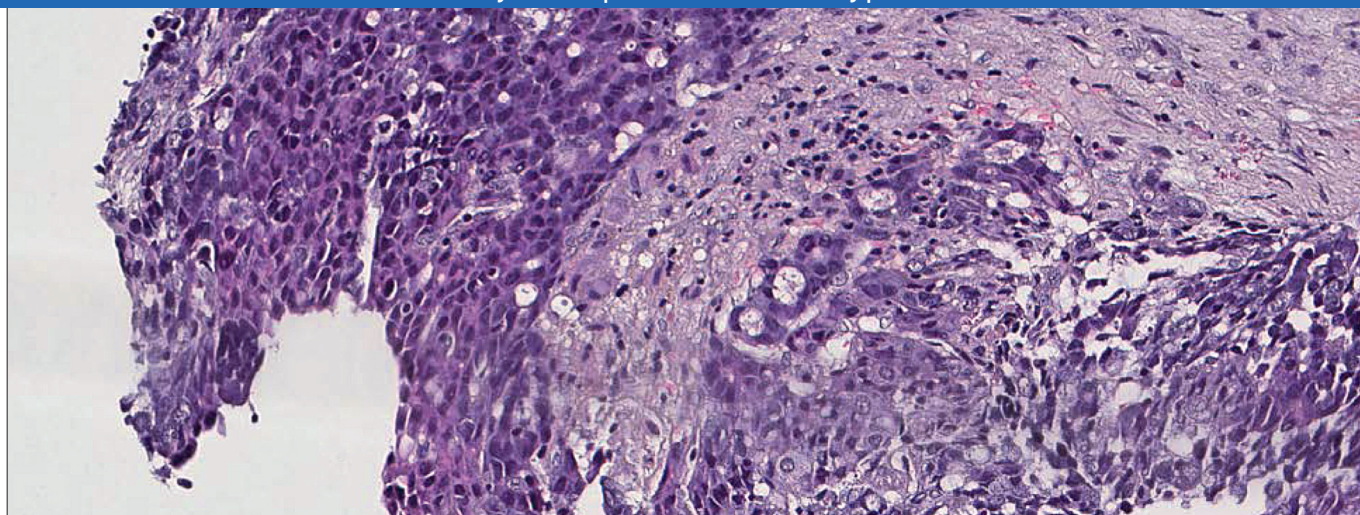


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 18 | 2019

научно-практический журнал



Гистологическая картина гепатобластомы (инициальная): скопление преимущественно униформных клеток среднего размера со скудной эозинофильной или светлой гранулярной цитоплазмой; ядра округлой или овоидной формы, гиперхромные (H&E, $\times 200$), стр. 60

11

Клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллобластом группы WNT
Clinical and molecular characteristics of WNT medulloblastomas

49

Сравнение методов тотального облучения тела с использованием *TomoTherapy* и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе *Elekta*: опыт одного Центра

Comparison of total body irradiation using *TomoTherapy* and volume-modulated rotational radiation therapy *Elekta*.
A single center experience on pediatric patients

105

Evolution in the Management of Childhood Low-Grade Gliomas and Neuronal/Mixed Neuronal-Glial Tumors



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ

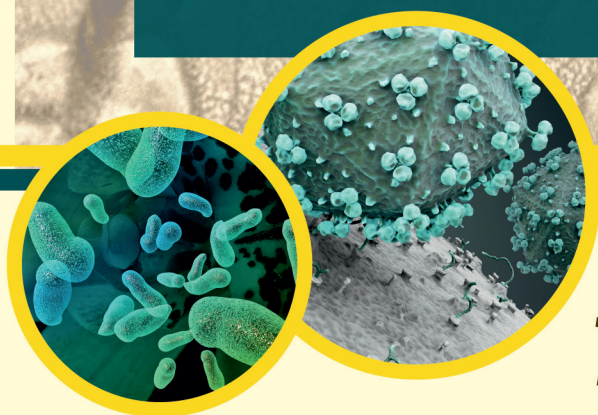


АМФОЛИП

Липидный комплекс амфотерицина В

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл по 2, 10 и 20 мл

**Надежное антигрибковое средство
для лечения системных микозов,
вызванных широким спектром возбудителей**



***Эффективность и безопасность,
проверенные временем!***

- Доказанная фунгицидная активность¹
- Наиболее широкий антигрибковый спектр действия – эффективен против дрожжеподобных и плесневых грибов²
- Эмпирический выбор при системных микозах
- Накопление действующего вещества в тканях, пораженных грибковой инфекцией^{3,4}
- В 14 раз большее накопление в легких, чем у других липидных форм амфотерицина В^{3,4}
- Редко встречающаяся приобретенная резистентность и отсутствие перекрестной резистентности в отличие от азолов^{1,5}
- Улучшенная переносимость по сравнению со стандартной формой амфотерицина В у пациентов любого возраста, в том числе новорожденных⁶
- Низкая нефротоксичность^{2,7}

Per.No. PIN015503/01 от 09.12.2009



МЕДИНТОРГ
акционерное общество

Дистрибьютор в РФ: АО «Мединторг»
+7 495 921-25-15 | www.medintorg.ru



**BHARAT SERUMS AND
VACCINES LIMITED**

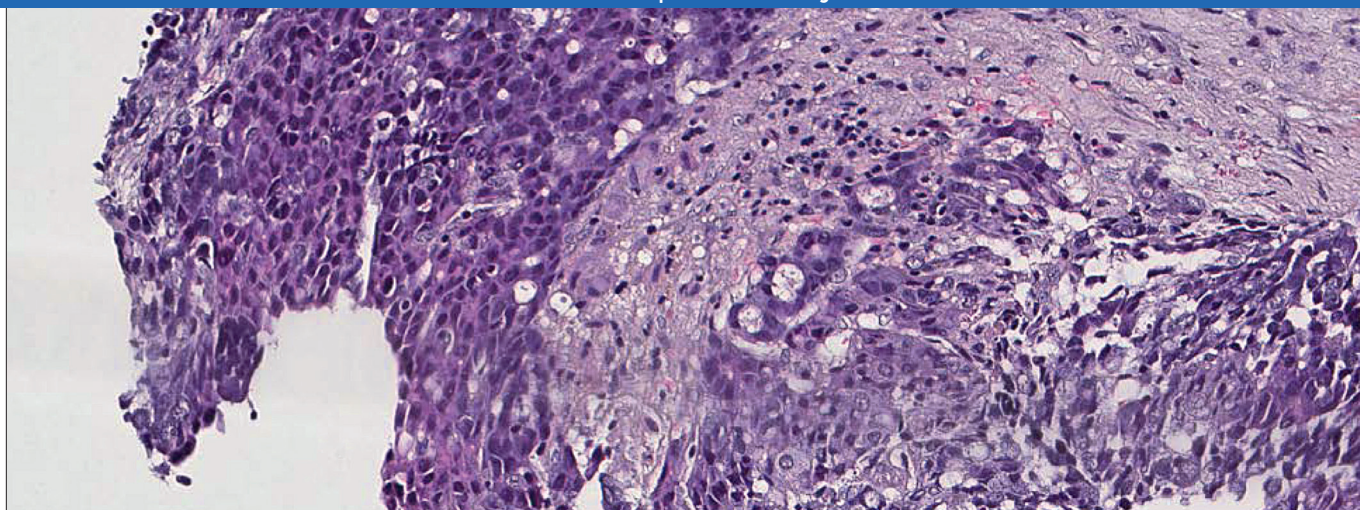
¹Glyn E.E. et al. The Challenges of fungal infection in critically ill, p.25; ²Дмитриева Н.В., Петухова И.Н. Онкогематология 2014;(1):35-41; ³Comparative analysis of BLC and MB kinetics of lungs accumulation – 2007 ntmicrobial agent and Chemotherapy, pr 2007:1253-58; ⁴Current Medical Research and Opinion 2004;20(4):485-504; ⁵Pharmacotherapy 2003;23(11):1441-62; ⁶Инструкция по медицинскому применению; ⁷Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 3-е изд. перераб. и доп. 2017 М, Фармтек, 272 с.

Реклама

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 18 | 2019

scientific and practical journal



Histological picture of hepatoblastoma (initial image) – a cluster of primarily uniform medium-size cells with scanty eosinophilic or light-colored granular cytoplasm. The nuclei are hyperchromatic and round or ovoid in shape (H&E, × 200), page 60

11

Clinical and molecular characteristics of WNT medulloblastomas

49

Comparison of total body irradiation using TomoTherapy and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients

105

Evolution in the Management of Childhood Low-Grade Gliomas and Neuronal/Mixed Neuronal-Glial Tumors



БРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА –
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year at www.HemOncIm.ru by the Foundation «Doctors, Innovations, Science – for Children's Benefit» and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.HemOncIm.ru

Information for Subscribers

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology is published 4 times a year. You may subscribe to *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* using a subscription catalogue "Newspapers, Magazines" of Rospechat Agency, subscription index – 12914.

