

УДК: 616.831 - 006 - 053.2 + 615.849.1]:616 - 006.446.2 - 036.11

**О.І. Дорош¹, О.О. Трояновська^{1,2}, А.М. Абрамюк^{3,4,5,6},
І.П. Мелько^{1,7}, І.П. Цимбалюк-Волошин^{1,2}, Р.С. Поліщук¹**

Вторинні пухлини головного мозку у дітей, які отримали променеви та хіміотерапію з приводу гострої лімфобластної лейкемії

¹ КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», м. Львів, Україна

² Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

³ Інститут та поліклініка діагностичної та інтервенційної нейрорадіології, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁴ Університетська клініка Carl Gustav Carus, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁵ Технічний університет, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁶ Інститут публічного права Вільної Саксонії, м. Дрезден, Федеративна Республіка Німеччина

⁷ Центр медичних інновацій «NOVO», м. Львів, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2018.3(91):74-85; doi 10.15574/SP.2018.91.74

Описано історію трьох пацієнтів, у яких діагностовано вторинні пухлини головного мозку (ВПГМ) — фібринозну астроцитому, олигодендрогліому, доброякісну менингіому відповідно через 6 років 1 місяць, 7 років та через 7,5 року після завершення дворічного курсу протокольного лікування гострої лімфобластної лейкемії (ГЛЛ). Це становить 1,01% від 298 живих дітей віком до 18 років, хворих на первинно діагностовану ГЛЛ, пролікованих у відділенні гематології та інтенсивної хіміотерапії КЗ ЛОР ЗУСДМЦ за період з лютого 1993 р. до грудня 2017 р. згідно з програмами поліхіміотерапії групи ALL-BFM та INTERFANT 99/06. Відповідно до вимог протокольного лікування застосовувалася хіміотерапія, у частини хворих — опромінення центральної нервової системи. Аналіз свідчить, що із застосуванням сучасної терапії, заснованої на оцінці ризику, рівень захворюваності на вторинні новоутворення після діагностування ГЛЛ у дитинстві залишається низьким впродовж 25 років спостереження. Отримані результати спостережень порівнювалися з повідомленнями інших онкогематологічних центрів.

Ключові слова: діти, гостра лімфобластна лейкемія, вторинна пухлина головного мозку, хіміотерапія, променева терапія.

Secondary CNS tumours in children initially treated from ALL according to the treatment protocols of chemotherapy and radiotherapy

O.I. Dorosh¹, O.O. Trojanovska^{1,2}, A.M. Abramuk^{3,4,5,6}, I.P. Melko^{1,7}, I.P. Tsybalyuk-Voloshin^{1,2}, R.S. Polishchuk¹

¹Municipal Establishment of Lviv Oblast Council "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Lviv, Ukraine

²Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

³Institute and Polyclinic for Diagnostic and Interventional Neuroradiology, Dresden, Germany

⁴University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany

⁵Technische Universitaet, Dresden, Germany

⁶Institution under public law of Saxony, Dresden, Germany

⁷Medical Centre "NOVO", Lviv, Ukraine

The history of 3 children with secondary CNS tumours (fibrotic astrocytoma, oligodendroglioma, benign meningioma), diagnosed in 6 years 1 month, 7 years and 7.5 years, respectively, after the completion of a 2-year course of protocol treatment for acute lymphoblastic leukaemia (ALL), is presented. This made up 1.01% of 298 alive children under the age of 18 years with newly diagnosed ALL, treated at the Haematological Department of the Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre for the period from February 1993 to December 2017 in accordance with the ALL-BFM and Interfant-99/06 treatment protocols. In accordance with the treatment protocols, all children were administered chemotherapy and some of them — also cranial irradiation. The analysis showed that due to the implication of modern ALL treatment protocols based on risk assessment, the incidence of secondary malignancies associated with ALL in childhood remained low for 25 years among the followed-up living patients. We compared our results with investigations in the other oncohaematological centres.

Key words: children, acute lymphoblastic leukaemia, secondary CNS tumours, chemotherapy, radiotherapy.

Вторинные опухоли головного мозга у детей, больных острым лимфобластным лейкозом, после программного лечения химиотерапией и лучевой терапией

О.И. Дорош¹, О.О. Трояновська^{1,2}, А.М. Абрамюк^{3,4,5,6}, И.П. Мелько⁷, И.П. Цымбалюк-Волошин^{1,2}, Р.С. Полищук¹

¹Коммунальное учреждение Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр», Украина

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

³Институт и поликлиника диагностической и интервенционной нейрорадиологии, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁴Университетская клиника Carl Gustav Carus, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁵Технический университет, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁶Институт публичного права Свободной Саксонии, г. Дрезден, Федеративная Республика Германия

⁷Центр медицинских инноваций «NOVO», г. Львов, Украина

Представлены результаты наблюдения трех пациентов с вторичными опухолями головного мозга (ВОГМ) — фибринозная астроцитомы, олигодендроглиомы, доброкачественная менингиома, диагностированными через 6 лет 1 месяц, 7 лет, 7,5 лет соответственно после завершения

программного лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ). Это составило 1,01% из 298 живых детей в возрасте до 18 лет с первично диагностированным ОЛЛ, получивших лечение в отделении гематологии и интенсивной химиотерапии ЗУСДМЦ в период с февраля 1993 г. по январь 2018 г. согласно программам химиотерапии ALL-BFM и INTRFANT'99/06. В соответствии с требованиями протокольного лечения химиотерапия применялась и в лечении части больных — облучение центральной нервной системы. Проведенный анализ свидетельствует, что благодаря современной терапии уровень заболеваемости вторичными опухолями после инициального лечения ОЛЛ остается низким на протяжении 25 лет наблюдения. Полученные результаты сопоставлены с данными других онкогематологических центров.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, вторичная опухоль головного мозга, химиотерапия, лучевая терапия.

Вступ

Гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ) — це найпоширеніше із злоякісних захворювань у дитячому віці. Щорічно реєструється від трьох до чотирьох випадків ГЛЛ на 100 000 дітей. Інтенсивна протокольна терапія, важливою складовою якої є хіміопрепарати та опромінення центральної нервової системи (ЦНС), суттєво покращила виживання багатьох пацієнтів із різними новоутворами у дитячому віці. Лікування дітей, хворих на ГЛЛ, стає все більш успішним, при загальному виживанні майже 80% осіб [16]. Однак імуносупресивна і цитотоксична терапія, необхідна для досягнення таких добрих результатів, підвищує ризик подальших ускладнень. У цій популяції, почасти, спостерігаються наступні довготривалі наслідки лікування: порушення інтелектуального та психомоторного функціонування [8], нейроендокринні розлади [55], порушена репродуктивна здатність [5,33,45,47], затримка росту [1], кардіотоксичність [4]. Одним із важких пізніх ефектів є розвиток іншого неопластичного захворювання, яке часто виникає у когорті дітей, що вижили [41,43,50]. Серед вторинних новоутворень (ВН), що спостерігаються після лікування ГЛЛ, найчастіше реєструються пухлини ЦНС у хворих, які отримують краніальне опромінення [3,5,41]. Також у цих хворих можливі вторинні лімфоми, гостра мієлоїдна лейкемія (ГМЛ), мієлодиспластичний синдром (МДС) та рак щитоподібної залози [33,36,38,45,50]. Проте у більшості повідомлень про ВН йдеться про порівняно невелику кількість пацієнтів, які лікувалися за різними терапевтичними протоколами.

Оскільки ГЛЛ є найпоширенішим неопластичним процесом дитячого віку, а число вилікуваних щороку збільшується, зростає ймовірність зустріти пацієнтів із ВН після перенесеної ГЛЛ. За даними J.R. Kowalczyk та співавт. (2002, 2004), ризик розвитку вторинної пухлини для дітей з основним діагнозом ГЛЛ зростає з часом лікування до 0,05% у проміжку

після 5 років, до 0,5% — 10 років і досягає 0,95% після 15 років спостереження [24,25].

