM IN CHILDHOOD PERIOD****I. P. Romashevskaya<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup>Republican Research Centre of Child Oncology and Haematology, Minsk<sup>2</sup>Republican Research Centre of Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

The sickness rate — 59 cases of morbidity for the second tumors (1989–2007) among the sick taking a course of treatment for a malignant neoplasm in childhood period is presented, also structure of preceding pathology, latency time and cumulative risk of developing of the second tumors taking into consideration modern literary data is discussed.

Key words: the second tumor, a malignant neoplasm in childhood period.

**Введение**

Увеличение долгосрочной выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗН) вследствие применения эффективных протоколов лучевой терапии (ЛТ) и химиотерапии (ХТ) высветило наличие проблемы вторых опухолей, риск развития которых колеблется от 8 до 12 % в течение 20 лет после диагностики первичного заболевания [1]. В Детском канцер-субрегистре регистрируется наличие второго ЗН и связь его с предыдущим. Для этого при вводе второй опухоли указывается, является она комбинированной, индуцированной (вторичной) или первично-множественной. Только первично-множественные и индуцированные опухоли учитываются в регистре как отдельные клинические случаи.

Вторые опухоли у детей могут возникать не только как последствие противоопухолевой или иммуносупрессивной терапии, но и по причине генетической предрасположенности, воздействия внешних факторов, а также при сочетании перечисленных причин [1]. Среди вторичных, то есть обусловленных предшествующей терапией опухолей, наиболее часто регистрируется острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) [1, 2]. Риск развития вторичного ОМЛ варьирует в зависимости от предшествующего

заболевания и его терапии, при этом он максимально высок при генетически детерминированной предрасположенности к развитию первично-множественных и вторичных опухолей [3]. По результатам одних исследований, мужчины и женщины имеют одинаковый риск развития вторичного ОМЛ [1, 2, 3], согласно другим, у женщин этот риск выше [4]. Развитие ОМЛ после цитотоксической терапии впервые было описано у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ), представляющих наиболее изученную когорту в плане риска развития вторичного ОМЛ. Известно, что у больных ЛХ риск развития вторичного ОМЛ в 10–80 раз выше, чем в обычной популяции, он начинает расти через 2 года после окончания терапии и достигает максимума через 5–9 лет [5–7]. В детском возрасте вторичный ОМЛ наиболее часто возникает после лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) [3].

**Цель**

Оценить структуру, латентный период и кумулятивный риск развития вторых опухолей у лиц, получавших лечение по поводу злокачественного новообразования в детском возрасте.

**Материал и метод**

Проанализированы истории болезни 59 больных (26 мальчиков и 33 девочки) в возрасте от

8 месяцев до 18 лет на момент первой опухоли, развивших вторую опухоль в период с 1989 по 2007 гг. в возрасте от 1 года до 35 лет. В качестве базы данных использовался популяционный Детский канцер-субрегистр Республики

Беларусь, функционирующий в Республиканском научно-практическом центре детской онкологии и гематологии. Полное распределение больных по полу и возрасту представлено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 — Распределение больных с первыми опухолями по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет	Общая группа		ОЛ n	ЛХ/НХЛ n	ЦНС n	СНС n	ОК n	СМТ n	ОГ n	КЩЖ n	Др. n
		n	%									
Муж.	0–4	14	23,7	6	5	0	2	0	1	0	0	0
	5–9	5	8,5	1	4	0	0	0	0	0	0	0
	10–14	6	10,2	0	2	1	0	2	0	0	1	0
	15–19	1	1,7	0	0	0	0	0	0	0	1	0
	<b>0–19</b>	<b>26</b>	<b>44</b>	<b>7</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
Жен.	0–4	15	25,4	7	2	2	1	0	2	0	0	1
	5–9	7	11,9	3	2	1	0	0	0	1	0	0
	10–14	9	15,3	1	6	1	0	1	0	0	0	0
	15–19	2	3,4	0	0	0	0	0	1	0	1	0
	<b>0–19</b>	<b>33</b>	<b>56</b>	<b>11</b>	<b>10</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Всего, n		<b>59</b>	—	<b>18</b>	<b>21</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
Всего, %		—	<b>100</b>	<b>30,50</b>	<b>35,59</b>	<b>8,47</b>	<b>5,08</b>	<b>5,08</b>	<b>6,77</b>	<b>1,69</b>	<b>5,08</b>	<b>1,69</b>