Manuscript Submissions

Please submit your manuscript at http://www.hemoncim.ru/authors_en.html#. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.ru/authors_en.html# in corresponding sections.

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Disclaimer

The Publisher and the Editors cannot be held responsible for errors or any consequences arising from the use of information contained in this journal. The ideas and opinions expressed do not necessarily reflect those of the Publisher and the Editors, neither does the publication of advertisements constitute any endorsement by the Publisher and Editors of the products advertised.

Indexing:

The journal is indexed by *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* and *Russian Science Citation Index*.

Copyright:

Copyright © 2018 by Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology (NMRC PHOI), Oncology and Immunology. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence:

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: Samory Mashela St. 1, 117198, Moscow, Russia

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: info@vind-fnkc.ru

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом «Врачи, инновации, наука – детям» и Национальным медицинским исследовательским центром детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.HemOncIm.ru

Информация для подписчиков

Журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» выходит 4 раза в год. Вы можете подписаться на журнал «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии» по каталогу «Газеты. Журналы» агентства «Роспечать», подписной индекс – 12914.

Подача рукописей

Прислать рукопись можно по ссылке: http://www.hemoncim.ru/authors_en.html# Ознакомиться с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.ru/authors_en.html#

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: info@vind-fnkc.ru

Дисклеймер

Издатель и редакция не несут ответственности за ошибки или последствия использования информации, публикуемой в данном журнале. Идеи и мнения автора могут не совпадать с точкой зрения издателя и редакции. Издатель и редакция не несут ответственности за содержание и качество размещенных в журнале рекламных материалов.

Индексирование:

Журнал индексируется в *Scopus*, *Ulrich's Periodicals Directory* и *Российском индексе научного цитирования*.

Авторское право:

© 2018 Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева (НМИЦ ДГОИ). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции:

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия 117198, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: info@vind-fnkc.ru

Founders

FSBI «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology» Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow.
Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

Publisher

Foundation for support and development of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology «Doctors, innovations, science – for children's benefit».

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, extension number 5523

The journal is registered in the Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law.
Registration number is ПИ № ФС77–69056
The journal was founded in 2002.

The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва.
Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Издатель

Фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Врачи, инновации, наука – детям».

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: info@vind-fnkc.ru
Tel.: +7 (495) 287-6570, доб. 5523

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору за соблюдением законодательства в сфере массовых коммуникаций и охране культурного наследия.
Регистрационный номер ПИ № ФС77–69056
Журнал основан в 2002 году.

Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 4 | том 18 | 2019



ВРАЧИ
ИННОВАЦИИ
НАУКА —
ДЕТЯМ

Главный редактор

Новичкова Галина Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Заместители главного редактора

Масчан Алексей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Москва, Россия

Румянцев Александр Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва, Россия

Ответственный секретарь

Сметанина Наталия Сергеевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Члены редколлегии

Алейникова Ольга Витальевна
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент НАН,
Минск, Республика Беларусь

Балашов Дмитрий Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Белогурова Маргарита Борисовна
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Володин Николай Николаевич
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Демихов Валерий Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор, Рязань, Россия

Кит Олег Иванович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Ростов-на-Дону, Россия

Кулагин Александр Дмитриевич
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Масчан Михаил Александрович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Минков Милен
доктор медицинских наук, профессор, Вена, Австрия

Пантелеев Михаил Александрович
доктор физико-математических наук, Москва, Россия

Паровичникова Елена Николаевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Птушкин Вадим Вадимович
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Решетов Игорь Владимирович
доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Москва,
Россия

Румянцев Сергей Александрович
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Трахтман Павел Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Цаур Григорий Анатольевич
доктор медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Щербина Анна Юрьевна
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Редакционный совет

Алексеева Е.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Атауллаханов Ф.И.
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,
Москва, Россия

Афанасьев Б.В.
доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург, Россия

Вельте К.
профессор, Тюбинген, Германия

Виллих Н.
профессор, Мюнстер, Германия

Грачев Н.С.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Карачунский А.И.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Крыжановский О.И.
кандидат медицинских наук, Сан-Франциско, США

Липтон Дж.
профессор, Нью-Йорк, США

Мякова Н.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Накагавара А.
профессор, Чиба, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

Самочатова Е.В.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Скокова Ю.В.
доктор медицинских наук, Тюбинген, Германия

Тер-Ованесов М.Д.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Фечина Л.Г.
кандидат медицинских наук, Екатеринбург, Россия

Чернов В.М.
доктор медицинских наук, профессор, Москва, Россия

Хамин И.Г.
кандидат медицинских наук, Москва, Россия

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых журналов и изданий ВАК,
в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.



Editor-in-Chief

Galina A. Novichkova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Deputy Editors-in-Chief

Alexey A. Maschan
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Alexander G. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Executive Secretary

Nataliya S. Smetanina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Members of the Editorial Board

Olga V. Aleynikova
MD, Corresponding Member of the NAS, Minsk, Republic of Belarus

Dmitry N. Balashov
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Margarita B. Belogurova
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Svetlana R. Varfolomeeva
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Nikolay N. Volodin
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Valeriy G. Demikhov
MD, DSc, Professor, Ryazan, Russian Federation

Oleg I. Kit
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Rostov-on-Don, Russian Federation

Alexander D. Kulagin
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russian Federation

Mikhail A. Maschan
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

Mikhail A. Panteleev
PhD, DSc, Moscow, Russian Federation

Elene N. Parovichnikova
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Vadim V. Ptushkin
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Igor V. Reshetov
MD, DSc, Professor, Academician of the RAS, Moscow, Russian Federation

Sergey A. Romyantsev
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russian Federation

Pavel E. Trakhtman
MD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Grigory A. Tzaur
MD, PhD, DSc, Ekaterinburg, Russian Federation

Anna Yu. Shcherbina
MD, PhD, DSc, Professor, Moscow, Russian Federation

Advisory Editors

Alekseeva E.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Ataullakhanov F.I.
MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the RAS, Moscow, Russia

Afanasyev B.V.
MD, DSc, Professor, Saint Petersburg, Russia

Welte K.
Professor, Tübingen, Germany

Willich N.
Professor, Münster, Germany

Grachev N.S.
MD, Moscow, Russia

Karachunskiy A.I.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Kryzhanovsky O.I.
MD, San Francisco, USA

Lipton J.
Professor, New York, USA

Myakova N.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Nakagawara A.
Professor, Chiba, Japan

Ochs H.
Professor, Seattle, USA

Rodriguez-Galindo C.
Professor, Memphis, USA

Samochatova E.V.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Skokova Yu.V.
MD, DSc, Tübingen, Germany

Ter-Ovanesov M.D.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

Fechina L.G.
MD, PhD, Yekaterinburg, Russia

Khamin I.G.
MD, Moscow, Russia

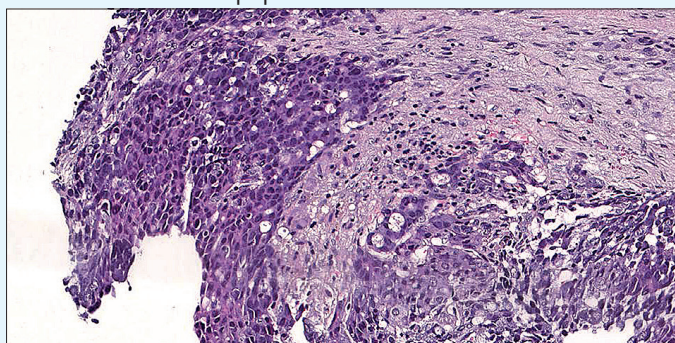
Harms D.
Professor, Kiel, Germany

Henze G.
Professor, Berlin, Germany

Chernov V.M.
MD, DSc, Professor, Moscow, Russia

© 2019 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева», 2019, 18 (4)

Оформление обложки:



Гистологическая картина гепатобластомы (инициальная): скопление преимущественно униформных клеток среднего размера со скудной эозинофильной или светлой гранулярной цитоплазмой; ядра округлой или овоидной формы, гиперхромные (H&E, × 200)

Из статьи Д.Ю. Качанов и соавт. (стр. 60)

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллобластом группы WNT

11

Л.И. Папуша, Л.А. Ясько, А.П. Эктова, К.А. Воронин, А.А. Меришавян, И.Г. Стороженко, Е.А. Сальникова, И.Д. Бородин, А.В. Нечеснюк, Г.В. Терещенко, Н.А. Струмила, А.Н. Зайчиков, И.М. Юнусова, Х.Э. Хасмагомедова, А.А. Румянцев, М.С. Кубиров, И.В. Боталова, Н.В. Микава, Е.Н. Гришина, С.К. Горелышев, С.Г. Коваленко, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

19

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, А.В. Думачева, М.В. Телешова, Д.В. Шевцов, Т.В. Сергеева, А.М. Сулейманова, Р.А. Моисеенко, Ю.Н. Ликарь, Кайлаш, С.Р. Варфоломеева