Тому вважаємо, що наше повідомлення про три клінічні випадки вторинних пухлин головного мозку (ВПГМ) у осіб, які отримували протокольне лікування за модифікованими програмами ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 (базові протоколи ALL-BFM'90/95) з приводу вперше виявленої ГЛЛ у дитячому віці, є актуальним та цікавим для лікарів різних спеціальностей. Оскільки щорічно збільшується популяція хворих, які одужали, кожен лікар загальної практики може зустрітися з пацієнтом після лікування злоякісних захворювань у дитинстві, що вимагатиме спостереження та контролю за пізніми ускладненнями протипухлинного лікування.

Матеріал і методи дослідження

За період з лютого 1993 р. до січня 2018 р. за протоколами групи ALL-BFM проліковано 370 дітей віком до 18 років. Починаючи з лютого 1993 р. і до жовтня 2002 р. 143 (38,65%) пацієнтам проведено протокольне лікування ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 (на основі програми поліхіміотерапії ALL-BFM'90/95) (група 1). З листопада 2002 р. до червня 2012 р. у лікуванні 131 (35,41%) особи застосовувалася терапія згідно з програмою ALLIC-BFM'2002 (група 2). З червня 2012 р. проводиться лікування відповідно до програми поліхіміотерапії ALLIC-BFM'2009 88 (23,78%) пацієнтів (група 3). 8 (2,16%) дітей віком до 1 року лікувалися згідно з програмами INTRFANT'99/06, починаючи з серпня 2008 р. (група 4). Медіана спостереження за загальною вибіркою хворих становить 9 р. 7 міс. Медіана спостереження у групі 1 становить 18 р. 3 міс. (коливання 0–24 р. 9 міс.), у групі 2 — 9 р. 2 міс. (коливання 0–15 р. 4 міс.), для групи 3 — 3 р. 2 міс. (коливання 0–5,5 р.), у групі 4 — 12,5 міс. (коливання 0–9 р. 8 міс.).

Протокольна хіміотерапія у ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 передбачала послідовність протоколів I (протокол I у програмі ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для групи низького ризику (ГНР), M, II та профілактичне

опромінення ЦНС у дозі 12 Грей (Гр) у групі середнього ризику (ГСР) та групі високого ризику (ГВР), при ураженні ЦНС – 18 Гр, підтримуючу хімотерапію: 6 – меркаптопурин (6-МР) щоденно та метотрексат (МТХ) 1 раз на тиждень внутрішньо, із загальною тривалістю лікування 24 міс. Модифікація програмами ГЛЛ-ДГЛЛУ'93/95 порівняно з базовою полягала у наступному: редукція дози МТХ у протоколі М до 1,0 г/м² замість 5,0 г/м², що було пов'язано із неможливістю моніторингу його концентрації у сироватці крові з метою запобігання токсичним ускладненням. Діти з ГСР та ГВР отримували однакове лікування. Особливістю програми ALLIC-BFM'2002 було збільшення дози МТХ до 2,0 г/м² та 5,0 г/м² у протоколі М та блоках HR для ГВР та Т-ГЛЛ. Профілактичне опромінення ЦНС (у дозі 12 Гр) отримували тільки пацієнти з Т-клітинними ГЛЛ (Т-ГЛЛ) і ГВР, віком ≥ 1 року. Терапевтична краніальна променева терапія була застосована у пацієнтів з ініціальним ураженням ЦНС та призначалася в дозуванні 12 Гр для дітей віком від 1 до 2 років і 18 Гр для дітей віком ≥ 2 років. У програмі ALLIC-BFM'2009 профілактичне опромінення ЦНС у дозі 12 Гр для Т-ГЛЛ та ГВР (крім пацієнтів із В-лінійною ГЛЛ, які віднесені до ГВР-групи тільки з поганою відповіддю на преднізон (Pr)!), терапевтична доза 18 Гр для дітей віком ≥ 1 року при ініціальному ураженні ЦНС. В усіх зазначених групах пацієнтам з метою профілактики нейролейкемії проводилися інтратекральні введення МТХ, а при ініціальній нейролейкемії застосовано триплет (МТХ, цитозар (ARA-C), Pr). Дози зазначених медикаментів розраховуються відповідно до віку хворого. Згідно з відповідними протоколами різних схем і різних доз були використані препарати з групи кортикостероїдів – системний та інтратекральний (Pr), алкілюючі медикаменти (циклофосфамід), антиметаболіти (МТХ і ARA-C системно та інтратекально, 6-МР, тіогуанін), антрациклінові засоби (доскорубіцин, ідарубіцин), вінкристин і L-аспарагіназа. У лікуванні усіх пацієнтів під час проведення хімотерапії застосовувалися різноманітні антибіотики широкого спектра дії, протигрибкові засоби, препарати крові, фактори росту гранулоцитів (G-CSF – гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор).

Загалом померло 72 (19,46%) дитини (це стосується лише наслідків терапії ГЛЛ, не враховано смерть від ВН) за час спостережен-

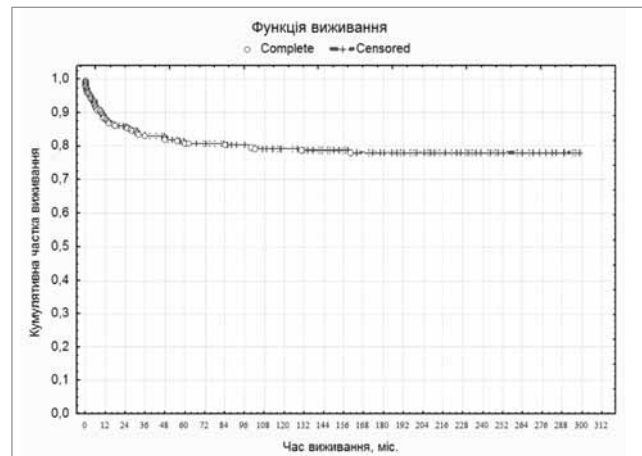


Рис. 1. Загальне виживання осіб, пролікованих у дитячому віці з приводу ГЛЛ, незалежно від застосованого протоколу, OS 0,78 \pm 0,02

ня, з них у I гострому періоді до 33-го дня індукційної терапії – до досягнення ремісії 11/72 (15,28%) дітей, у I ремісії пізня смерть зареєстрована від токсико-септичних ускладнень у 20/72 (27,78%) осіб. Один хлопчик виявився первинно резистентним до лікування, в подальшому продовжив терапію в Італії, де йому проведено ало-ТКМ. Однак він помер від посттрансплантаційного ускладнення – хвороба «трансплантат проти господаря». Смерть у II гострому періоді або від ускладнень протирецидивного лікування та прогресування ГЛЛ зареєстровано у 40/72 (55,56%) хворих. Алогенну трансплантацію кісткового мозку (ало-ТКМ) від неродинного донора виконано 15-м дітям: 6-м дітям з ГВР у I гострому періоді та 9-м особам у II гострому періоді. Усі особи, яким проведена ало-ТКМ за кордоном (Італія, Польща, Ізраїль) за допомогою відповідного кондиціонування, що містить ТВІ (загальне опромінення тіла), а також лікарські засоби, зокрема з похідних групи епідофілотоксинів та алкілюючих агентів. Серед хворих дітей до 1 року, які отримали терапію Interfant, половина (4/8) малюків померли від прогресування. Серед цих пацієнтів троє дітей живі, одна перебуває у довготривалій I клініко-гематологічній ремісії понад 9,5 р., двоє інших перебувають у II ремісії після ало-ТКМ. Показник загального кумулятивного виживання хворих, незалежно від програм протокольного лікування, включно з ало-ТКМ становить 0,78 \pm 0,02 (рис. 1).

За весь період спостереження за живими 298 (80,54%) дітьми, яким проводилася комбінована поліхімотерапія (ПХТ) та радіотерапія, зареєстровано три випадки (1,01%) ВПГМ,

з них 2 дівчинки та 1 хлопчик. Середній вік на момент встановлення первинного діагнозу ГЛЛ становив 7,4 р., вік на момент діагностики ВПГМ — 21 р. 7 міс., 11 р., 9 р. 4 міс. відповідно. Латентний період після закінчення лікування ГЛЛ на час діагностики ВПГМ коливався від 6 р. 1 міс. до 7,5 року. Одна пацієнтка з олігодендрогліомою померла від ВН (див. клінічний випадок 2), двоє осіб з фібринозною астроцитомою та менінгіомою живуть (див. клінічний випадок 1, 3).