Таблица 2 — Распределение больных со вторыми опухолями по полу и возрасту

Пол	Возраст, лет	Общая группа		ОЛ n	ЛХ/НХЛ n	ЦНС n	ОП n	ОК n	СМТ n	ОГ n	Карциномы n	
		n	%								КЩЖ	др.
Муж.	0–4	1	1,7	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	5–9	4	6,8	1	0	1	0	0	0	0	2	0
	10–14	8	13,6	0	0	1	1	1	0	0	4	1
	15–19	10	16,7	1	0	1	0	1	1	0	6	0
	20–24	3	5,1	1	0	0	0	0	0	0	1	1
	<b>0–24</b>	<b>26</b>	<b>44</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>2</b>
Жен.	0–4	2	3,4	0	0	0	0	0	1	1	0	0
	5–9	5	8,5	2	0	1	0	0	0	0	2	0
	10–14	7	11,9	0	0	3	0	0	0	0	4	0
	15–19	11	18,7	1	1	2	0	1	0	0	6	0
	20–24	4	6,8	1	0	0	0	0	0	0	1	2
	25–29	2	3,4	0	0	0	0	0	0	0	2	0
	30–40	2	3,4	0	0	0	0	0	1	0	0	1
	<b>0–40</b>	<b>33</b>	<b>56</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>3</b>
Всего, n		<b>59</b>	—	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>28</b>	<b>5</b>
Всего, %		—	<b>100</b>	<b>11,86</b>	<b>3,38</b>	<b>15,25</b>	<b>1,69</b>	<b>5,08</b>	<b>5,08</b>	<b>1,69</b>	<b>47,45</b>	<b>8,47</b>

*Примечание.* ОЛ — острый лейкоз, ЛХ — лимфома Ходжкина, НХЛ — неходжкинская лимфома, ЦНС — опухоль центральной нервной системы, СНС — опухоль симпатической нервной системы, ОК — опухоль костей, СМТ — саркома мягких тканей, ОГ — опухоль гонад, КЩЖ — карцинома щитовидной железы, ОП — опухоль почек, Др. — другие.

### Результаты и обсуждение

В Республике Беларусь за период 1989–2007 гг. ЗН зарегистрированы у 5507 детей и подростков, из них у 59 (1,07 %) в последующем развились первично-множественные и вторичные опухоли.

В структуре первых опухолей лидировали гемобластозы (n = 39; 66,1 %), из них ОЛ составили 18 из 39 (46,2 %), лимфомы — 21 из 39 (53,8 %) (ЛХ — 17, НХЛ — 4). Больных с со-

лидными опухолями было 20 из 59 человек (33,9 %), из них с опухолями ЦНС и СНС — 8 из 20 (40,0 %), СМТ — 4 из 20 (20,0 %), КЩЖ — 3 из 20 (15,0 %), ОК — 3 из 20 (15,0 %), ОГ и агрессивным фиброматозом — по одному случаю. Структура первых опухолей представлена на рисунке 1.

Медиана возраста в общей группе первых опухолей (n = 59) составила 5 лет (от 1 года до 18 лет). При анализе повозрастных показате-

лей в группах ОЛ, лимфом и других опухолей выявлено следующее. Медиана возраста на момент ОЛ составила 4 года (от 1 года до

13 лет), при лимфомах — 8 лет (от 3 лет до 18 лет), при других опухолях — 7 лет (от 1 года до 17 лет).



Рисунок 1 — Структура первых опухолей у больных

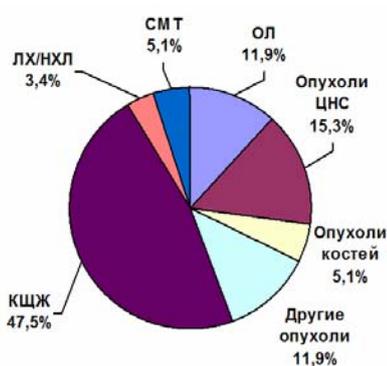


Рисунок 2 — Структура вторых опухолей у больных

Вторые опухоли чаще зарегистрированы у девочек, отношение мальчики/девочки составило 0,78. При анализе отдельных групп первых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,63, все в возрасте 0–14 лет), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,25; все в возрасте 0–14 лет), саркоме мягких тканей (отношение м/д 0,33 в группе 0–19 лет). Мальчики чаще зарегистрированы в группе лимфом (отношение м/д составило 1,1; все в возрасте 0–14 лет), опухолей СНС (отношение м/д 2,0; все в возрасте 0–4 лет), костей (отношение м/д 2,0; все в возрасте 10–14 лет), КЩЖ (отношение м/д 2,0; все в возрасте 10–19 лет).