Глиомы зрительного пути на фоне нейрофиброматоза I типа у детей

29

Э.Ф. Валиахметова, Н.А. Мазеркина, О.А. Медведева, Ю.Ю. Трунин, Е.М. Тарасова, Л.А. Лазарева, Л.В. Шишкина, Н.К. Серова, С.К. Горелышев

Роль хирургического лечения при терапии пациентов с нейробластомой сложной анатомической локализации

39

М.Н. Сухов, С.В. Соколов, А.Г. Нарбутов, И.П. Лывина, Е.С. Андреев, Н.И. Пономарева, Е.В. Скоробогатова, И.А. Брызжева, Т.Н. Комарова, М.В. Исаева

Сравнение методов тотального облучения тела с использованием *TomoTherapy* и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе *Elekta*: опыт одного Центра

49

А.А. Логинова, Д.А. Кобызева, Д.А. Товмасын, А.П. Черняев, А.О. Лисовская, М.А. Масчан, А.В. Нечеснюк

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Рецидивы гепатобластомы с нормальным уровнем альфа-фетопротеина** 58
Д.Ю. Качанов, Т.З. Алиев, Р.А. Моисеенко, В.Ю. Рощин, А.В. Метелин, Н.Г. Ускова, Т.В. Шаманская, А.В. Филин, С.Р. Варфоломеева
- Инфантильный краниальный фасциит** 66
А.Ю. Кугушев, А.В. Лопатин, С.А. Ясонов, Д.В. Рогожин
- Опухоль из бластных плазмоцитоидных дендритических клеток** 79
Т.Т. Валиев, Г.З. Серегин, И.Н. Серебрякова, О.А. Чернышева, Н.А. Купрышина, А.Д. Палладина, Е.Н. Шолохова, Д.И. Чеботарев, Ж.В. Трацевская, С.Н. Михайлова, М.Б. Дорошенко, Н.Н. Тупицын, Б.В. Курдюков, А.В. Попа
- Диссеминированное поражение мозговых оболочек при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации** 90
Л.Л. Казакова, Н.В. Жуков

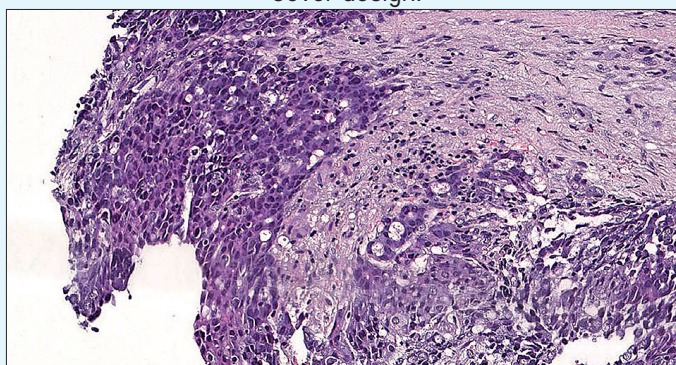
ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай** 99
Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Н.Г. Ускова, Г.В. Терещенко, Н.Б. Кузьменко

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Evolution in the Management of Childhood Low-Grade Gliomas and Neuronal/Mixed Neuronal-Glial Tumors** 105
R.J. Packer
- Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей** 109
М.А. Зайцева, Л.А. Ясько, Л.И. Папуша, А.Е. Друй
- Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия у детей** 118
Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв
- Метастатическое поражение легких при остеосаркоме** 127
И.В. Жилкин, Д.Г. Ахаладзе, Д.В. Литвинов, Н.Г. Ускова, М.В. Тихонова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский
- Современные методы разработки новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза** 136
А.В. Сулимов, Д.К. Кутов, А.С. Ташилова, И.С. Ильин, Н.А. Подоплелова, М.А. Пантелеев, И.В. Леденева, Х.С. Шихалиев, В.Б. Сулимов

Cover design:



Histological picture of hepatoblastoma (initial image) – a cluster of primarily uniform medium-size cells with scanty eosinophilic or light-colored granular cytoplasm. The nuclei are hyperchromatic and round or ovoid in shape (H&E, × 200)

From the article by D.Yu. Kachanov, et al. (p. 60)

ADVANCED RESEARCH

Clinical and molecular characteristics of WNT medulloblastomas 11

L.I. Papusha, L.A. Yasko, A.P. Ektova, K.A. Voronin, A.A. Merishavyan, I.G. Storozhenko, E.A. Salnikova, I.D. Borodina, A.V. Nechesnyuk, G.V. Tereshchenko, N.A. Strumila, A.N. Zaichikov, I.M. Yunusova, H.E. Khasmagomadova, A.A. Rumyantsev, M.S. Kubirov, I.V. Botalova, N.V. Mikava, E.N. Grishina, S.K. Gorelyshev, S.G. Kovalenko, A.E. Druy, G.A. Novichkova, A.I. Karachunsky

ORIGINAL ARTICLE

Therapy intensification in high-risk neuroblastoma patients with poor response to standard induction: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology 19

T.V. Shamanskaya, D.Y. Kachanov, A.V. Dumacheva, M.V. Teleshova, D.V. Shevtcov, T.V. Sergeeva, A.M. Syleimanova, R.A. Moiseenko, Y.N. Likar, Kailash, S.R. Varfolomeeva

Optic pathway gliomas associated with neurofibromatosis type I in children 29

E.F. Valiakhetova, N.A. Mazerkina, O.A. Medvedeva, Y.Y. Trunin, E.M. Tarasova, L.A. Lasareva, L.V. Shiskina, N.K. Serova, S.K. Gorelyshev

The role of surgery in treatment of patients with neuroblastoma of difficult anatomical localization 39

M.N. Sukhov, S.V. Sokolov, A.G. Narbutov, I.P. Lyvina, E.S. Andreev, N.I. Ponomareva, E.V. Skorobogatova, I.A. Bryzzheva, T.N. Komarova, M.V. Isaeva

Comparison of total body irradiation using TomoTherapy and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients 49

A.A. Loginova, D.A. Kobzyeva, D.A. Tovmasyan, A.P. Chernyaev, A.O. Lisovskaya, M.A. Maschan, A.V. Nechesnyuk

CLINICAL OBSERVATION

Hepatoblastoma relapses with a normal level of alpha-fetoprotein: report of two cases 58

D.Yu. Kachanov, T.Z. Aliev, R.A. Moiseenko, V.Yu. Roschin, A.V. Metelin, N.G. Uskova, T.V. Shamanskaya, A.V. Filin, S.R. Varfolomeeva

Infantile cranial fasciitis 66

A.Yu. Kugushev, A.V. Lopatin, S.A. Yasonov, D.V. Rogozhin

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm 79

T.T. Valiev, G.Z. Seregin, I.N. Serebryakova, O.A. Chernyshova, N.A. Kupryshina, A.D. Palladina, E.N. Sholokhova, D.I. Chebotaryov, Zh.V. Tracevskaya, S.N. Mikhailova, M.B. Doroshenko, N.N. Tupitsyn, B.V. Kurdyukov, A.V. Popa

Leptomeningeal canceromatosis in patient with parameningeal rhabdomyosarcoma

90

L.L. Kazakova, N.V. Zhukov

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION**Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease:
a clinical case report**

99

D.V. Yukhacheva, D.E. Pershin, N.G. Uskova, G.V. Tereshchenko, N.B. Kuzmenko

LITERATURE REVIEW**Evolution in the Management of Childhood Low-Grade Gliomas and Neuronal/Mixed
Neuronal-Glial Tumors**

105

R.J. Packer

Molecular genetic features of pediatric gliomas

109

M.A. Zaytseva, L.A. Yasko, L.I. Papusha, A.E. Druy

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in children

118

D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev, N.S. Grachev

Osteosarcoma with lung metastases

127

I.V. Zhilkin, D.G. Akhaladze, D.V. Litvinov, N.G. Uskova, M.V. Tihonova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy

Modern methods for the development of new drugs that affect the hemostatic system

136

A.V. Sulimov, D.C. Kutov, A.S. Tashilova, I.S. Ilyin, N.A. Podoplelova, M.A. Panteleev, I.V. Ledeneva,
Kh.S. Shikhaliev, V.B. Sulimov

МИКАМИН®

первый

эхинокандин, зарегистрированный в России
для профилактики кандидоза после аллогенной
трансплантации кроветворных стволовых клеток
или у больных, у которых предполагается нейтропения
(количество нейтрофилов $<500/\text{мкл}$) в течение
10 дней и более.*¹⁻³



МИКАМИН®
микафунгин



АО «Астеллас Фарма»
Россия, 109147, Москва,
ул. Марксистская, 16.
Тел.: +7 (495) 737-07-56

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Микамин® ЛСР-009005/09 от 10.11.2009
 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Кансидас® П N014909/01 от 31.03.2008
 3. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эраксис® ЛП-001066 от 27.10.2011
- Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализированных мероприятиях.
Перед применением препарата Микамин® ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению (доступна на www.grls.rosminzdrav.ru).
* Дата регистрации 10.11.2009 (данные www.grls.rosminzdrav.ru)

На правах рекламы

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ, ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Реклама