Саме ці три пацієнти отримували лікування за програмою поліхіміотерапії ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 (на основі програми ALL-BFM'95) та належали до групи 1. За результатами первинної відповіді на індукційне лікування (добра відповідь на преднізолонову префазу, досягнуто клініко-гематологічної ремісії на 33-й день) усі згадані діти віднесені до терапевтичної групи ГСР. ПХТ у ГСР передбачала послідовність протоколів I, M, II, включно 11 інтратекальних введень МТХ та профілактичне опромінення ЦНС у дозі 12 Гр, підтримуючу хіміотерапію із загальною тривалістю лікування 24 місяці. У жодного хворого з інших груп (2, 3, 4) не зареєстровано ВПГМ.

Клінічний випадок 1. Дівчинку, 15,5 р., впродовж місяця турбували загальна слабкість, швидка втомлюваність, знижений апетит. Первинно діагностовано гіпохромну залізодефіцитну анемію періоду статевого дозрівання. На час огляду ознак лімфопроліферативного синдрому не було, стерналгії та осалгії відсутні. У гемограмі: еритроцити (Ер) 5,01 Т/л, гемоглобін (Гб) 96 г/л, тромбоцити (Тр) 186,0 Г/л, лейкоцити (Ле) 4,3 Г/л, лейкоцитарна формула: еозинофіли (е) 1,0%, паличкоядерні нейтрофіли (п) 3,0%, сегментоядерні нейтрофіли (с) 46,0%, лімфоцити (л) 44,0%, моноцити (м) 6,0%, ШОЕ 11 мм/год; рівень сироваткового заліза 4,8 мкмоль/л. При контрольному візиті до гематолога через 14 днів прийому препарату заліза утримувалися вищезгадані скарги, з наростанням ознак астенизації. Клінічно виявлено збільшені шийно-підщелепові лімфатичні вузли до 2,0 см, відсутній гепатолієнальний синдром. У гемограмі виявлено наступні зміни: Ер 4,46 Т/л, Гб 84,0 г/л, Тр 96,0 Г/л, Ле 2,9 Г/л, ініціальна бластемія 17,0%. У пунктаті кісткового мозку 98,0% бластів типу L1 (за FAB-класифікацією). Таким чином, у 13.05.1996 р. діагностовано сомноп-ГЛЛ, без ініціального ураження ЦНС. Проведено поліхіміотерапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 з 13.05.1996 р. до 13.05.1998 р.

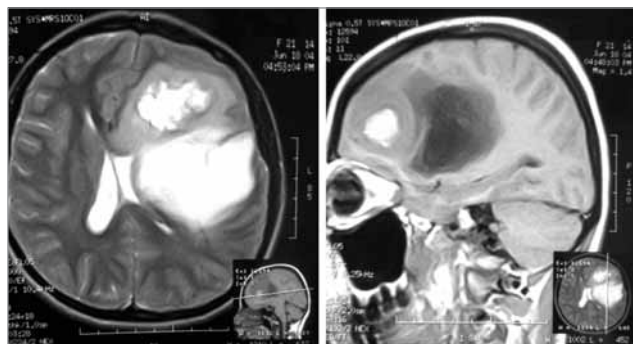


Рис. 2. У лобно-тім'яних відділах головного мозку масивний гетерогенний утвір (астроцитома гістологічно верифікована), зміщення середньої лінії вправо, клінічний випадок 1

Через 6 р. 1 міс. з часу завершення повного курсу інтенсивної дворічної комбінованої терапії ГЛЛ у пацієнтки з'явилися скарги на біль голови, слабкість у правих кінцівках (більше правій руці), асиметрія носо-губної складки та очних щілин, асиметрія зіниць $s \geq d$, сповільнення фотореакції, порушення конвергенції $d > s$, рухи у кінцівках обмежені, загальна гіподинамія. Лімфопроліферативного процесу у хворої не було. Показники гемограми відповідали віковій нормі, окрім високої ШОЕ — 46 мм/год, у мієлограмі ознак гемобластозу не виявлено.

З приводу наявності вогнищевої неврологічної симптоматики проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку (МРТ ГМ) з внутрішньовенним контрастуванням. Виявлено: у лівій фронтально-скроневій ділянці новоутвір вузлового характеру з кістозно-солідним компонентом, ознаками підгострого крововиливу в пухлину. Утвір компресував бічні шлуночки, зміщував середні структури вправо. Інтратенторіальні відділи спинного мозку без патологічних змін. Висновок: «Ознаки неопластичного процесу головного мозку» (рис. 2).

У червні 2004 р. виконано операцію з радикального видалення пухлини головного мозку в лобно-скроневій ділянці. Гістологічний висновок: фібриозна астроцитома з мікрокістами, ділянками анаплазії.

Пацієнтці проведено курс терапії дексаметазоном, курс цитостатичного лікування балустіном та повторної радіотерапії у загальній дозі 58 Гр. Повний курс лікування другої неоплазми завершено у травні 2005 р.

Дана особа перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ 21 рік 7 міс. та з приводу ВПГМ — 12 років 6 міс.

30.07.2008 р. народила природним шляхом здорову дитину. Пацієнтка веде активне працездатне життя, інтелект збережений, працює

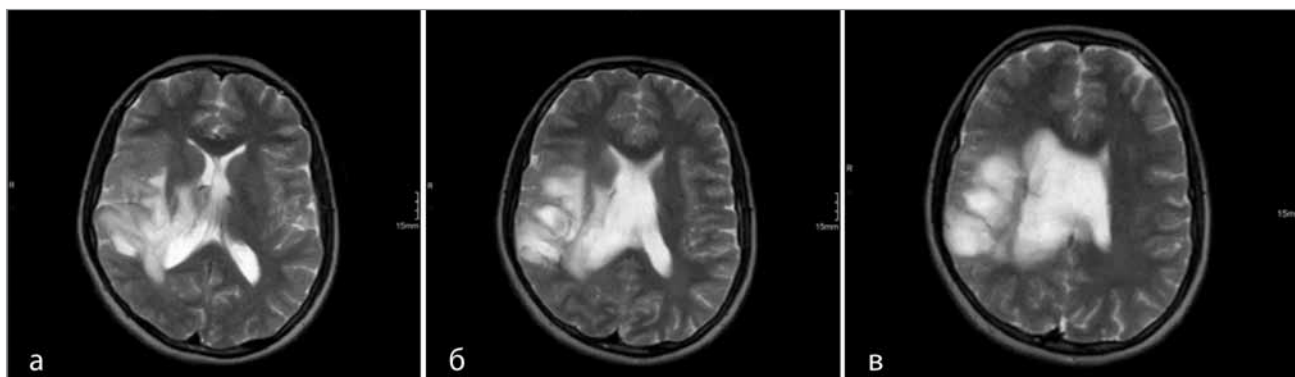


Рис. 3. Олігодендрогліома (верифікована гістологічно) правої лобно-тім'яної частки (а, б, в.), клінічний випадок 2

медичною сестрою у відділенні реанімації однієї з львівських лікарень.

Клінічний випадок 2. У дівчинки, 4 р., 30.03.1999 р. діагностовано common-ГЛЛ. Хвороба маніфестувала з гіпертермії, загальної слабкості, гепатоспленомегалії, полімікроаденопатії, шкірного геморагічного синдрому, артралгій. У гемограмі: Ер 2,46 Т/л, Гб 59,0 г/л, Тр 85,0 Г/л, Ле 35,9 Г/л, ініціальна бластемія 83,0%. У пунктаті кісткового мозку 94,0% бластів типу L1 (за FAB-класифікацією).

Як і щодо попередньої пацієнтки, застосовано терапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для ГСР з 30.03.1999 до 30.03.2001 рр. (див. вище).

У березні 2008 р. (через 7 років) зауважено поступове наростання симптомів лівобічного геміпарезу. МРТ ГМ виявила у правій лобній татім'яній частках додатковий утвір неправильної форми, негомогенної структури розмірами 52x71x56 мм, з поширенням у праву частку мозолистого тіла. Однак накопичення контрасту не виявлено (рис. 3).

