

# Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте

Н. В. Орлова<sup>1</sup>, Н. Д. Карселадзе<sup>2</sup>, О. А. Тиганова<sup>1,3</sup>, Л. И. Ильенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Увеличение выживаемости пациентов, перенесших онкологическое заболевание в детстве, определяет необходимость изучения отдаленных последствий проведенного лечения. Отдаленные осложнения могут развиваться со стороны различных органов и систем: активные исследования токсичности химиотерапии проводятся в области фармакогенетики, дыхательной, сердечно-сосудистой, нейросенсорной и эндокринной систем, а также кожи, центральной нервной системы, иммунной системы и других. Проведенное в детстве лечение острого лейкоза может значительно снизить качество жизни, вызывать когнитивные и психоэмоциональные нарушения. Эксперты в области детской гематологии-онкологии предложили создать показатель, получивший название «выживаемость без выраженной токсичности». Группой ученых инициирован международный проект по изучению исходов детских злокачественных опухолей. Среди отдаленных последствий планируется провести оценку качества жизни и развития осложнений. Изучение отдаленных осложнений лечения лейкозов позволит разработать алгоритмы профилактики и диспансерного наблюдения этих пациентов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лейкоз, отдаленные осложнения, токсичность химиотерапии, дети.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Long-term effects of chemotherapy in patients with acute leukemia in childhood

N. V. Orlova<sup>1</sup>, N. D. Karseladze<sup>2</sup>, O. A. Tiganova<sup>1,3</sup>, L. I. Ilyenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Morozovskaya Children`s City Clinical Hospital, Moscow, Russia

## SUMMARY

An increase in the survival rate of patients who had cancer in childhood determines the need to study the long-term consequences of the treatment. Long-term complications may develop from various organs and systems: active studies of the toxicity of chemotherapy are carried out in the field of pharmacogenetics, respiratory, cardiovascular, sensorineural and endocrine systems, as well as skin, central nervous system, immune system and others. The treatment of acute leukemia carried out in childhood can significantly reduce the quality of life, cause cognitive and psychoemotional disorders. Experts in the field of pediatric hematology-oncology proposed to create an indicator called «survival without pronounced toxicity». A group of scientists initiated an international project to study the outcomes of childhood malignant tumors. Among the long-term consequences, it is planned to assess the quality of life and the development of complications. The study of long-term complications of leukemia treatment will allow us to develop algorithms for the prevention and follow-up of these patients.

**KEYWORDS:** leukemia, long-term complications, toxicity of chemotherapy, children.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare that they have no conflicts of interest.

Разработанные протоколы лечения лейкозов у детей позволили достигнуть значительных успехов в показателях выживаемости. Острый лимфобластный лейкоз излечивается примерно у 85% детей [1, 2]. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей включает использование традиционной химиотерапии, лучевой терапии, а также внедрение таргетной иммунной и клеточной терапии. Значительной проблемой являются токсические эффекты применяемых препаратов, которые ухудшают качество жизни и влияют на прогноз пациентов как в остром периоде заболевания, так и в отдаленные сроки после окончания противоопухолевой терапии. Консенсус 15 международ-

ных групп по изучению острого лимфобластного лейкоза у детей, оценив токсические эффекты протоколов острого лимфобластного лейкоза, выделил 14 острых токсических эффектов: гиперчувствительность к L-аспарагиназе, гиперлипидемия; остеонекроз; аспарагиназ-ассоциированный панкреатит; артериальная гипертензия; синдром задней обратимой энцефалопатии; судороги; угнетение сознания; инсультоподобный синдром, связанный с метотрексатом; периферическая нейропатия; нефротоксичность; синусоидальный обструктивный синдром; тромбоземболия и пневмоцистная пневмония. Токсичность препаратов не только приводит к развитию осложнений, но также

повышает риск рецидива лейкоза из-за прерывания лечения в связи с нежелательными явлениями [3]. В то же время исследования свидетельствуют, что при выявленных рисках осложнений противоопухолевой терапии у детей, коррекция доз и схем лечения позволяют улучшить исходы заболевания [4].