Вид грибов рода <i>Candida</i>	Минимальная ингибирующая концентрация, мг/л (Европейские данные)
<i>Candida albicans</i>	[0,007 – 0,25]
<i>Candida glabrata</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida tropicalis</i>	[0,007 – 0,12]
<i>Candida krusei</i>	[0,015 – 0,12]
<i>Candida kefyr</i>	[0,03 – 0,06]
<i>Candida parapsilosis</i>	[0,12 – 2]
<i>Candida guilliermondii</i>	[0,5]
<i>Candida lusitanae</i>	[0,12 – 0,25]
<i>Candida spp.</i>	
(в том числе <i>C. famata</i> , <i>C. dubliniensis</i> , <i>C. lipolytica</i> , <i>C. pelliculosa</i> , <i>C. rugosa</i> , <i>C. stellatoidea</i> и <i>C. zeylanoides</i>)	[0,015 – 0,5]

Информация для специалистов здравоохранения с распространением на специализир
Имеются противопоказания, перед назначением препарата Микамин® ознакомьтесь с

* Если у пациента наблюдается недостаточный ответ – например, в посевах продолжает обнаруживаться возбудитель или клиническое состояние не улучшается – дозу можно увеличить до 200 мг/сутки у пациентов с массой тела > 40 кг или до 4 мг/кг/сутки у пациентов с массой тела ≤ 40 кг. Режим дозирования препарата Микамин® у детей в возрасте ≥ 4 месяцев и подростков в возрасте < 16 лет:

При лечении иназивного кандидоза у детей в возрасте младше 4 месяцев применение препарата в дозе 4 мкг обеспечивает эволюцию кандидоза, достигающую взрослых при назначении препарата в дозе 100 мкг/сутки. При подборе на фоне ЦПСМ препарат следует применять в более высокой дозе (например, 10 мкг/кг) в связи с дисфимическим проникновением миканурина в ЦПС. Безопасность и эффективность лечения иназивного кандидоза с вовлечением ЦПС у детей (включая новорожденных) в возрасте младше 4 месяцев препаратом в дозе 4 мкг и 10 мкг не были достаточно изучены в контролируемых клинических исследованиях.

Длительность лечения. Лечение иназивного кандидоза по продолжительности должно составлять 14 дней. Противогрибковая терапия должна продолжаться в течение, по меньшей мере, одной недели после исчезновения признаков кандидоза. Для лечения кандидоза исследования крови и мочи/исследования клинических признаков кандидоза. Для лечения кандидоза пищевода Микангин® следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после разрешения клинических признаков. Для профилактики кандидоза Микангин® следует применять, по меньшей мере, в течение одной недели после восстановления концентрации нейтрофилов. Ограничения профилактического применения препарата Микангин® у детей младше 2 лет ограничены. Режим

Таблица. Приготовление раствора для инфузий.

Батарейный роoster для шифаной электры вытворана на базе тэнама 1 мав. Батарейны

Figure 1. The effect of the number of trials on the number of correct responses. The number of correct responses was significantly higher than the number of incorrect responses in all conditions. Error bars represent the standard error of the mean.

minzdrav.ru, по состоянию на сентябрь 2019.

Клинические и молекулярно-генетические характеристики медуллобластом группы WNT

Л.И. Папуша¹, Л.А. Ясько¹, А.П. Эктова¹, К.А. Воронин¹, А.А. Меришавян¹, И.Г. Стороженко¹, Е.А. Сальникова¹, И.Д. Бородин¹, А.В. Нечеснюк¹, Г.В. Терещенко¹, Н.А. Струмила¹, А.Н. Зайчиков², И.М. Юнусова³, Х.Э. Хасмагоматова⁴, А.А. Румянцев⁵, М.С. Кубиров⁶, И.В. Боталова⁷, Н.В. Микава⁸, Е.Н. Гришина⁹, С.К. Горелышев¹⁰, С.Г. Коваленко¹¹, А.Е. Друй¹, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1», Екатеринбург

³ ГБУ Республики Дагестан «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева», Махачкала

⁴ ГБУ Чеченской республики «Республиканский онкологический диспансер», Грозный

⁵ КГБУЗ Алтайского края «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства», Барнаул

⁶ ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», Москва

⁷ ГБУЗ Пермского края «Краевая детская клиническая больница», Пермь

⁸ ГБУЗ Краснодарского края «Детская краевая клиническая больница», Краснодар

⁹ ГАУЗ МЗ Республики Татарстан «Детская республиканская клиническая больница», Казань

¹⁰ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

¹¹ ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница», Челябинск

Медуллобластомы (МБ) группы WNT составляют всего 10% общего числа медуллобластом и характеризуются благоприятным прогнозом у пациентов в возрасте младше 16 лет. Учитывая агрессивные схемы лечения медуллобластом, редукция интенсивности терапии для прогностически благоприятных опухолей представляется оправданной. Цель исследования: анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с медуллобластомой группы WNT. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В исследование включено 20 пациентов с медуллобластомой группы WNT. Для определения молекулярно-генетической группы проведена оценка экспрессии генов методом *Nanostring* и иммуногистохимический анализ. Кроме того, поиск мутаций в генах *CTNNB1* и *TP53* был выполнен методом секвенирования по Сенгеру и таргетного высокопроизводительного секвенирования. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза – 10 лет. У большинства пациентов (у 18 из 20) выявлена классическая МБ. Метастатическое распространение опухоли на момент постановки диагноза выявлено только у одного пациента, наличие остаточной опухоли по данным постоперационной МРТ – у двоих. Соматические мутации в гене *CTNNB1* выявлены у 17 пациентов; соматические мутации в гене *TP53* – у двоих. Все пациенты, включенные в исследование, живы без признаков прогрессии заболевания, кроме одного, который погиб от рецидива. Пациенты с МБ группы WNT имеют хороший прогноз, несмотря на наличие неблагоприятных факторов (M+R+ стадия, мутация в гене *TP53*). Снижение интенсивности терапии показано в данной группе пациентов при надежном определении молекулярно-генетической группы WNT МБ.

Ключевые слова: медуллобластома, группа WNT, прогноз, дезэскалация терапии

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 11–18.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-11-18

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 02.09.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна, канд. мед. наук, врач-онколог боксированного отделения гематологии/онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,

ул. Саморы Машела, 1

E-mail: lyudmila.papusha@

fcchomoscow.ru

Clinical and molecular characteristics of WNT medulloblastomas

L.I. Papusha¹, L.A. Yasko¹, A.P. Ektova¹, K.A. Voronin¹, A.A. Merishavyan¹, I.G. Storozhenko¹, E.A. Salnikova¹, I.D. Borodina¹, A.V. Nechesnyuk¹, G.V. Tereshchenko¹, N.A. Strumila¹, A.N. Zaichikov², I.M. Yunusova³, H.E. Khasmagomadova⁴, A.A. Romyantsev⁵, M.S. Kubirov⁶, I.V. Botalova⁷, N.V. Mikava⁸, E.N. Grishina⁹, S.K. Gorelyshev¹⁰, S.G. Kovalenko¹¹, A.E. Druiy¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunsky¹¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Regional Children's Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg

³ N.M. Kuraev Children's Republican Clinical Hospital, Makhachkala

⁴ Republican Oncological Dispensary, Grozny

⁵ Altai Regional Clinical Center of Protection of Motherhood and Childhood, Barnaul

⁶ Morozov Children's Clinical Hospital, Moscow

⁷ Regional Children's Clinical Hospital, Perm

⁸ Regional Children's Clinical Hospital, Krasnodar

⁹ Children's Republican Clinical Hospital, Kazan

¹⁰ N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

¹¹ Regional Oncohematological Center for Children and Adolescents, Chelyabinsk

© 2019 by NMRC PHOI

Received 02.09.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Lyudmila I. Papusha, MD, PhD, Oncologist, Department of pediatric hematology, oncology Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1 E-mail: lyudmila.papusha@fcchomoscow.ru

WNT MB accounts for about 10% of all medulloblastomas and have a favorable outcome in patients under 16 years according international data. We analyzed clinical and molecular characteristics of 20 patients with WNT MB patients. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The molecular group verification was performed by Nanostring gene expression profiling. The detection of *CTNNB1* and *TP53* gene mutations was carried out with Sanger sequencing. WNT Medulloblastoma are mainly classic (18/20 patients), non-metastatic (19/20 patients). Gross total resection was performed in 18 patients. Somatic *CTNNB1* mutations were found in 17 patients, somatic *TP53* were identified in 2 patients. 19/20 assessable patients are disease-free with a median follow-up of 23 months. One patient died from the progression of the disease. WNT MB patients have an overall favorable outcome, even for metastatic and *TP53* positive tumors. The reduction in the intensity of therapy is indicated for WNT MB in case of reliable identification of WNT MB.

Key words: medulloblastoma, WNT group, prognosis, de-escalation therapy

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 11–18.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-11-18

Медуллобластомы (МБ) группы WNT – наиболее редкие, они составляют около 10% общего числа МБ. Согласно многочисленным международным и отечественным исследованиям, пациенты данной группы имеют благоприятный прогноз: показатели 5-летней общей выживаемости составляют более 95% [1–4].