З боку інших систем та органів патології не виявлено. У гемограмі (березень 2008 р.):

Ер 4,5 Т/л, Гб 123 г/л, Тр 258,0 Г/л, Ле 6,4 Г/л, нейтрофіли 3,5 Г/л, ШОЕ 23 мм/год. Мієлограма — нормоцелюлярний кістковий мозок, ремісія ГЛЛ. Аналіз ліквору — цитоз 1×10^6 /л, білок 0,066 г/л, у цитоспіні — лімфоцити, бластів не виявлено. Дитина отримувала симптоматичну терапію, призначену неврологом, покращення не спостерігалось. Згодом на контрольних МРТ ГМ відзначалася негативна динаміка. Через ускладнений доступ та локалізацію пухлини лише у лютому 2009 р. виконано біопсію ЦНС. Патогістологічне заключення — олігодендрогліома, від прогресування якої дитина померла.

Клінічний випадок 3. У хлопчика, 1 р. 10 міс., діагностовано common-ГЛЛ з коекспресією мієлоїдного маркера CD13⁺ (78,0%). У дебюті хвороби впродовж трьох тижнів наростала загальна слабкість, блідість шкірних покривів. Виявлено гепатоспленомегалію та збільшення усіх периферичних лімфовузлів. У гемограмі: Ер 2,92 Т/л, Гб 71,0 г/л, Тр 78,0 Г/л, Ле 39,0 Г/л, ініціальна бластемія 87,0%. У пунктаті кісткового мозку виявлено 90,0%

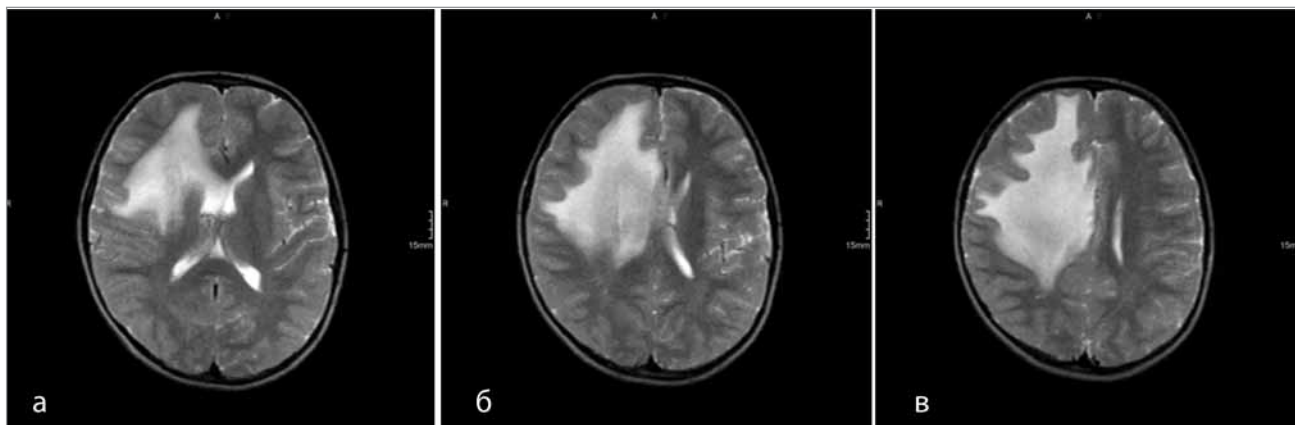


Рис. 4. Менінгіома (верифікована гістологічно) правої лобної долі (а, б, в), клінічний випадок 3

бластів типу L1 (за FAB-класифікацією). Діагностовано ГЛЛ, застосовано терапію ГЛЛ-ДГЛЛУ'95 для ГСР з 10.03.2000 до 10.03.2002 рр. (див. вище).

У вересні 2009 р. (через 7,5 року) дитину почали турбувати інтенсивні цефалгії. У жовтні 2009 р. на МРТ ГМ у лобній долі справа візуалізувалася неоднорідна ділянка з чітким контуром розмірами 2,5x3,3x2,7 см, із інтенсивна до паренхіми мозку у всіх режимах з виразним перифокальним набряком, який поширювався вздовж мозолистого тіла контрлатерально, зумовлюючи компресію переднього рогу правого бокового шлуночка. Після внутрішньовенного контрастування візуалізувалося інтенсивне рівномірне накопичення контрастної речовини у патологічному утворі. Зміщення серединних структур вліво — до 6 мм. Зміщення мигдаликів мозочка у великий потиличний отвір. Субарахноїдальні простори вільні. Гіпофіз, супрацеллярна ділянка без особливостей. Висновки: МРТ-ознаки об'ємного утвору правої лобної долі (рис. 4).

10.12.2009 р. оперативним шляхом пухлину видалено радикально. Патогістологічний висновок: менінгіома. Після оперативного втручання дитина перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ — 16 років 1 міс. та з приводу ВПГМ — 8 років 5 міс.

Дискусія

Завдяки значним досягненням у лікуванні злоякісних захворювань у дитячому віці, більшість хворих, вилікувавшись від пухлин, поповнюють дорослу популяцію. Американські дослідники підраховали, що ці особи, в минулому хворі на ГЛЛ, будуть зустрічатися з частотою 1 на 1000 дорослих у віці до 30 років. Тому нині серйозну увагу приділяють вивченню віддалених наслідків лікування та якості життя у цій когорті. Доведено, що особи, які отримують протипухлинну терапію в дитинстві, мають у 7 [41] та 14 [10] разів вищий ризик розвитку згодом другої злоякісної пухлини, ніж такий у загальній популяції. Ще М. Fontana та співавт. (1987) повідомляли про зростання ризику у 10–20 разів у осіб, які в дитячому віці лікувалися з приводу ГЛЛ, що зумовлено як генетичною схильністю, так і застосуванням хіміо-та/ або променевої терапії [13]. На сучасному етапі проводяться дослідження, які виявляють зв'язок між конкретними лікувальними агентами та наслідками їх застосування [54].

У США та європейських країнах створено спеціальну групу з вивчення пізніх ускладнень протипухлинного лікування (Late Effects Study Group) [11,26,28,29,30]. За даними ряду публікацій, співвідношення між статтю та частотою вторинного канцерогенезу неоднозначні. S. Bhatia та співавт. (1983) давно відмічали статистично значущий підвищений ризик розвитку ВН в осіб жіночої статі [4]. Подібну кореляцію підтвердили інші вчені щодо розвитку вторинних сарком м'яких тканин [40]. У той час як L. Loning зі співавт. (2000), аналізуючи всіх пацієнтів, які лікувалися відповідно до протоколів групи Berlin—Frankfurt—Munster (BFM), навпаки, описали переважання ВН у осіб чоловічої статі [33]. У дослідженні Janez Jazbec (2007) повідомляється про вищий ризик розвитку другого злоякісного захворювання у хлопчиків, які лікувалися з приводу ГЛЛ, віком від 4,6 до 6,6 року [21]. В описаних нами випадках ВПГМ розвинулися у двох дівчат та одного хлопчика. Чимало вчених наголошують, що вік пацієнта на час встановлення першого діагнозу і початку протипухлинного лікування має вагомий вплив на ризик розвитку пухлин головного мозку [33,40,41,42]. Існують наукові твердження, що у дітей із вперше діагностованою ГЛЛ у віці до 5 років із вторинних неопроцесів найчастіше згодом розвиваються ВПГМ, другими за частотою є ГМЛ. Усі інші види злоякісних процесів сукупно утворюють третю найпоширенішу групу [41]. Водночас, коли ГЛЛ вперше виявлено після 6-го року життя, то послідовність є рівно протилежною (інші види раку, ГМЛ, пухлини ЦНС) [27]. З-поміж представлених нами осіб двоє дітей із ВПГМ були віком до 5 років на час встановлення ГЛЛ та одна дівчинка — 15,5 року. У дослідженнях M. Renard та співавт. (2011) у 1,0% хворих після терапії ГЛЛ розвинулися ВН [50], що відповідає результатам нашого спостереження.