Фармакокинетика и фармакодинамика развития токсичности противолейкемических препаратов имеет индивидуальные особенности. В настоящее время проводятся исследования по изучению взаимосвязи реакций на химиотерапию лейкозов с генетической предрасположенностью. Выявлено, что генотип RFC, кодирующий мембранный транспортер, ответственный за клеточное поглощение восстановленного фолата и метотрексата, был связан с инфекцией и желудочно-кишечной токсичностью. Полиморфизм гена UGT1A1 был ассоциирован с гипербилирубинемией. Полиморфизм интрона 8 VDR был связан с желудочно-кишечной токсичностью и инфекцией. Полиморфизмы цитохрома P450 3A5 были связаны с желудочно-кишечной токсичностью и инфекцией, сниженный полиморфизм носителей фолиевой кислоты предсказывал желудочно-кишечную токсичность. Снижение активности CYP3A может привести к снижению клиренса большинства субстратов CYP3A (винкристина, этопозида и даунорубина). Определение генетической обусловленности токсичности противоопухолевых препаратов позволяет осуществить выбор лечения и дозы препаратов [5, 6]. Larkin T. и др. по результатам своих исследований сделали вывод, что восприимчивость к токсичности, вызванной химиотерапией, вероятно, носит мультигенный характер и риски повышаются при сочетании полиморфизмов нескольких генов. Для прогнозирования токсичности противолейкемических препаратов требуется комплексная фармакогеномная оценка [7].

Потенциально отдаленные осложнения могут развиваться со стороны различных органов и систем: дыхательной, сердечно-сосудистой, нейросенсорной и эндокринной, а также кожи, центральной нервной системы, иммунной системы и других. Частота таких осложнений достаточно высокая. Шестнадцатилетнее наблюдение за 10 397 пациентами, выжившими после онкологических заболеваний в детском возрасте, выявило развитие хронических заболеваний у более 60% [8]. Наблюдение 5522 пациентов, проходивших лечение от детских злокачественных новообразований (ЗНО) в Детском госпитале св. Иуды в США, которые прожили более 10 лет и были в возрасте старше 18 лет, выявило у 95% хронические заболевания [9].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного в этой же клинике, у 980 человек, выживших после острого лимфобластного лейкоза (среднее время с момента постановки диагноза 30,0 [22,7–36,3] лет), наблюдался значительно больший дефицит гормона роста, гипогонадизм и нейропатия, чем у контрольной группы (272 здоровых). В сравнении с пролеченными детьми по протоколам до 1991 года, которые включали лучевую терапию на область головного мозга, у детей с пролеченным острым лимфобластным лейкозом в период 1991–2007 гг. преимущественно наблюдаются скелетно-мышечные и эндокринные расстройства [10].

Oth M. и др. провели исследование в Швейцарии, включающее 50 лиц старше 18 лет, проходивших в детском возрасте лечение от ЗНО в период с 1992 по 2015 год. У большинства из них были диагностированы лейкемия или лимфома. По данным проведенного исследования, более 90%, перенесших ЗНО, в дальнейшем имели гематологические, репродуктивные заболевания, болезни почек и мочевыводящих путей. Минимум одно хроническое заболевание имели 94% обследованных [11].

Исследователями были выявлены особенности отдаленных последствий перенесенных и пролеченных ЗНО в детском возрасте (5804 ребенка до 15 лет) в сравнении с подростковым и молодым возрастом (5804 человека 15–20 лет). Suh E. и др. оценивали последствия перенесенных лейкозов, лимфом, опухолей ЦНС, нейробластомы, опухоли Вильмса, ЗНО костей. Было выявлено, что люди, перенесшие ЗНО в раннем подростковом и молодом возрасте, а также перенесшие ЗНО в детстве, подвергались большему риску развития тяжелых заболеваний, чем их братья и сестры того же возраста. Эти риски были ниже у людей со ЗНО в возрасте 15–20 лет, чем у перенесших рак в возрасте до 15 лет [12]. В то же время Denton C. C. и др. по результатам своих наблюдений выявили, что гепатотоксичность при современных схемах лечения острого лимфобластного лейкоза чаще наблюдается у детей с ожирением и/или детей старшего возраста [13].

Качество жизни в отдаленном периоде после лимфобластного лейкоза в детском возрасте может значительно быть снижено из-за развития когнитивных нарушений. Частой причиной является развитие острой лейкоэнцефалопатии во время химиотерапии, которая в дальнейшем повышала риск долгосрочных нейроповеденческих проблем, судорог и нарушений мозгового кровообращения. У 78% пациентов при последующем наблюдении сохранялась лейкоэнцефалопатия. Пациенты с долгосрочным выживанием после острого лимфобластного лейкоза, получавшие лечение только по протоколу химиотерапии, включающему внутривенное и интратекальное введение метотрексата и дексаметазона, демонстрируют больше нейроповеденческих проблем и нейрокогнитивных нарушений по сравнению с популяционными [14].