Молекулярный механизм развития данного типа опухолей связан с активацией онкогенного сигнального пути WNT. В 85–90% случаев активация данного пути происходит вследствие соматической мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*, что приводит к нарушению утилизации бета-катенина и его ядерной аккумуляции [5–7]. В редких случаях активация сигнального пути WNT происходит вследствие нуклеотидной замены в гене *APC* [8, 9].

Ряд зарубежных клинических протоколов использует режимы терапии, в которых снижена интенсивность химио- и лучевой терапии для пациентов группы WNT (NCT02066220, NCT01878617, NCT02724579). В России пациенты получают специфическую терапию по протоколу HIT, в котором не предусмотрено отдельной ветви терапии для пациентов группы WNT.

Цель данной работы – анализ клинических и молекулярно-генетических особенностей у пациентов с МБ группы WNT.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ).

В ретроспективно-проспективное исследование включено 200 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом МБ; у большинства из них диагноз выставлен в период с 2014 по 2018 год. Всем

пациентам проводился референс гистологии в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. У 20 из 200 пациентов верифицирована МБ группы WNT на основании профиля экспрессии генов *NanoString* (23 анализируемых и 3 референсных гена) [5]. На момент проведения анализа живы 19 пациентов; один погиб из-за рефрактерного течения рецидива. Всем пациентам проводили терапию по различным версиям протокола HIT, в котором отсутствует специально выделенная ветвь терапии для группы WNT. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева получали терапию 11 пациентов; в других клиниках – 9 пациентов. Терапию для стандартной группы риска – краниоспинальное облучение в дозе 23,4 Гр с бустом на область задней черепной ямки (ЗЧЯ), еженедельным введением винкристина и последующим проведением блоков поддерживающей терапии – получали 17 пациентов; редукция доз химиопрепаратов в блоках поддерживающей терапии в связи с развитием токсичности была проведена 8 пациентам. Три пациента были отнесены к группе высокого риска в связи с наличием остаточной опухоли (двое) и метастазов (один). Основные характеристики пациентов с WNT МБ представлены в *таблице*. Обращает на себя внимание тот факт, что в нашей когорте пациентов WNT МБ встречалась в основном у девочек старшего возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10,32 года; лишь 1 (5%) пациент был старше 16 лет (16 лет 10 мес.). Медиана времени наблюдения – 23 мес.

Для выявления соматических мутаций ткань опухоли подвергали молекулярно-генетическому исследованию. Для этого использовали 5 срезов парафинового блока, примененного при морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях. Нуклеиновые кислоты были выделены и очищены с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus Kit (*Norgen*, Канада) согласно инструкции производителя.

Таблица

Основные характеристики пациентов с WNT МБ

Table

Patient characteristics with WNT MB

Пол Gender	
М M	4 (20%)
Ж F	16 (80%)
Возраст Age	
< 4 лет	1 (5%)
4–16 лет	18 (90%)
> 16 лет	1 (5%)
Возраст Age	
Средний Mean (SD)	10,34 (3,29)
Min–Max	3,19–16,87
Гистологический вариант Histology	
Классический Classic	18 (90%)
Десмопластический Desmoplastic	1 (5%)
Анапластический Anaplastic	1 (5%)
М-стадия Metastases at diagnosis	
M0	19 (95%)
M+	1 (5%)
R-стадия Extent of Resection	
R+	2 (10%)
R0	16 (80%)
Rx	2 (10%)
Терапия Treatment	
Лучевая терапия CSI	20 (100%)
Доза ЛТ (КСО), Гр CSI, dose, Gy	
23,4	17 (85%)
35,2	2 (10%)
40	1 (5%)
Исход Survival	
Жив Alive	19 (95%)
Умер Dead	1 (5%)

Для определения моносомии 6 как частого молекулярно-генетического события WNT МБ использовали метод множественной лигазно-зависимой амплификации зондов, набор SALSA MLPA P301-A2 *Medulloblastoma mix 1* (MRC-Holland, Нидерланды).

С целью обнаружения нуклеотидных замен, небольших инсерций и делеций у 18 из 20 пациентов применяли методы секвенирования по Сенгеру кодирующей последовательности гена *CTNNB1* (5 пациентов) и целевого высокопроизводительного секвенирования (13 пациентов) ряда генов, перечень которых составлен на основании их значимости в этиопатогенезе медуллобластом.

Иммуногистохимический анализ был выполнен с антителом *beta-catenin* у 15 пациентов. Выявление амплификации генов *MYC* и *MYCN* проводили методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

MPT-характеристики WNT медуллобластом. У 10 пациентов проведена оценка дооперационных MPT-исследований. При анализе учитывали структуру опухоли, ее локализацию, характеристики опухоли на различных MPT последовательностях, интенсивность накопления контрастного препарата и параметр измеряемого коэффициента диффузии.

Структура опухоли. Все образования имели сферическую форму; средний объем – $36,7 \pm 12,36$ мл. По структуре опухоли было выделено две группы пациентов. Первая группа – 3 пациента с солидными опухолями, имеющими в своей структуре небольшие (< 5 мм в диаметре) гиперинтенсивные на T2ВИ включения. Вторая группа – 7 пациентов, в структуре опухолей которых присутствовали уже сформированные множественные кисты (> 5 мм в диаметре) (рисунки 1). Кроме того, у пациентов этих групп был разный объем опухоли: в первой группе – до 30 мл, а во второй – от 30 до 50 мл. Таким образом, можно предположить, что объем и структура опухоли связаны между собой.

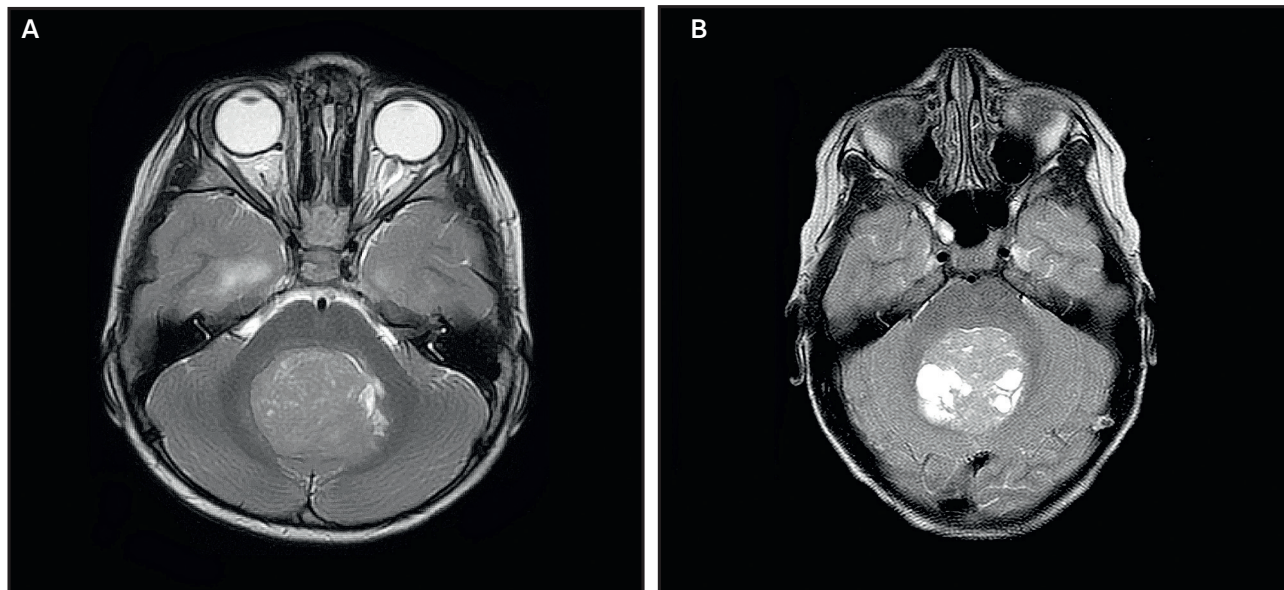
Характеристики при различных MPT последовательностях. На преконтрастных T1ВИ все МБ имели гипоинтенсивный сигнал в сравнении с корой мозжечка. На T2ВИ все образования были гиперинтенсивными. На изображениях FLAIR свойства сигнала компонентов солидной опухоли были аналогичны данным T2ВИ для всех пациентов, у которых выполняли как T2-взвешенные, так и FLAIR-изображения. У 7 пациентов выполняли также диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), при этом все опухоли демонстрировали явный гиперинтенсивный сигнал. Среднее значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) составило 727 ± 84 мм²/с (рисунки 2). При введении парамагнетика все опухоли своей

Рисунок 1

МРТ T2ВИ в аксиальной плоскости: **А** – преимущественно солидная опухоль с мелкими гиперинтенсивными включениями (< 5 мм); **В** – опухоль со сформировавшимися множественными кистами

Figure 1

MRI axial T2WI: **A** – solid tumour with small hyperintensive inclusions (less than 5 mm); **B** – tumour with formed multiple cysts