В структуре вторых опухолей лидировали солидные новообразования — 50 из 59 человек (84,75 %), из них КЩЖ у 28 из 50 больных (56,0 %), опухоли ЦНС — у 9 из 50 (18,0 %), другие карциномы (рак желудка, карцинома шейки матки, рак молочной железы) — у 5 из 50 (10,0 %), опухоли костей и саркомы мягких тканей — по 3 из 50 человек (по 6 % соответственно), опухоли СНС и гонад — по 1 человеку (по 2,0 % соответственно). Гемобласты зарегистрированы у 9 из 59 человек (15,25 %), из них ОЛ — у 7 из 9 (77,77 %), лимфомы — у 2 из 9 (22,23 %). Структура вторых опухолей изображена на рисунке 2. Структура вторых опухолей по периодам представлена в таблице 3.

Таблица 3 — Структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам

Вторая опухоль	1995–2000 гг.	2001–2007 гг.	1995–2007 гг.
ОЛ	1 (5,6 %)	6 (14,6 %)	7 (11,9 %)
ЛГМ/НХЛ	1 (5,6 %)	1 (2,4 %)	2 (3,4 %)
ЦНС	2 (11,1 %)	7 (17,1 %)	9 (15,3 %)
ОК	1 (5,6 %)	2 (4,9 %)	3 (5,1 %)
СМТ	2 (11,1 %)	1 (2,4 %)	3 (5,1 %)
КЩЖ	9 (50,0 %)	19 (46,3 %)	28 (47,5 %)
Другие	2 (11,1 %)	5 (12,2 %)	7 (11,9 %)
<b>Всего</b>	<b>18 (100 %)</b>	<b>41 (100 %)</b>	<b>59 (100 %)</b>

Медиана возраста в общей группе вторых опухолей составила 15 лет (от 1 года до 35 лет). При анализе по возрастным показателям в группах ОЛ, лимфом и других опухолей выявлено следующее. Медиана возраста на момент ОЛ составила 15 лет (от 6 лет до 24 лет), при лимфомах — 10,5 лет (от 4 лет до 17 лет), при других опухолях — 14 лет (от 1 года до 35 лет).

Мальчики чаще зарегистрированы в группе опухолей СНС и костей. При анализе отдельных групп вторых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,75), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,5), саркомах

мягких тканей (отношение м/д 0,5), карциноме ЦЖ (отношение м/д 0,86), других карциномах (отношение м/д 0,66). Мальчики чаще зарегистрированы в группе опухолей СНС и костей. Претерпела изменение структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями ЦНС, КЩЖ, что связано с интенсификацией терапии первых опухолей.

При анализе отдельных групп вторых опухолей преобладание женского пола выявлено при ОЛ (отношение мальчики/девочки 0,75), опухолях ЦНС (отношение м/д 0,5), саркомах

Наибольший процент вторых опухолей развился после лечения ЛГМ в детском и подростковом возрасте и составил 4,14 % (таблица 4).

Таблица 4 — Доля вторых опухолей в структуре первичной заболеваемости

Нозологическая группа	Всего случаев 1989–2007 гг.	Из них развилось вторых опухолей	Процент развившихся вторых опухолей
ОЛ	1436	18	1,25
ЦНС	1066	5	0,47
ЛГМ	411	17	4,14
НХЛ	338	4	1,03
ОК	234	3	1,28
СМТ	217	3	1,38
КЩЖ	789	3	0,38
Другие	1026	6	0,58
Всего	5507	59	1,07

Медиана латентного периода до развития второй опухоли в общей группе (n = 59) составила  $7,29 \pm 4,47$  лет (от рождения до 20 лет). При этом после диагностики ЛГМ он был достоверно  $p = 0,0477$  длиннее (в среднем  $9,30 \pm 5,01$  лет), чем после ОЛ (в среднем  $6,67 \pm 3,48$  лет,) и других опухолей (в среднем  $6,42 \pm 3,68$  лет,  $p = 0,0893$ ) (рисунок 3). С другой стороны, вто-

ричные лейкозы имели достоверно короче латентный период (в среднем  $3,54 \pm 2,61$  года) по сравнению с КЖЩ ( $8,70 \pm 3,58$  лет,  $p = 0,0039$ ), опухолями ЦНС (в среднем  $8,44 \pm 3,71$  лет,  $p = 0,0089$ ) и другими типами неоплазий (в среднем  $6,45 \pm 5,88$  лет,  $p = 0,3457$ ), развившихся как вторые опухоли после лечения ЗН в детском возрасте (рисунок 4).