Вторинні пухлини головного мозку зазвичай пов'язують із променевою терапією. Це стосується як профілактичної дози, так і тотального опромінення тіла перед ало-ТКМ. У пацієнтів вплив променевої терапії у сім разів підвищує ризик діагностики вторинних пухлин ЦНС [37]. Пухлини головного мозку (ПГМ) у дітей є другою найбільш поширеною формою раку після гематологічних ЗН, що становить приблизно 21,0% усіх злоякісних новоутворень у дітей віком від 0 до 14 років. Пухли-

ни головного мозку у дитячому віці характеризуються тривалим безсимптомним періодом хвороби, що дозволяє їм досягти певного розміру, перш ніж з'являться загальні мозкові симптоми. Це зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями ЦНС і черепа, здатністю до розтягування черепних швів і шлуночків мозку, збільшення субарахноїдальних щілин і цистерн мозку. Головний біль і блювота у дітей зазвичай з'являються у пізніші терміни захворювання [10]. Судоми є одним із найпоширеніших симптомів ПГМ у дітей. Фактори, пов'язані з підвищеним ризиком судомних нападів, включають супратенторіальне розташування, задіяння сірої речовини, певні гістологічні особливості тощо [51]. Враховуючи МРТ-розміри виявлених пухлин у вказаних хворих, можемо стверджувати, що ВПГМ до встановлення діагнозу розвивалася тривалий час. Двох пацієнтів періодично турбували цефалгії, двом дівчатам з гліомами не виконувалася МРТ головного мозку до появи вогнищевої неврологічної симптоматики.

На думку J.P. Neglia (2006), серед гістологічних типів ПГМ, індукованих цитостатичним та променевим лікуванням, найбільш поширеними є гліоми та менінгіоми. Саме гліоми найчастіше розвиваються після терапії ГЛЛ [28]. Статистично половина ПГМ у дітей розвиваються з гліальних клітин, або «допоміжних» клітин нервової системи. Серед гліальних клітин виділяють астроцити, епендимальні клітини й олігодендроцити (клітини, які забезпечують мієлінізацію). Найменування деяких пухлин походять саме від назв цих клітин. Наприклад, астроцитоми розвиваються з астроцитів, одного з різновидів гліальних клітин. Тому лікарі можуть називати таку пухлину гліомою, а можуть й астроцитомою, але другий термін буде більш конкретним. У назві пухлини може бути також відображена не лише її локалізація. Уточнюючою ознакою може бути ступінь злоякісності гліоми: гліоми низького ступеня злоякісності (наприклад, пілоцитарна астроцитома) або гліоми високого ступеня злоякісності (наприклад, гліобластома або анапластична астроцитома). Астроцитома — найпоширеніший різновид гліоми, який становить половину всіх первинних пухлин головного, а також спинного мозку. Найчастіше астроцитоми локалізуються у великих півкулях, але можуть бути й у інших відділах мозку. У дорослих астроцитома частіше локалізується в ділянці мозочка. У дітей астроцитома може утворитися як

в мозочку, так і в стовбурі мозку. У нашої пацієнтки ця пухлина локалізувалася у лобно-тім'яних відділах головного мозку. Симптоми астроцитоми залежать від локалізації пухлини, проте є загальні ознаки: наростаюча вогнищева неврологічна симптоматика, постійний головний біль внаслідок внутрішньочерепної гіпертензії, блювота, зміни у настрої й особистісні тощо [19,62,65]. Два перші симптоми відзначалися у наведеному випадку.

Багато досліджень підтвердили зв'язок між ризиком індукції пухлини ЦНС та дозою опромінення, яку отримав пацієнт [4,7,31,33,35,42,45]. Це особливо помітно у випадку менінгіоми, але впливає й на розвиток інших ВПГМ [37,38]. Існує також кореляція між віком пацієнта під час променевої терапії та виникненням вторинної пухлини ЦНС. Групою ВФМ у середині 1980-х років була введена стандартна доза профілактичного опромінення ЦНС — 12 Гр. Вчені провели аналіз, який демонструє зв'язок між дозою краніального опромінення (12 Гр проти 18 Гр) та частотою виникнення ВП [32]. Ризик розвитку гліом значно зростає, якщо пацієнт пройшов опромінення у віці до 5–6 років. З іншого боку, менінгіоми розвиваються частіше у пацієнтів, які отримують променевою терапію після 5-річного віку [7,33,40,42]. Однак S. Bhatia та співавт. (2002) не підтвердили зв'язку між віком пацієнта в момент опромінення та ймовірністю індукції онкогенезу в ЦНС [4]. У дослідженнях M. Maule та співавт. (2009) найвищий ризик утворення другої злоякісної пухлини будь-якого типу встановлено через 5–9 років після первинного лікування. Кумулятивна частота вторинних ЗН була у 8 разів вищою серед тих, хто залишився живим через 10 років після появи першого новоутворення, порівняно зі загальною популяцією, причому абсолютна відмінність між зареєстрованим та очікуваним кумулятивним захворюванням все ще зростає після 50 років спостереження. Діти, які пережили першу неоплазму, мають великий ризик розвитку нової пухлини навіть через багато років після первинного діагнозу [36].

J.P. Neglia та співавт. представили групу хворих з ВП ЦНС, з переважанням осіб після лікування інших пухлин ЦНС та ГЛЛ [42]. Середній латентний період у цьому аналізі для всіх ВПГМ становив 14 років, для менінгіом — 17 років, а для гліобластоми — 9 років. Окремі автори діагностували у 70,0% пацієнтів гліоми у періоді до 20 років, тоді як 74,0% менінгіом

виникли після 20 років латентного періоду [36]. Інші вчені вважають, що ризик діагностики гліоми у пацієнтів, які раніше отримували лікування від іншого неопластичного захворювання, починає знижуватися через 15–20 років, наближаючись до ризику загальної популяції населення [42]. Гліоми характеризуються значно вищою злоякісністю та гіршим прогнозом [40,41,42,57]. Особливо несприятливим він є при вторинних злоякісних гліомах у дітей. E. Vien зі співавт. (2009) повідомляють про загальне виживання в межах 5–19 міс. максимум, незважаючи на інтенсивну терапію [5].

Олігодендрогліома (ОДГ) — це гліальна пухлина мозку, яка розвивається з клітин олігодендроцитів. Цей вид пухлин становить близько 3,0% від усіх ПГМ. Цій пухлині притаманне повільне прогресування і зростання, згодом вона досягає великих розмірів, з локалізацією переважно в лобних і тім'яних частках мозку, що спостерігалось у нашої пацієнтки. Олігодендрогліома клінічно проявляється головним болем, судомним синдромом, можлива втрата апетиту та спотворення смаку [47]. Клінічні прояви цієї пухлини пов'язані із симптомами внутрішньочерепної гіпертензії. Олігодендрогліома III ступеня злоякісності з часом перероджується в гліобластому. Олігодендрогліома частіше розвивається у чоловіків у віці 20–40 років. У дітей такі неоплазії бувають вкрай рідко [61].

Пухлина у дітей істотно відрізняється від ОДГ у дорослих за низкою демографічних та пухлинних чинників на рівні популяції. Повідомляється, що діти з ОДГ живуть довше, ніж дорослі у цілому. Але за результатами лікування не спостерігається різниці у дітей та дорослих із високою злоякісними ОДГ. Радикальне видалення цієї пухлини зазвичай вкрай складне і не завжди можливе [14].

S.T. J Wu і співавт. (2016) стверджують, що загальна резекція пухлини забезпечує краще загальне виживання, незалежно від гістологічної класифікації. Вони повідомляють, що у пацієнтів з частковою резекцією є вищий ризик прогресування, ніж при застосуванні агресивної хіміотерапії [20]. Описана нами пацієнтка померла через прогресування злоякісної ОДГ, оскільки не вдалося провести оперативне радикальне видалення пухлини через її локалізацію та дифузний ріст.