Учитывая, что, несмотря на высокую 5-летнюю выживаемость детей с лимфобластным лейкозом, отдаленные последствия значительно определяют здоровье пациентов, группа экспертов в области детской гематологии-онкологии, представляющая 17 международных групп по изучению острого лимфобластного лейкоза, выступила с инициативой по созданию показателя, получившего название «выживаемость без выраженной токсичности». Этот показатель предлагается интегрировать со стандартными отчетами о результатах лечения ЗНО. Был предложен 21 критерий, которые учитывают: токсичность, которая включает серьезные неблагоприятные состояния здоровья; резистентные к терапии (например, рефрактерные) судороги; не имеют терапевтических возможностей (например, слепота) или требуют существенного инвазивного лечения (например, трансплантация сердца) и др. [2].

В связи с высокой актуальностью определения долгосрочных последствий для здоровья лечения ЗНО у детей группой ученых инициирован Международный проект по изучению исходов детских злокачественных опухолей. Оценка исходов включает психосоциальный и нейрокогнитивный статус, а также состояние физического здоровья. Предварительная работа проектной группы по планированию исследуемых факторов установила, что для пациентов большее значение имеют психосоциальные и нейрокогнитивные показатели, чем физические. Для пациентов важны выраженность испытываемых симптомов и влияние заболевания на повседневную жизнь (например, необходимость изменить образ жизни или принимать лекарства). Среди отдаленных последствий планируется провести оценку качества жизни и развитие осложнений: сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, ожирение, субфертильность, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», остеонекроз, легочная дисфункция, нейродегенеративный ганглионевроз, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, развитие новообразования и др. (рис.). Исследование планируется провести с участием детских онкологов и врачей других специальностей, психологов, пролеченных пациентов, перенесших рак в детском возрасте. Проект охватывает исходы гематологических злокачественных заболеваний, опухолей центральной нервной системы и солидных опухолей. Гематологические злокачественные новообразования включают острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, лимфому Ходжкина, неходжкинскую лимфому и гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Результаты могут быть получены с помощью извлечения медицинских записей, кратких вопросников и связи с существующими реестрами. Проект направлен на оптимизацию качества выживаемости [15].

## Заключение

Успехи по увеличению продолжительности жизни пациентов с лейкозами в детском возрасте ставят перед здравоохранением новые задачи. Увеличение выживаемости пациентов, перенесших в детстве злокачественное заболевание крови, определяет