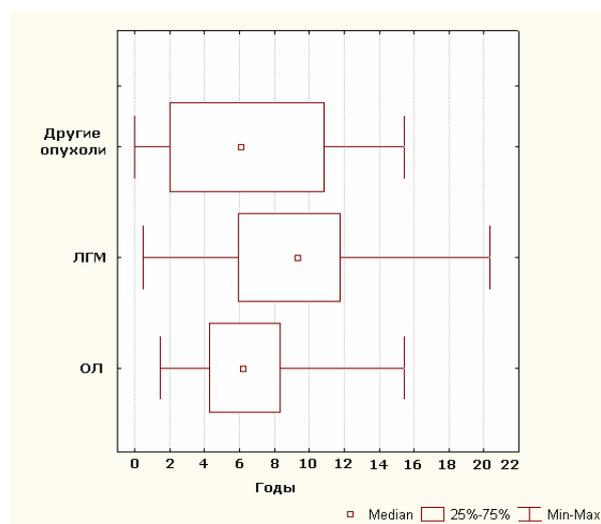


Рисунок 3 — Латентный период до развития второй опухоли в зависимости от типа первой опухоли

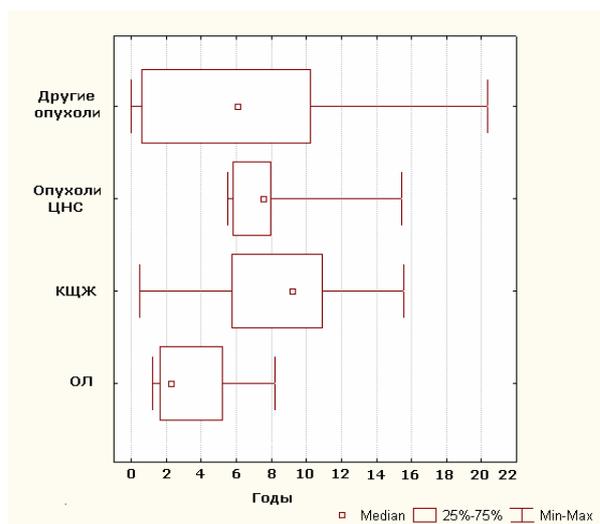


Рисунок 4 — Латентный период до развития второй опухоли в зависимости от типа второй опухоли

Кумулятивный риск возникновения второй опухоли растет с течением времени после диагностики первой опухоли. При этом больные, заболевшие первой опухолью в 2001–2007 годах, имеют более высокий кумулятивный риск развития второй опухоли через 5 лет по сравнению с больными, получавшими лечение в предыдущие годы, что, вероятно, связано с лучшей 5-летней общей выживаемостью этих больных при первой опухоли и более интенсивными режимами противоопухолевой терапии, применяемыми в последние годы. При

анализе различий в кумулятивном риске развития второй опухоли в зависимости от типа первой были выявлены более высокие показатели после лечения ЛГМ (в течение 10 лет  $p < 0,001$ ) и ОЛЛ (в течение 15 лет  $p < 0,0001$ ) по сравнению с другими ЗН (рисунок 5). Однако достоверных различий в кумулятивном риске возникновения определенного типа второй опухоли не получено, хотя имеется тенденция к более высокому риску развития ОЛ в течение 5 лет и КЩЖ в течение 15 лет после диагностики первой опухоли (рисунок 6).