**Рисунок 2**

МРТ-исследование в аксиальной плоскости у пациента с медуллобластомой: **А** – T1ВИ; **В** – T2ВИ; **С** – FLAIR; **Д** – ДВИ; **Е** – ИКД; **Ф** – T1ВИ после введения контрастного препарата

Figure 2

MRI of a patient with medulloblastoma: **A** – T1WI; **B** – T2WI; **C** – FLAIR; **D** – DWI; **E** – ADC; **F** – T1WI after contrast enhancement

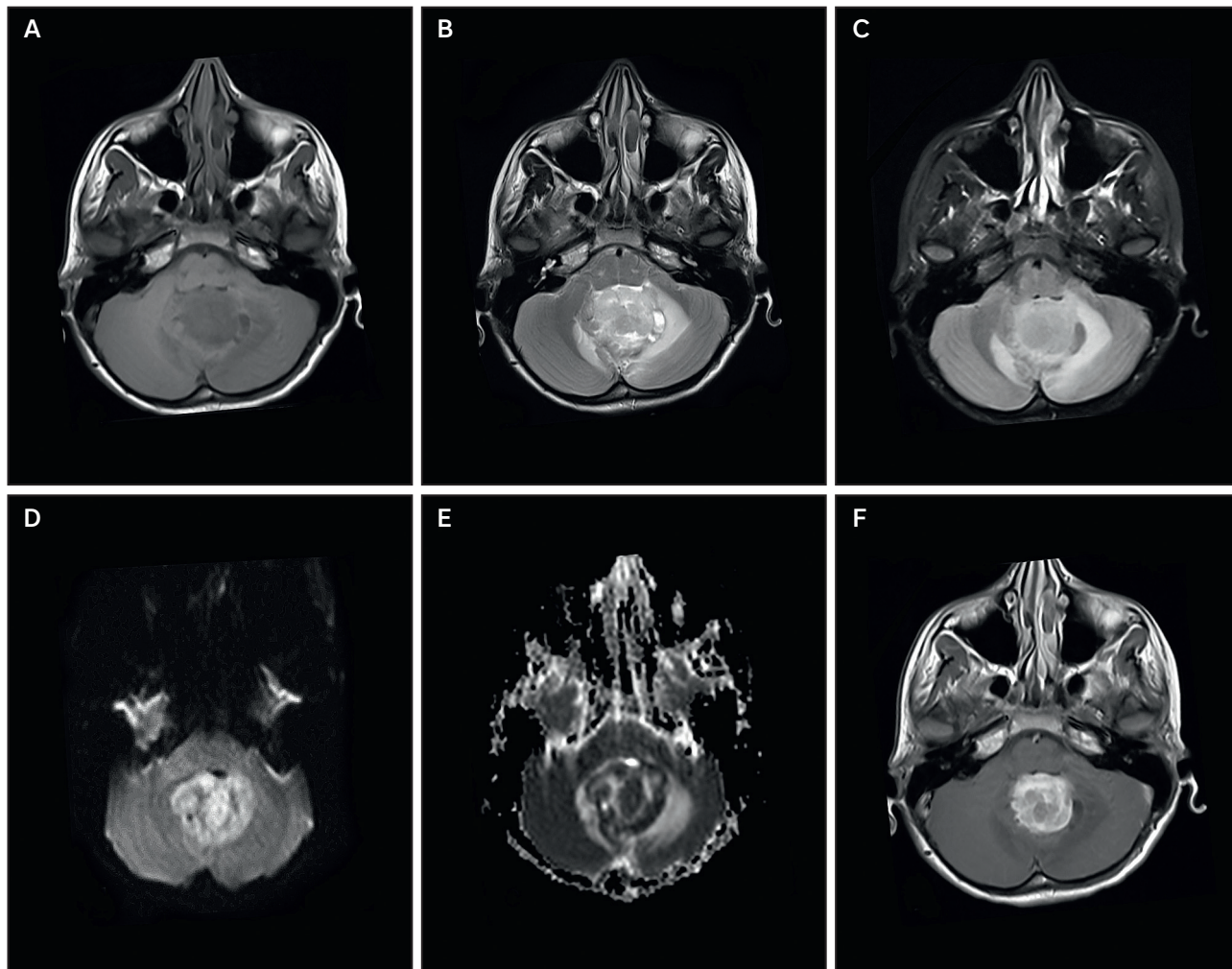
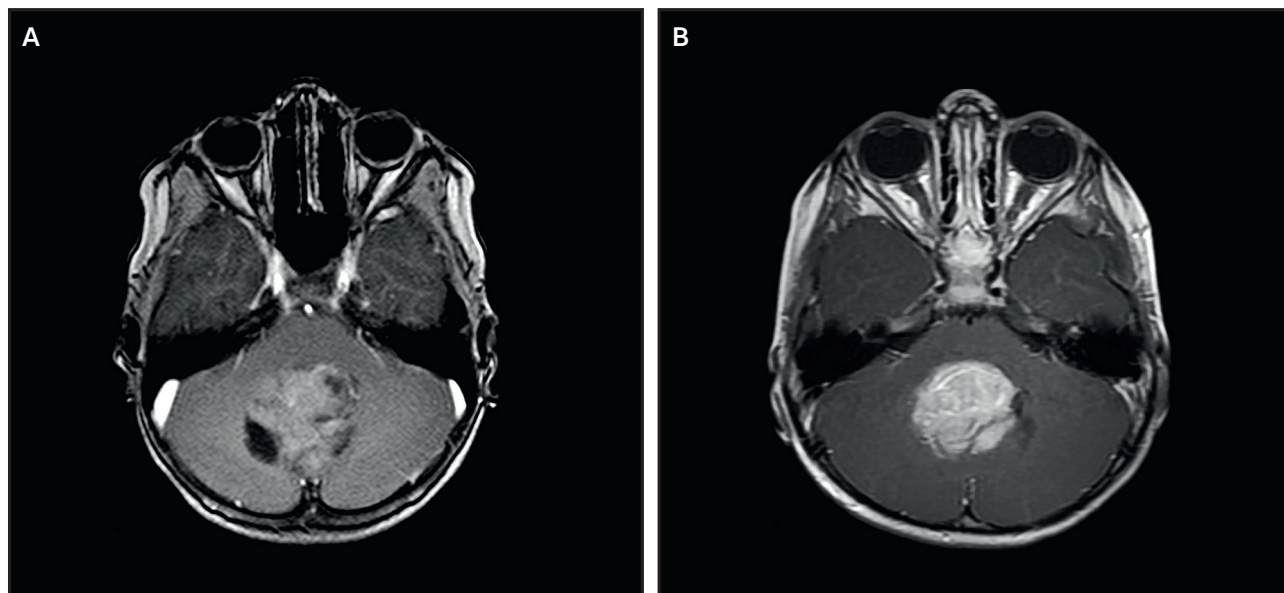


Рисунок 3

T1ВИ изображения в аксиальной плоскости у пациентов: **A** – с умеренным накоплением опухолью контрастного препарата; **B** – с интенсивным характером накопления парамагнетика

Figure 3

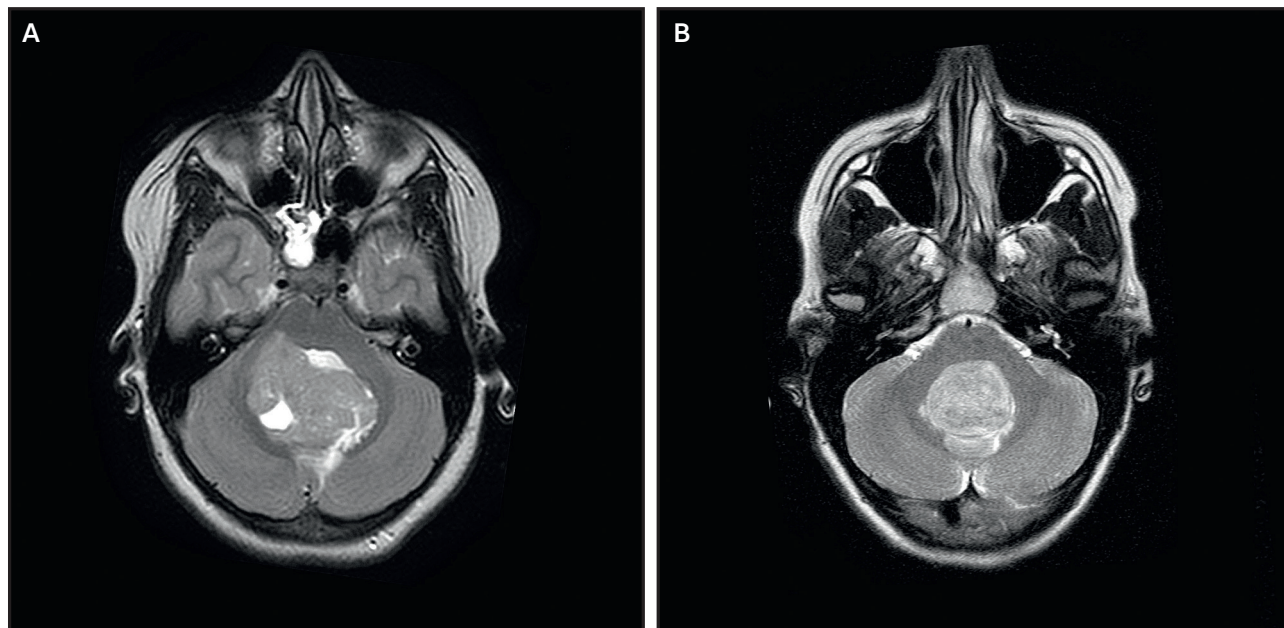
T1WI axial images of patients: **A** – with moderate tumor accumulation of a contrast agent; **B** – with the intensive accumulation of a paramagnet