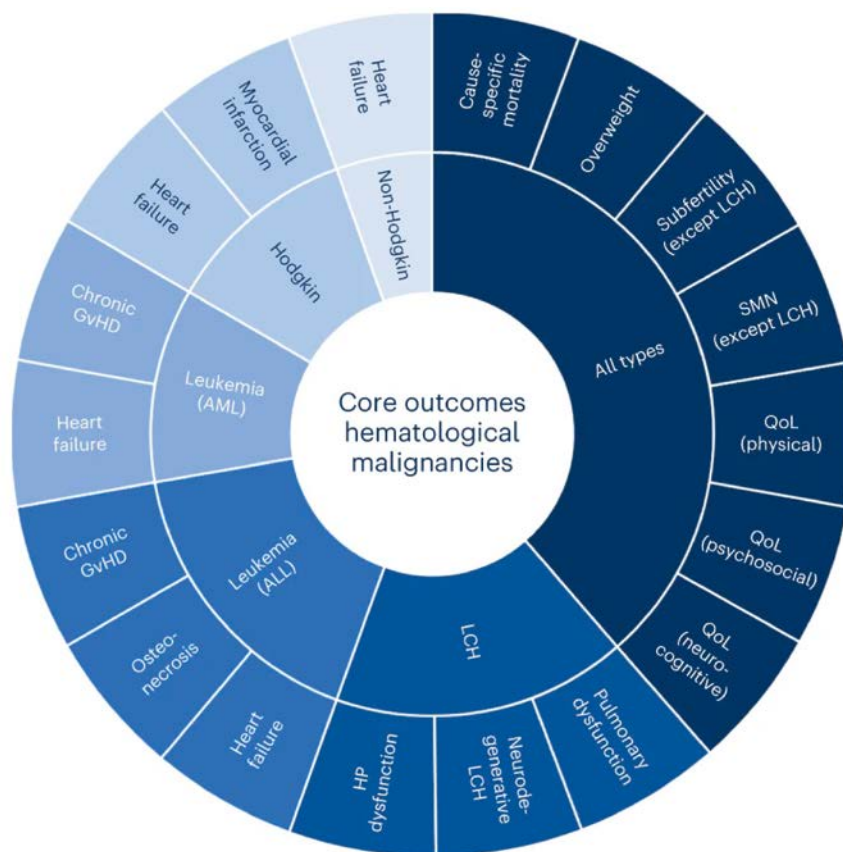


Рисунок. Оценка исходов гематологических злокачественных новообразований (van Kalsbeek R. J. и др., 2023)

необходимость изучения отдаленных последствий проведенного лечения. Активные исследования, которые проводятся в этой области, позволяют разрабатывать алгоритмы профилактики токсических осложнений. В настоящее время остаются менее изученными последствия схем лечения группы острых миелоидных лейкозов. С отдаленными последствиями применяемого лечения сталкиваются специалисты разного профиля, наблюдая пациентов во взрослом периоде. В их задачи входит оценить, насколько имеющиеся проблемы со здоровьем связаны с перенесенным лейкозом и с его ранее проведенным лечением. Кроме того, изучение отдаленных осложнений лечения лейкозов позволит разработать алгоритмы профилактики и диспансерного наблюдения этих пациентов.

## Список литературы / References

1. Wolthers BO, Frandsen TL, Baruchel A, Attarbaschi A, Barzilai S, Colombini A et al. Asparaginase-associated pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: an observational Ponte di Legno Toxicity Working Group study. *Lancet Oncol*. 2017 Sep; 18 (9): 1238–1248. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30424-2
2. Andrés-Jensen L, Attarbaschi A, Barji E, Barzilai-Brenboim S, Bhojwani D, Hagleifner MM et al. Severe toxicity free survival: physician-derived definitions of unacceptable long-term toxic effects following acute lymphocytic leukaemia. *Lancet Haematol*. 2021 Jul; 8 (7): e513–e523. DOI: 10.1016/S2352-3026(21)00136-8
3. Schmiegelow K, Attarbaschi A, Barzilai S, Escherich G, Frandsen TL, Halsey C et al. Ponte di Legno toxicity leukaemia treatment: a Delphi consensus. *Lancet Oncol*. 2016 Jun; 17 (6): e231–e239. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30035-3
4. Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H et al. Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia*. 2010 Feb; 24 (2): 265–84. DOI: 10.1038/leu.2009.257
5. Kishi S, Cheng C, French D, Pei D, Das S, Cook EH, Hijjiya N, Rizzari C, Rosner GL, Frudakis T, Pui CH, Evans WE, Relling MV. Ancestry and pharmacogenetics of anti-leukemic drug toxicity. *Blood*. 2007 May 15; 109 (10): 4151–7. DOI: 10.1182/blood-2006-10-054528
6. Junk SV, Schaeffeler E, Zimmermann M, Möricke A, Beier R, Schütte P et al. Chemotherapy-related hyperbilirubinemia in pediatric acute lymphoblastic leukemia: a genome-wide association study from the AIEOP-BFM ALL study group. *J. Exp. Clin. Cancer Res*. 2023 Jan 13; 42 (1): 21. DOI: 10.1186/s13046-022-02585-x
7. Larkin T, Kashif R, Elsayed AH, Greer B, Mangrola K, Rafiee R et al. Polygenic Pharmacogenomic Markers as Predictors of Toxicity Phenotypes in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia: A Single-Center Study. *JCO Precis Oncol*. 2023 Mar; 7: e2200580. DOI: 10.1200/PO.22.00580
8. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT et al. Childhood Cancer Survivor Study. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med*. 2006 Oct 12; 355 (15): 1572–82. DOI: 10.1056/NEJMsa060185