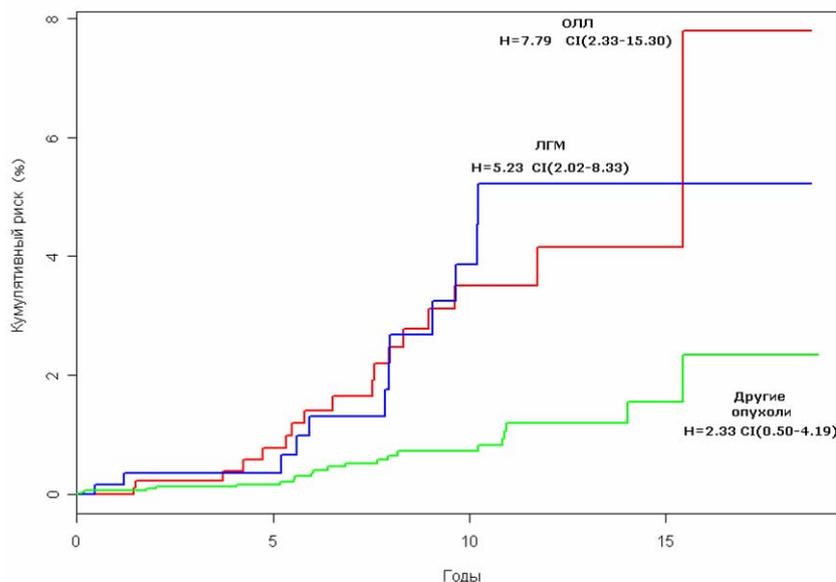


Рисунок 5 — Кумулятивный риск возникновения второй опухоли в зависимости от типа первой опухоли

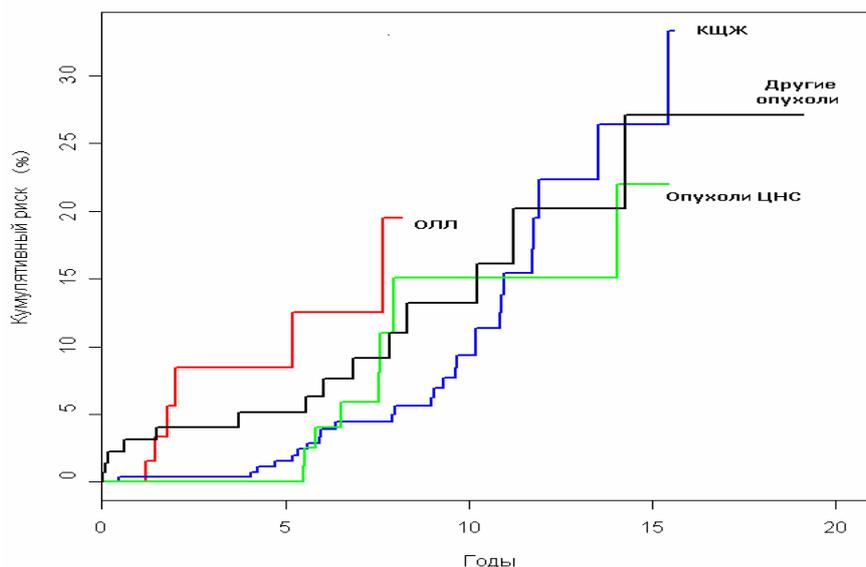


Рисунок 6 — Кумулятивный риск возникновения второй опухоли в зависимости от типа второй опухоли

**Выводы**

В Республике Беларусь за период 1989–2007 гг. первично-множественные и вторичные опухоли зарегистрированы у 59 (1,07 %) больных, получавших лечение по поводу ЗН в детском возрасте. 48 (81,35 %) случаев заболевания развились в возрасте до 19 лет. В структуре первых опухолей лидировали острые лейкозы и лимфома Ходжкина, в структуре вторых — КЦЖ и опухоли ЦНС. Изменилось отношение полов от явного преобладания девочек в 1995–2000 гг. к примерно одинаковой заболеваемости лиц обоих полов в 2001–2007 гг. Претерпела изменение и структура заболеваемости вторыми опухолями по периодам. В 2001–2007 гг. увеличилась заболеваемость ОЛ, опухолями