**Рисунок 4**

T2ВИ в аксиальной плоскости: **A** – с латерализацией опухоли в мосто-мозжечковую цистерну и в вещество мозжечка; **B** – без латерализации опухоли

Figure 3

Axial T2WI: **A** – with lateralization of the tumor into the cerebellar cistern and into the cerebellar substance; **B** – without lateralization of the tumor



солидной частью умеренно (50% пациентов) и интенсивно (50% пациентов) накапливали контрастное вещество, однако зависимости характера контрастирования от других параметров опухоли не выявлено (рисунок 3).

Локализация. У всех пациентов опухоли имели срединную локализацию и располагались в 4-м желудочке. У 40% пациентов МБ не смещались относительно срединной линии и не выходили за пределы 4-го желудочка – это пациенты без латерализации

опухоли. У остальных 60% пациентов наблюдался выход МБ за пределы 4-го желудочка, который оценивали по проникновению опухоли через отверстие Люшка в правую или левую мосто-мозжечковую цистерну – 3 случая; по прорастанию опухоли в вещество мозжечка (ножки, полушария) – 2 случая; в 1 (10%) случае имели место оба вида латерализации (рисунок 4). Этот параметр может играть важную роль при планировании тактики хирургического лечения.

Молекулярно-генетические и иммуногистохимические характеристики. Ядерная экспрессия бета-катенина, выявленная ИГХ-методом, имела место у 13 из 15 пациентов. Драйверным событием у пациентов с МБ группы WNT являются нуклеотидные замены в генах компонентов сигнального пути WNT. Среди них наиболее часто встречаются мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1* – в нашем исследовании они выявлены у 18 пациентов. У 15 пациентов значимые генетические варианты в гене *APC* отсутствовали (анализ проведен с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования).

У 2 пациентов выявлены патогенные соматические мутации в гене *TP53* – эти пациенты живы без признаков прогрессии заболевания. В работе *N. Zhukova* и соавт. не выявлено негативного прогностического значения генетических aberrаций гена *TP53* у пациентов с МБ группы WNT, в отличие от пациентов с опухолью группы SHH [10]. Однако в той же работе описаны взрослые пациенты с МБ группы WNT с наличием мутаций в гене *TP53*, погибшие от прогрессии заболевания, при этом ни в одном случае не было выявлено анапластической морфологии опухоли. В нашей работе у одной пациентки с выявленной мутацией в гене *TP53* определено анапластическое гистологическое строение опухоли.

Моносомия 6 – наиболее частая хромосомная aberrация у пациентов с МБ группы WNT. Наряду с генетическими вариантами в гене *CTNNB1* она может служить диагностическим критерием МБ этой группы. В нашем исследовании моносомия 6 была выявлена у 18 пациентов. Амплификация гена *MYC* не выявлена ни у одного из пациентов.

Клинические характеристики. Группа WNT практически не встречается у пациентов младшего возраста. В нашей когорте только у одной пациентки младше 4 лет был верифицирован данный вариант МБ.

В большинстве случаев была выполнена радикальная резекция опухоли; у 2 пациентов определялась остаточная опухоль размером более 1,5 см³. У 2 пациентов наличие остаточной опухоли достоверно оценить не удалось, поскольку послеоперационные МРТ головного мозга выполняли на поздних сроках после операции.

Метастатическое распространение опухоли выявлено только у одного пациента (M2 стадия – метастатическое поражение оболочек головного мозга).

Основным гистологическим вариантом был классический вариант МБ (n = 18); у 2 пациентов выявили десмопластический и анапластический варианты МБ.

Единственный рецидив был зафиксирован у пациентки 10 лет с диагнозом «классическая МБ, группа WNT, M0R0 стадия», получившей терапию по протоколу HIT MED 2014 для группы стандартного риска

(лучевая терапия КСО СОД – 23,4 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр с еженедельным введением винкристина и 8 блоков поддерживающей терапии без редукции доз химиопрепаратов). Локальный рецидив был выявлен через 8 мес. после завершения терапии. Несмотря на все проведенные противорецидивные режимы терапии (3 блока противорецидивной химиотерапии по протоколу HIT REZ – 96-часовые инфузии карбоплатина и этопозиды, локальная лучевая терапия на область ложа рецидивной опухоли в СОД – 50,4 Гр; монотерапия темозоломидом), пациентка погибла из-за дальнейшей прогрессии заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота развития рецидива у пациентов группы WNT, по данным разных авторов, составляет всего 0–5% [11]. При этом у пациентов с другими молекулярно-генетическими группами МБ эта цифра может достигать 20–35%. В 2016 году группа HIT опубликовала результаты терапии рецидивов МБ, развившихся у пациентов стандартной группы риска. Из 8 пациентов группы WNT, развивших рецидив, от прогрессии болезни погибли 7; один пациент жив (стабилизация болезни) [12]. В нашем исследовании зафиксирован один рефрактерный рецидив. Таким образом, несмотря на изначально благоприятный прогноз и низкий риск развития рецидивов, они отличаются агрессивным течением и в большинстве случаев оказываются фатальными.

Наличие соматических мутаций в гене *TP53* не влияет на риск развития рецидива и не ухудшает прогноз у пациентов группы WNT, в отличие от пациентов группы SHH [10]. В нашей когорте пациентов у двоих были выявлены патогенные соматические мутации в гене *TP53*; оба пациента живы без признаков прогрессии заболевания.

Метастазирование опухоли в дебюте заболевания у пациентов с МБ группы WNT встречается крайне редко. В нашем исследовании M+ стадия (метастатическое поражение оболочек головного мозга) была выявлена только у одного пациента, он находится в ремиссии заболевания после проведения терапии по протоколу HIT для пациентов группы высокого риска (2 блока SKK, облучение, поддерживающая терапия); период наблюдения – 3 года.

По данным *Von Buren* и соавт., в когорте из 123 пациентов с метастатической МБ зарегистрированы только 4 человека группы WNT с макроскопическими метастазами на момент постановки диагноза. Все пациенты живы без признаков болезни; период наблюдения – более 5 лет [13]. Таким образом, можно предположить, что у пациентов группы WNT метастатическое распространение опухоли не ухудшает прогноз.

Сигнальный путь WNT задействован во многих физиологических процессах, в том числе формировании костей, регенерации тканей, следовательно, ингибирование данного сигнального пути может приводить к серьезным осложнениям, таким как остеопороз и др. [14]. Таким образом, таргетные препараты не используются для терапии пациентов с WNT МБ, а современные протоколы предусматривают дезэскалацию химио- и лучевой терапии. Снижение риска развития поздних осложнений, связанных с лучевой терапией, может быть достигнуто как дезэскалацией дозы краниоспинального облучения (КСО), так и сокращением объема локального облучения (буста).

В современной версии протокола HIT буст лучевой терапии проводится на всю ЗЧЯ. Однако результаты 3-й фазы исследования ACNS0331 показали, что 5-летняя общая выживаемость (ОВ) у пациентов с МБ стандартной группы риска не уменьшается при сокращении объема локального облучения с объема ЗЧЯ до объема ложа первичной опухоли.

Снижение дозы краниоспинального облучения до СОД 18 Гр и 15 Гр проводят в рамках клинических исследований PNET5 и *StJude* соответственно. Результаты пока не опубликованы. Еще одно зарубежное исследование (NCT02212574), в котором пациентам группы WNT проводили только операцию и химиотерапию, было закрыто в связи с высокой частотой развития рецидивов. Таким образом, облучение остается основным компонентом терапии у пациентов с МБ группы WNT.

В нашем исследовании все пациенты получили лучевую терапию с параллельным введением винкристина. У большинства пациентов доза КСО составляла 23,4 Гр при РОД 1,8 Гр; у 2 пациентов с R+ доза КСО 35,2 Гр с РОД 1,6 Гр; один пациент с M+ получил КСО 40 Гр в режиме гиперфракционирования (РОД 1 Гр, 2 фракции в день) после предшествующих блоков химиотерапии в режиме SKK. Эффективность винкристина на фоне лучевой терапии не доказана; ряд зарубежных протоколов отказался от данного подхода у пациентов с WNT МБ (NCT02066220, NCT01878617, NCT02724579).