Менінгіома — це ПГМ, яка поширюється з клітин твердої мозкової оболонки, є однією з найпоширеніших ВН, виявлених у пацієнтів

після терапії з приводу ГЛЛ [35]. Переважають доброякісні менінгіоми з повільним ростом. Жінки страждають на цю пухлину вдвічі частіше, ніж чоловіки. У деяких випадках у пацієнта може бути декілька менінгіом. Атипова й анапластична менінгіома, злоякісні варіанти цієї пухлини, зустрічаються вкрай рідко. Менінгіома з'явилася в межах опроміненої ділянки попередньої пухлини мозку іншого типу після латентного періоду від 12 до 20 років. На думку S.D. Moss (1988), радіаційно-індуковані менінгіоми рідко мають періоди латентності, котрі досить короткі від часу опромінення до клінічної картини пухлини і присутні у педіатричного пацієнта [39]. На думку D. Soffer та співавт. (1989), менінгіоми виникають на місці опромінення у молодшому віці, ніж у пацієнтів з так званими «спонтанними» менінгіомами [56]. Відносно велика частка менінгіом, викликаних опроміненням високою дозою, здебільшого є злоякісними та біологічно агресивними. Повідомляється, що опромінення у молодому віці індукує злоякісні менінгіоми. Автори вважають, що ці незвичайні особливості дають непрямі докази того, що висока доза опромінення може відігравати певну роль у патогенезі менінгіом [35]. Незважаючи на високу курабельність менінгіом, існує ризик залишкової неврологічної симптоматики. Раннє виявлення пухлини, коли вона ще має малі розміри, полегшує резекцію і може зменшити ускладнення [15]. Представлений нами пацієнт з діагнозом «Менінгіома» пройшов терапію радикального видалення пухлини і перебуває у довготривалій клініко-гематологічній ремісії ГЛЛ та з приводу ВПГМ.

Недостатньо вивчено вплив хіміотерапії, орієнтованої на ЦНС. Як після низько-, так і після високодозової променевої терапії можуть розвинути ВПГМ [33,60]. Органічні ураження ЦНС (лейкоенцефалопатія з інтракраніальними кальцифікатами) можуть виникати після повторних краніальних опромінь у поєднанні з інтратекральним введенням МТХ. Навіть за відсутності грубих органічних уражень ЦНС у деяких хворих можуть виникати неврологічні ускладнення після опромінення головного мозку (психологічні наслідки, труднощі в навчанні) [2,61]. У зв'язку з цими можливими ускладненнями в даний час спостерігається тенденція до вилучення ЦНС-опромінення, принаймні у хворих з ГЛЛ, та заміна його на інтратекральне введення цитостатиків. Такого терапевтичного плану із застосуванням

опромінення ЦНС згідно з новим протоколом ALLIC-BFM'2009 потребують лише діти з Т-ГЛЛ та з ГВР (крім пацієнтів з В-лінійною ГЛЛ, які віднесені до ГВР-групи з поганою відповіддю на Pr). Група BFM вважає, що інтратекральна хіміотерапія може бути ефективною у певних пацієнтів як профілактика нейролейкемії [33,47,50]. З іншого боку, схеми хіміотерапії значно інтенсивніші, ніж ті, що застосовувалися у попередніх студіях. Починаючи з 2002 р., лікування дітей є агресивнішим із застосуванням ПХТ, із зменшенням вибірки для променевої терапії. Це дасть змогу в подальшому оцінити ризики виникнення другого онкологічного процесу в когорті пацієнтів, які отримували сучасну терапію на основі ризику.

Ряд авторів описують розвиток ВПГМ після хіміотерапії за відсутності променевої терапії. Більшість протипухлинних препаратів є онкогенними [18,23,45,64]. К. Schmiegelow та співавт. показали, що збільшення тривалості підтримуючої терапії на основі МТХ і 6-меркаптопурину (6-МП) підвищує ризик вторинного неопластичного процесу [53]. Натомість А. Borgmann та співавт. (2008) пов'язують застосування високих доз МТХ внутрішньовенно у дітей із низькою ймовірністю розвитку другого раку [7]. Вважається, що L-аспарагіназа впливає на канцерогенез [44]. Застосування факторів росту гранулоцитів також розглядається як фактор ризику розвитку ВН [48].

Усі наші пацієнти отримували МТХ та глюкокортикостероїди системно та внутрішньовенно в дозах залежно від групи ризику та протоколу. Крім того, вони приймали антрацикліни, вінкристин, L-аспарагіназу та ARA-C. 6-МП та МТХ вживали під час підтримуючої терапії. У частини осіб клінічний стан вимагав застосування гранулоцитарних факторів росту. Як важливий етіологічний чинник для розвитку менінгіом, високодиференційованих астроцитом вказуються деякі медикаменти (етопозид, циклофосфамід, цисплатина, МТХ тощо) [53].

За останні три десятиліття було зроблено багато досліджень щодо ВПГМ. Вони різняться між собою у терапевтичних протоколах, які застосовували у лікуванні пацієнтів досліджува-

ної групи, хворих на ГЛЛ у дитячому віці, тривалістю періоду спостереження за віддаленими наслідками, методологією аналізу. Не дивно, що отримані результати неідентичні. Однак ці дослідження сприяють модифікації існуючих режимів лікування дітей з ГЛЛ не лише з точки зору ефективності, але й можливості зменшення токсичності. На сучасному етапі на лікарів першого контакту очікує велике навантаження щодо спостереження за дітьми, які одужали від ГЛЛ. Часто виникає необхідність ранньої діагностики пізніх ускладнень у пацієнтів після ГЛЛ або інших онкологічних захворювань у дитячому віці. Надзвичайно важливе проведення ретельного медичного обстеження, включаючи дуже детальний аналіз обстеження шкіри, лімфатичних вузлів, органів грудної клітки, черевної порожнини, щитоподібної залози, у жінок — грудних залоз, консультування гінеколога, невролога тощо. Важливо, щоб пацієнти, у яких є підозра на друге онкологічне захворювання, були вчасно обстежені для подальшої можливості раннього лікування.