ЦНС, КЦЖ, что связано с интенсификацией терапии первых опухолей. Кумулятивный риск развития второй опухоли в зависимости от типа первой был более высоким после лечения ЛГМ (в течение 10 лет,  $p < 0,001$ ) и ОЛЛ (в течение 15 лет,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с другими ЗН. Достоверных различий в кумулятивном риске возникновения определенного типа второй опухоли не получено. Одними из возможных путей предотвращения развития вторых опухолей могут стать снижение интенсивности противоопухолевой полихимиотерапии при одних типах ЗН или уменьшение лучевой нагрузки при других, вплоть до выделения групп детей, у которых можно отказаться от профилактического и даже лечебного использования лучевой терапии.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. The incidence of secondary leukemias / G. Leone [et al.] // Haematologica. — 1999. — Vol. 84. — P. 937–945.
2. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children treated for cancer: comparison with primary presentation / D. Barnard [et al.] // Blood. — 2002. — Vol. 100. — P. 427–434.
3. Risk of adverse events after completion of therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia / C. H. Pui [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — P. 7936–7941.
4. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries / R. Sankila [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 1442–1445.
5. Low risk of secondary leukemias after chemotherapy without mechlorethamine in childhood Hodgkin's disease / G. Shellong [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1997. — Vol. 15. — P. 22472–22453.
6. Risk of leukemia following treatment for non Hodgkin's lymphoma / L. B. Travis [et al.] // J. Natl Cancer Inst. — 1994. — Vol. 86. — P. 1450–1457.
7. Treatment-related myelodysplasia and acute leukemia in non-Hodgkin's lymphoma patients / J. O. Armitage [et al.] // J. Clin. Oncol. — 2003. — Vol. 21. — P. 897–906.

Поступила 12.05.2009

УДК: 616.611-002-053.2-07-037

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ  
ХАРАКТЕРИСТИКА ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ТКАНИ ПОЧЕК  
ПРИ ПЕРВИЧНЫХ ГЛОМЕРУЛОПАТИЯХ**

**В. В. Савош, Т. А. Летковская, Е. Д. Черствый**

**Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск**

Работа посвящена изучению морфологических изменений интерстиция и канальцев почки, а также экспрессии гладкомышечного актина- $\alpha$ , трансформирующего фактора роста- $\beta$  и некоторых компонентов экстрацеллюлярного матрикса (коллагена IV типа, фибронектина) при первичных гломерулопатиях у детей. В результате комплексного анализа морфологических и клинических данных была выявлена статистически достоверная связь между уровнями экспрессии  $\alpha$ -SMA и ТФР- $\beta$  и количеством в почечном интерстиции коллагена IV типа и фибронектина. Также установлена взаимосвязь выраженности экспрессии  $\alpha$ -SMA и ТФР- $\beta$  от уровня суточной экскреции белка, что позволяет отнести протеинурию к неблагоприятным факторам в прогрессировании хронических болезней почек.

Ключевые слова: гломерулопатия, тубулоинтерстициальные изменения, фиброз, миофибробласты, экстрацеллюлярный матрикс.

**MORPHOLOGICAL AND IMMUNOHISTOCHEMICAL DESCRIPTION  
OF INTERSTITIAL TISSUE IN PRIMARY GLOMERULOPATHY**

**V. V. Savosh, T. A. Liatkouskaya, E. D. Cherstvoy**

**Belorussian State Medical University, Minsk**

The purpose of our study was to ascertain the possible relationships between number of interstitial myofibroblasts, TGF- $\beta$  and interstitial deposition of matrix proteins in the renal tissue of patients with primary glomerulopathies with the use of immunostaining. There was a significant correlation between level of proteinuria and interstitial  $\alpha$ -SMA expression, and tubular expression of TGF- $\beta$ . Interstitial  $\alpha$ -SMA expression was significantly higher in patients with nephrotic proteinuria level compared with patients with urinary protein excretion less than 1 g/l. A highly significant correlation was also evident between the number of interstitial myofibroblasts and interstitial deposition of collagen types IV and fibronectin ( $p < 0,05$ ). We found that tubulointerstitial changes in the renal tissue of patients with proteinuric glomerulopathies were accompanied by increases number of interstitial myofibroblasts and expression of collagen type IV and fibronectin.

Key words: glomerulopathy, tubulointerstitial changes, fibrosis, myofibroblasts, extracellular matrix.

Прогрессирование хронических заболеваний почек с нарастанием почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии на терминальной стадии, является одной из основных проблем в теоретической и практической нефрологии [1, 2]. В настоящее время многие экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали особое значение изменений тубулоинтерстициального компонента в формировании и прогрессировании хронической почечной недоста-

точности не зависимо от выраженности изменений клубочков почки [3, 4].

Морфологические изменения тубулоинтерстициального компонента при гломерулопатиях представляют собой различной степени повреждения эпителия, базальной мембраны канальцев, интерстиция, кровеносных и лимфатических сосудов [3, 5].

Повреждение интерстициальной ткани — сложный многофакторный процесс, который является результатом взаимообусловленного влия-