9. Bhakta N, Liu Q, Ness KK, Baassiri M, Eissa H, Yeo F et al. The cumulative burden of surviving childhood cancer: an initial report from the St Jude Lifetime Cohort Study (SJLIFE). *Lancet*. 2017 Dec 9; 390 (10112): 2569–2582. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31610-0
10. Mulrooney DA, Hyun G, Ness KK, Bhakta N, Pui CH, Ehrhardt MJ et al. The changing burden of long-term health outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a retrospective analysis of the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Haematol*. 2019 Jun; 6 (6): e306–e316. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30050-X
11. Othh M, Drozdov D, Scheinmann K. Feasibility of a registry for standardized assessment of long-term and late-onset health events in survivors of childhood and adolescent cancer. *Sci Rep*. 2022 Aug 26; 12 (1): 14617. DOI: 10.1038/s41598-022-18962-7
12. Suh E, Stratton KL, Leisenring WM, Nathan PC, Ford JS, Freyer DR et al. Late mortality and chronic health conditions in long-term survivors of early-adolescent and young adult cancers: a retrospective cohort analysis from the Childhood Cancer Survivor Study. *Lancet Oncol*. 2020 Mar; 21 (3): 421–435. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30800-9
13. Denton CC, Rawlins YA, Oberley MJ, Bhojwani D, Orgel E. Predictors of hepatotoxicity and pancreatitis in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated according to contemporary regimens. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 Mar; 65 (3): 10.1002/pbc.26891. DOI: 10.1002/pbc.26891
14. Cheung YT, Sabin ND, Reddick WE, Bhojwani D, Liu W, Brinkman TM et al. Leukoencephalopathy and long-term neurobehavioural, neurocognitive, and brain imaging outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with chemotherapy: a longitudinal analysis. *Lancet Haematol*. 2016 Oct; 3 (10): e456–e466. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30110-7
15. van Kalsbeek RJ, Hudson MM, Mulder RL, Ehrhardt M, Green DM, Mulrooney DA et al. International Childhood Cancer Outcome Project participants. A joint international consensus statement for measuring quality of survival for patients with childhood cancer. *Nat. Med*. 2023 Jun; 29 (6): 1340–1348. DOI: 10.1038/s41591-023-02339-y

Статья поступила / Received 09.10.23  
 Получена после рецензирования / Revised 12.10.23  
 Принята в печать / Accepted 16.10.23

#### Сведения об авторах

**Орлова Наталья Васильевна**, д.м.н., проф., проф. кафедры факультетской терапии педиатрического факультета<sup>1</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Карселадзе Наталья Джимшерова**, к.м.н., врач-терапевт. E-mail: karseladze@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8124-109X

**Тиганова Ольга Александровна**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии педиатрического факультета<sup>1</sup>, врач детский онколог-гематолог<sup>3</sup>. SPIN-код: 8929-9020, E-mail: svudy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7833-935X

**Ильенко Лидия Ивановна**, д.м.н., проф., декан педиатрического факультета, зав. кафедрой госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета<sup>1</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup> Медицинский центр аэропорта Московского авиационного узла, Московская область, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

**Автор для переписки:** Орлова Наталья Васильевна. E-mail: vrach315@yandex.ru

**Для цитирования:** Орлова Н.В., Карселадзе Н.Д., Тиганова О.А., Ильенко Л.И. Отдаленные последствия химиотерапии у пациентов, перенесших острый лейкоз в детском возрасте. *Медицинский алфавит*. 2023; (26): 27–30. <https://doi.org/10.3667/2078-5631-2023-26-27-30>

#### About authors

**Orlova Natalia V.**, MD, PhD, Professor the Dept of faculty therapy<sup>1</sup>.

E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-4293-3285

**Karseladze Natalia D.**, Ph.D., general practitioner. E-mail: karseladze@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8124-109X

**Tiganova Olga A.**, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, staff of the State Academy of Pediatrics<sup>1</sup>, pediatric oncologist-hematologist<sup>3</sup>. SPIN code: 8929-9020. E-mail: svudy@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-7833-935X

**Ilyenko Lydia I.**, MD, PhD, Professor, Dean of the Faculty of Pediatrics, head of the Dept of Hospital Pediatrics No. 2 of the Faculty of Pediatric<sup>1</sup>. E-mail: vrach315@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-8375-4569

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Medical Center of the Airport of the MOW, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Morozovskaya Children`s City Clinical Hospital, Moscow, Russia

**Corresponding author:** Orlova Natalia V. E-mail: vrach315@yandex.ru

**For citation:** Orlova N. V., Karseladze N. D., Tiganova O. A., Ilyenko L. I. Long-term effects of chemotherapy in patients with acute leukemia in childhood. *Medical alphabet*. 2023; (26): 27–30. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2023-26-27-30>



**M LDX**  
 Molecular DiagnostiX