Висновки

Аналіз цієї великої когорти хворих показує, що завдяки застосуванню сучасної терапії, яка ґрунтується на оцінці ризику, рівень захворюваності на ВН після діагностування ГЛЛ у дитинстві залишається низьким впродовж 27 років спостереження. Можна передбачити, що триваліше спостереження за такими пацієнтами дозволить виявити ВН, особливо пов'язані з променевою терапією, такі як ПГМ. Ми вважаємо, що існує необхідність створення національного реєстру хворих на ВПГМ в Україні. Цьому сприятиме співпраця з міжнародними студіями, що забезпечить надання високопрофесійної медичної допомоги. Крім того, триваліше спостереження дозволять дати більш точні оцінки впливу окремих цитостатиків, консервативного використання профілактичного випромінювання на частоту радіаційно-пов'язаних вторинних злоякісних новоутворень.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Aloi D, Belgioia L, Barra S, Giannelli F, Cavagnetto F, Gallo F, Milanaccio C, Garre M, Di Profio S, Di Iorgi N, Corvo R. (2017). Neuroendocrine late effects after tailored photon radiotherapy for children with low grade gliomas: Long term correlation with tumour and treatment parameters. *Radiother Oncol.* Nov.125(2):241–247.
- Anderson VA, Godber T, Smibert E, Weiskop S, Ekert H. (2000). Cognitive and academic outcome following cranial irradiation and chemotherapy in children: a longitudinal study. *Br J Cancer.* Jan. 82(2):255–262.
- Aung L, Khyne T, Yeoh AE, Quah TC, Tan AM. (2009). A report from the Singapore Childhood Cancer Survivor Study (SG-CCSS): a multi-institutional collaborative study on long-term survivors of childhood cancer, initial analysis reporting for the SG-CCSS. *Ann Acad Med Singapore.* Aug; 38(8):684–689.
- Bhatia S, Sather HN, Pabustan OB, Trigg ME, Gaynon PS, Robison LL. (2002). Low incidence of second neoplasms among children diagnosed with acute lymphoblastic leukemia after 1983. *Blood.* 99 (12): 4257–4264.
- Bien E, Stachowicz-Stencel T, Szalewska M, Krawczyk M, Synakiewicz A, Dubaniewicz-Wybieralska M, Zielinski P, Adamkiewicz-Drozynska E, Balcerska A. (2009). Poor-risk high-grade gliomas in three survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia — an overview of causative factors and possible therapeutic options. *Childs Nerv Syst.* May. 25(5):619–626.
- Blatt J, Poplack D, Sherins R. (1981). Testicular function in boys following chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.*304:1121–1124.
- Borgmann A, Zinn C, Hartmann R, Herold R, Kaatsch P, Escherich G, Moricke A, Henze G, von Stackelberg A; ALL-REZ BFM Study Group. (2008). Secondary malignant neoplasms after intensive treatment of relapsed acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Eur J Cancer.* 44(2):257–268.
- Brouwers P, Poplack O. (1990). Memory and learning sequelae in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia: association with attention deficits. *Pediatr Hematol Oncol.*12:174–181.
- Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM, Scoggins MA, Zou P, Clark KN, Martin-Elbahesh K, Hardy KK, Merchant TE, Jeha S, Huang L, Zhang H. (2015). Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* Nov 20. 33(33):3894–3902.
- Das U, Appaji L, Kumari BS, Sirsath NT, Padma M, Kavitha S, Avinash T, Lakshmaiah KC. (2014). Spectrum of pediatric brain tumors: a report of 341 cases from a tertiary cancer center in India. *Indian J Pediatr.* Oct. 81(10):1089–1091.
- Essig S, Li Q, Chen Y, Hitzler J, Leisenring W, Greenberg M, Sklar C, Hudson MM, Armstrong GT, Krull KR, Neglia JP, Oeffinger KC, Robison LL, Kuehni CE, Yasui Y, Nathan PC. (2014). Risk of late effects of treatment in children newly diagnosed with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol.* Jul.15(8):841–851.
- Fisher J, Aur R. (1982). Endocrine assessment in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 49:145–151.
- Fontana M, Stanton C, Pompili A, Amadori S, Mandelli F, Meloni G, Riccio A, Rubinstein LJ. (1987). Late multifocal gliomas in adolescents previously treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.*60:1510.
- Goel NJ, Abdullah KG, Lang SS. (2018). Outcomes and Prognostic Factors in Pediatric Oligodendroglioma: A Population-Based Study. *Pediatr Neurosurg.* 53(1):24–35.
- Goshen Y, Stark B, Kornreich L, Michowiz S, Feinmesser M, Yaniv I. (2007). High incidence of meningioma in cranial irradiated survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* Sep.49(3):294–297.
- Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. (1995). Incidence of cancer in children in the United States: sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer.*75:2186–2195.
- Hawkins MM, Draper GJ, Kingston JE. (1987). Incidence of second primary tumour among childhood cancer survivors. *Br J Cancer.* 56:339–347.
- Hijya N, Ness KK, Ribeiro RC, Hudson MM. (2009). Acute leukemia as a secondary malignancy in children and adolescents: current findings and issues. *Cancer.*115 (1):23–35.
- Iyer RS, Soman CS, Nair CN, Pai SK, Kurkure PA, Pande SC, Advani SH. (1994). Brain tumors following cure of acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* Mar.13(1–2):183–186.
- J Wu CT, Tsay PK, Jaing TH, Chen SH, Tseng CK, Jung SM. (2016). Oligodendrogliomas in Children: Clinical Experiences With 20 Patients. *Pediatr Hematol Oncol.* Oct. 38(7):555–558.
- Jazbec J, Todorovski L, Jereb B. (2007). Classification tree analysis of second neoplasms in survivors of childhood cancer. *BMC Cancer.* 2 Feb. 7:27.
- Jenkinson H, Hawkins M. (1999). Secondary brain tumors in children with ALL. *Lancet.*354: 1126.
- Kaatsch P, Reinisch I, Spix C, Berthold F, Janka-Schaub G, Mergenthaler A, Michaelis J, Blettner M. (2009). Case-control study on the therapy of childhood cancer and the occurrence of second malignant neoplasms in Germany. *Cancer Causes Control.*20(6):965–980.
- Kowalczyk J, Nurzynska-Flak J, Armata J, Boguslawska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R, Sonta-Jakimczyk D, Balwierz W, Chybicka A, Kaczmarek-Kanold M, Wachowiak J, Matysiak M, Pawelec K. (2004). Incidence and clinical characteristics of second malignant neoplasms in children: a multicenter study of a polish pediatric leukemia/lymphoma group. *Med Sci Monit.* Mar.10(3): CR117–22.
- Kowalczyk JR, Nurzynska J, Armata J, Boguslawska-Jaworska J, Rokicka-Milewska R, Sonta-Jakimczyk D, Balwierz W, Chybicka A, Kaczmarek-Kanold M, Kolecki P, Matysiak M, Pawelec K. (2002). Second malignant neoplasms in children: a multicenter study of the Polish Pediatric Leukemia/Lymphoma Group. *Med Pediatr Oncol.*38: 421–423.
- Krawczuk-Rybak M, Panasiuk A, Stachowicz-Stencel T, Zubowska M, Skalska-Sadowska J, Sega-Pondel D, Czajnska-Deptula A, Slawinska D, Badowska W, Kamienska E, Pobudejska-Pieniazek A, Wieczorek M. (2018). Health status of Polish children and adolescents after cancer treatment. *Eur J Pediatr.*177(3):437–447.
- Kubota M, Akiyama Y, Koishi S, Sawada M, Usami I, Lin YW, Watanabe K, Takimoto T. (1998). Second malignancy following treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Int J Hematol.* Jun. 67(4):397–401.
- Landier W, Armenian S, Bhatia S. (2015). Late effects of childhood cancer and its treatment. *Pediatr Clin North Am.* Feb. 62(1): 275–300.
- Langer T, Grabow D, Steinmann D, Wormann B, Calaminus G. (2017). Late effects and long-term follow-up after cancer in childhood. *Oncol Res Treat.*40(12):746–750.
- Late Effects of Treatment for Childhood Cancer (PDQ®): Health Professional Version. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002–2018. Jan 2.

31. Leung J, Guiney M. (1996). Secondary tumours after prophylactic cranial irradiation. *Australas Radiol.* Feb. 40(1):43—44.
32. Littman P, Coccia P, Bleyer WA, Lukens J, Siegel S, Miller D, Sather H, Hammond D. (1987). Central nervous system (CNS) prophylaxis in children with low risk acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 3:1443—1449.
33. Loning L, Zimmermann M, Reiter A, Kaatsch P, Henze G, Riehm H, Schrappe M. (2000). Secondary neoplasms subsequent to Berlin-Frankfurt-Munster therapy of acute lymphoblastic leukemia in childhood: significantly lower risk without cranial radiotherapy. *Blood.* 95(9): 2770—2775.
34. Malone M, Lumley H, Erdohazi M. (1986). Astrocytoma as a second malignancy in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 57: 1979—1985.
35. Maniar TN, Braunstein I, Keefe S, Hussen S, Abrams T, De Michele A, El-Deiry WS. (2007). Childhood ALL and second neoplasms. *Cancer Biol Ther.* Oct; 6(10): 1525—1531.
36. Matsuda R, Nikaido Y, Yamada T, Mishima H, Tamaki R. (2005). High-dose radiation-induced meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. *No Shinkei Geka.* Mar.33(3): 277—280.
37. Maule M, Scelo G, Pastore G, Brennan P, Hemminki K, Tracey E, Sankila R, Weiderpass E, Olsen JH, McBride ML, Brewster DH, Pompe-Kirn V, Kliever EV, Chia KS, Tonita JM, Martos C, Jonasson JG, Merletti F, Boffetta P. (2007). Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 99(10):790—800.
38. Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ. (1982). Incidence of second malignant neoplasm in children: results of an international study. *Lancet.* 2(8311):1326—1331.
39. Moss SD, Rockswold GL, Chou SN, Yock D, Berger MS. (1988). Radiation-induced meningiomas in pediatric patients. *Neurosurgery.* Apr. 22(4):758—61.
40. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, Donaldson SS, Meadows AT, Robison LL. (2001). Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 93(8):618—629.
41. Neglia JP, Meadows AT, Robison LL, Kim TH, Newton WA, Ruymann FB, Sather HN, Hammond GD. (1991). Second neoplasms after acute lymphoblastic leukemia in childhood. *N Engl J Med.*325(19):1330—1336.
42. Neglia JP, Robison LL, Stovall M, Liu Y, Packer RJ, Hammond S, Yasui Y, Kasper CE, Mertens AC, Donaldson SS, Meadows AT, Inskip PD. (2006). New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI J Natl Cancer Inst.*98(21):1528—1537.
43. Pasqualini T, Escobar ME, Domene H, Muriel FS, Pavlovsky S, Rivarola MA. (1987). Evaluation of gonadal function following long-term treatment for acute lymphoblastic leukemia in girls. *J Pediatr Hematol Oncol.* 9:15—22.
44. Pui CH, Relling MV, Behm FG, Hancock ML, Boyett JM, Raimondi SC, Krance RA, Mahmoud HH, Ribeiro RC, Sandlund JT et al. (1995). L-asparaginase may potentiate the leukemogenic effect of the epipodophyllotoxins. *Leukemia.*9 (10): 1680—1684.
45. Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, Rivera GK, Evans WE, Raimondi SC, Head DR, Behm FG, Mahmoud MH, Sandlund JT et al. (1991). Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 325(24):1682—1687.
46. Quigley C, Cowell C, Jimenez M, Burger H, Kirk J, Bergin M, Stevens M, Simpson J, Silink M. (1989). Normal or early development of puberty despite gonadal damage in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 321:143—151.
47. Rangwala SD, Tobin MK, Birk DM, Butts JT, Nikas DC, Hahn YS. (2017). Pica in a child with anterior cingulate gyrus oligodendroglioma: case report. *Pediatr Neurosurg.*52(4):279—283.
48. Relling MV, Boyett JM, Blanco JG, Raimondi S, Behm FG, Sandlund JT, Rivera GK, Kun LE, Evans WE, Pui CH. (2003). Granulocyte colony-stimulating factor and the risk of secondary myeloid malignancy after etoposide treatment. *Blood.* 101(10): 3862—3867.
49. Relling MV, Rubnitz JE, Rivera GK, Boyett JM, Hancock ML, Felix CA, Kun LE, Walter AW, Evans WE, Pui CH. (1999). High incidence of secondary brain tumors after radiotherapy and antimetabolites. *Lancet.*354:34—39.
50. Renard M, Suci S, Bertrand Y, Uyttebroeck A, Ferster A, van der Werff Ten Bosch J, Mazingue F, Plouvier E, Robert A, Boutard P, Millot F, Munzer M, Mechinaud F, Lescoeur B, Baila L, Vandecruys E, Benoit Y, Philippet P; EORTC Children Leukaemia Group (CLG). (2011). Second neoplasm in children treated in EORTC 58881 trial for acute lymphoblastic malignancies: low incidence of CNS tumours. *Pediatr Blood Cancer.* Jul 15. 57(1):119—125.
51. Rimm IJ, Li FC, Tarbell NJ, Winston KR, Sallan SE. (1987). Brain tumors after cranial irradiation for childhood acute lymphoblastic leukemia. A 13-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and the Children's Hospital. *Cancer.* 59:1506—1508.
52. Sanchez Fernandez I, Lodenkemper T. (2017). Seizures caused by brain tumors in children. *Seizure.* Jan. 44:98—107.
53. Schmiegelow K, Al-Modhwahi I, Andersen MK, Behrendtz M, Forestier E, Hasle H, Heyman M, Kristinsson J, Nersting J, Nygaard R, Svendsen AL, Vettenranta K, Weinshilboum R; Nordic Society for Paediatric Haematology and Oncology. (2009). Methotrexate/6-mercaptopurine maintenance therapy influences the risk of a second malignant neoplasm after childhood acute lymphoblastic leukemia: results from the NOPHO ALL-92 study. *Blood.*113 (24):6077—6084.
54. Signorelli C, Wakefield CE, Fardell JE, Wallace WHB, Robertson EG, McLoone JK, Cohn RJ. (2017). The impact of long-term follow-up care for childhood cancer survivors: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* Jun.114:131—138.
55. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, Hudson MM, Constine LS, Bardi E, Boekhout A, Borgmann-Staudt A, Brown MC et al. (2017). Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol.* Feb.18(2):75—90.
56. Soffer D, Gomori JM, Siegal T, Shalit MN. (1989). Intracranial meningiomas after high-dose irradiation. *Cancer.* Apr 15.63(8): 1514—1519.
57. Sorge C, Li R, Singh S, Reddy AT, Solomon DA, Perry A, Friedman GK. (2017). Complete durable response of a pediatric anaplastic oligoden-

- droglioma to temozolomide alone: Case report and review of literature. *Pediatr Blood Cancer*. Dec; 64(12).
58. Stanulla M, Loning L, Welte K, Schrappe M. (1999). Secondary brain tumors in children with ALL. *Lancet*.354:1126—1127.
59. Stein ME, Drumea K, Guilbord JN, Ben-Itzhak O, Kuten A. (1995). Case report: late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukemia. *Br J Radiol*. 68:1123—1125.
60. Trott KR. (2017). Special radiobiological features of second cancer risk after particle radiotherapy. *Phys Med*. Oct. 42:221—227.
61. van der Plas E, Schachar RJ, Hitzler J, Crosbie J, Guger SL, Spiegler BJ, Ito S, Nieman BJ. (2016). Brain structure, working memory and response inhibition in childhood leukemia survivors. *Brain Behav*. Dec 29. 7(2): e00621.
62. Vancura RW, Kepes JJ, Newell KL, Ha TM, Arnold PM. (2006). Secondary intracranial neoplasms exhibiting features of astrocytoma and neuroblastoma in 2 children treated for acute lymphoblastic leukemia: report of 2 cases. *Surg Neurol*. May.65(5):490—494.
63. Vowels MR, Tobias V, Mameghan H. (1991). Second intracranial neoplasms following treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Paediatr Child Health*.27: 43—46.
64. Winick NJ, McKenna RW, Shuster JJ, Schneider NR, Borowitz MJ, Bowman WP, Jacaruso D, Kamen BA, Buchanan GR. (1993). Secondary acute myeloid leukemia in children with acute lymphoblastic leukemia treated with etoposide. *J Clin Oncol*.11(2):209—217.
65. Wojcik D, Dyrda T, Pietras W. (1998). Astrocytoma in a 6-year-old girl after the treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Wiad Lek*. 51 Suppl 4:318—321.

Сведения об авторах:

Абрамюк Андрей Николаевич — к.мед.н., врач-радиолог, невролог, ст. специалист Института и поликлиники диагностической и интервенционной нейрорадиологии Университетской клиники Carl Gustav Carus при Техническом университете г. Дрездена Института публичного права Свободной Саксонии. Адрес: ФРГ, г. Дрезден, ул. Фетшер-штрассе, 74.

Дорош Ольга Игоревна — к.мед.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Мелько Ирина Петровна — врач-радиолог отделения лучевой диагностики КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; Центр медицинских инноваций NOVO. Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Трояновская Ольга Орестовна — к.мед.н., ассистент каф. педиатрии Львовского НМУ имени Данила Галицкого, врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Полищук Романа Степановна — к.мед.н., врач-гематолог детского отделения гематологии и интенсивной химиотерапии и отделения консультативной поликлиники КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр». Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Цимбалюк-Волошин Ирина Петровна — к.мед.н., зав. отделения гематологии и интенсивной химиотерапии КУ Львовского областного совета «Западноукраинский специализированный детский медицинский центр»; ассистент кафедры гематологии и трансфузионной медицины, ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого. Адрес: г. Львов, ул. Днестровская, 27.

Статья поступила в редакцию 13.12.2017 г.

НОВОСТИ

Инновационные возможности медицины в Украине: анализ крови без пореза

Мариупольские амбулатории первичной медицинской помощи теперь смогут проводить анализ крови без порезов. Об этом сообщается в городском совете. Это возможно с применением специальных датчиков, которыми обеспечил медицинские учреждения Вадим Черныш, занимающий пост Министра по вопросам временно оккупированных территорий и внутренне перемещенных лиц.

Амбулатории получили пять таких датчиков. С их помощью врачи могут получить 131 параметр, которые характеризуют работу организма. Для этого их

нужно только прикрепить к телу. Стоимость каждого прибора — пятнадцать тысяч долларов.

Министр при передаче оборудования добавил, что состояние медицины в Мариуполе улучшается с точки зрения двух аспектов. Увеличивается количество современного медицинского оборудования и квалификация врачей, которые активно изучают и внедряют опыт других стран.

Он также поблагодарил работников медицинской сферы, которые поддерживают начатую в стране реформу. Также в Мариуполе создаются дорожные карты, с помощью которых улучшится качество медицинской сферы.

Источник: <https://med-expert.com.ua/news>