После проведения лучевой терапии пациентам стандартной группы риска (MOR0) в рамках протокола HIT MED 2014 показано проведение 8 курсов поддерживающей терапии (цисплатин, ломустин, винкристин) независимо от молекулярно-генетической группы МБ. Этот режим химиотерапии достаточно токсичен и сопровождается развитием длительной аплазии кроветворения, нутритивной недостаточности, нейротоксичностью, ототоксичностью. Группа HIT показала, что большинство пациентов нуждается в редукции дозы химиопрепаратов в связи с токсичностью: из 56 пациентов у 40 проводили редукцию

дозы; у 6 пациентов терапия была прервана в связи с токсичностью (у 1 пациента – 4 блока; у 3 – 6 блоков; у 2 – 7 блоков). При этом редукция доз не влияла на показатели выживаемости. Показатель 10-летней ОВ для пациентов без редукции доз составил 80% ($\pm 11\%$); для пациентов с редукцией доз – 88% ($\pm 5\%$) [15].

В нашей когорте 8 пациентов стандартной группы риска (MOR0) получили поддерживающую терапию с редукцией доз химиопрепаратов: 7 блоков – 1 пациент; 6 блоков – 2 пациента; 5 пациентам, получившим 8 блоков поддержки, проводили редукцию доз винкристина и ломустина. Таким образом, существует достаточно оснований для безопасной редукции доз химиопрепаратов в блоках поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты WNT МБ характеризуются благоприятным прогнозом. Возможность снижения интенсивности терапии у этих пациентов указывает на необходимость надежного определения подгрупп МБ. Основной метод диагностики WNT подгруппы в России – анализ экспрессии генов методом *Nanostring*. В качестве вспомогательных методик возможно определение мутации в гене *CTNNB1* и моносомии 6 хромосомы. При молекулярно-генетическом подтверждении диагноза WNT МБ можно рассматривать редукцию объема лучевой терапии (буст на ложе удаленной опухоли) и химиотерапию (отказ от винкристина на фоне лучевой терапии и сокращение количества циклов поддерживающей терапии до 6) для группы WNT МБ, что позволит снизить риск развития осложнений.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
Ektova A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5461-7442>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Merishavyan A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5310-5928>
Storozhenko I.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6296-4305>
Salnikova E.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Borodina I.D. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6805-7797>
Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Strumila N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4164-004X>
Zaichikov A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
Kubirov M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-2175>
Druy A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
Novichkova G.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

1. Ramaswamy V., Remke M., Adamski J., Bartels U., Tabori U., Wang X., et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: Who are the true high-risk patients? *Neuro-oncol* 2016; 18: 291–7.
2. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 821–31.
3. Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: An international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, group 3, and group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123: 473–84.
4. Друй А., Ясько Л., Коновалов Д., Эктова А., Валиахметова Э., Ольшанская Ю.В. и др. Определение молекулярно-генетических подгрупп медуллобластомы на основании анализа уровня экспрессии генов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2017; 16 (4): 85–9.
5. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in nonmetastatic medulloblastoma: Results from the multicenter HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget* 2015; 6: 38827–39.
6. Pietsch T., Schmidt R., Remke M., Korshunov A., Hovestadt V., Jones D.T., et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol* 2014; 128: 137–49.
7. Northcott P.A., Jones D.T., Kool M., Robinson G.W., Gilbertson R.J., Cho Y.J., et al. Medulloblastomics: The end of the beginning. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 818–34.
8. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E., Papadopoulos N., Jen J., Powell S.M., et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 839–47.
9. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018 Jun; 19 (6): 785–98.
10. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2927–35.
11. Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.J., et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013 Nov; 14 (12): 1200–7. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70449-2. Epub 2013 Oct 17.
12. Sabel M., Fleischack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT SIOP. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 514–24.
13. von Bueren A.O., Kortmann R.D., von Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Müller K. Treatment of Children and Adolescents With Metastatic Medulloblastoma and Prognostic Relevance of Clinical and Biologic Parameters. *J Clin Oncol* 2016 Dec; 34 (34): 4151–60.
14. Manolagas SC. WNT signaling and osteoporosis. *Maturitas* 2014; 78 (3): 233–7.
15. Von Hoff K., Hinkes B., Gerber N.U., Deinlein F., Mittler U., Urban C., et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomized multicenter trial HIT91. *Eur J Cancer* 2009; 1209–17.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

Интенсификация индукционной терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹, А.В. Думачева¹, М.В. Телешова¹, Д.В. Шевцов²,
Т.В. Сергеева¹, А.М. Сулейманова², Р.А. Моисеенко¹, Ю.Н. Ликарь¹,
Кайлаш¹, С.Р. Варфоломеева²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Нейробластома (НБ) группы высокого риска, несмотря на мультимодальный подход к терапии (химиотерапия, хирургическое лечение, лучевая терапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток и др.), характеризуется неудовлетворительными результатами лечения и низкими показателями долгосрочной выживаемости. Один из прогностических факторов в данной когорте пациентов – ответ на индукционную терапию. В статье представлен опыт интенсификации индукционной терапии у 12 пациентов с НБ группы высокого риска с плохим ответом на индукционную терапию (смешанный ответ и стабилизация), получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, а также оценки ее влияния на прогноз заболевания. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Пациенты получали дополнительно два курса химиотерапии с включением ингибитора топоизомеразы I типа – топотекана. Данный режим интенсификации терапии продемонстрировал, что его применение выполнимо; ни в одном случае не было отмечено летального исхода, обусловленного токсичностью терапии. Основной профиль токсичности 3–4 степени – гематологическая. Улучшение ответа было достигнуто у 5 (41,6%) больных. Однако отдаленные результаты терапии оставались неудовлетворительными: 3-летняя бессобытийная выживаемость составила 16,7% (95% ДИ 0,0–37,8); 3-летняя общая выживаемость – 50,0% (95% ДИ 21,7–78,3). Таким образом, интенсификация терапии у пациентов с НБ группы высокого риска и плохим ответом на стандартную индукционную терапию не улучшила результаты лечения.

Ключевые слова: нейробластома, дети, группа высокого риска, индукционная терапия, топотекан

Шаманская Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 19–28.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

Therapy intensification in high-risk neuroblastoma patients with poor response to standard induction: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology

T.V. Shamanskaya¹, D.Y. Kachanov¹, A.V. Dumacheva¹, M.V. Teleshova¹, D.V. Shevtsov², T.V. Sergeeva²,
A.M. Suleimanova², R.A. Moiseenko¹, Y.N. Likar¹, Kailash¹, S.R. Varfolomeeva²

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow
² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

High-risk neuroblastoma (NB) is characterized by unsatisfactory treatment results and low probability of long-term survival despite the multimodal therapeutic approach (chemotherapy, surgical treatment, radiation therapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, etc.). One of the prognostic factors in this cohort of patients is the response to induction therapy. The article presents the experience of the intensification of induction therapy in 12 patients with high-risk NB with a poor response (mixed response, stable disease) to standard induction therapy who received treatment at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, assessing its impact on the prognosis of the disease. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Patients received an additional two courses of chemotherapy with the inclusion of a type I topoisomerase inhibitor topotecan (TCE – topotecan, cyclophosphamide, etoposide). This regimen of intensification of therapy has demonstrated its feasibility. The main grade 3–4 toxicity was hematologic. An improvement in response was achieved in 5/12 (41.6%) patients. However, long-term results of therapy remained unsatisfactory. The 3-year EFS was 16.7% (95% CI 0.0–37.8), the 3-year OS was 50.0% (95% CI 21.7–78.3). Thus, the intensification of therapy in patients with high-risk NB with a poor response to standard induction therapy did not improve treatment outcomes.

Key words: neuroblastoma, children, high-risk group, induction therapy, topotecan

Shamanskaya T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 19–28.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-19-28

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 28.08.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 28.08.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Tatyana V. Shamanskaya, MD, PhD, Scientific Secretary, Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Нейробластома (НБ) – наиболее частая экстракраниальная солидная опухоль детского возраста; в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) у детей НБ составляет 8% [1]. Результаты лечения НБ группы высокого риска, несмотря на мультимодальный подход к терапии, включающий курсы интенсивной химиотерапии (ХТ), высокодозную ХТ и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), терапию ^{131}I -метайодбензилгуанидином (^{131}I -МЙБГ-терапию) и другие опции, остаются крайне неудовлетворительными [2, 3]. Прогностически важны возраст пациента на момент постановки диагноза, наличие неблагоприятных цитогенетических маркеров (например, статус гена *MYCN*) и другие факторы [4–8]. Ответ на индукционную терапию, характеризующий *in vivo* чувствительность опухоли к противоопухолевым препаратам, влияет также на долгосрочную выживаемость [9–13]. Вопрос об интенсификации лечения при плохом ответе на индукционную терапию в настоящее время изучается и требует дальнейшего обсуждения с оценкой отдаленного прогноза в данной группе пациентов [14].

В представленной работе проведен анализ клинических данных, ответа со стороны опухоли, профиля токсичности и выживаемости у пациентов с НБ группы высокого риска с плохим ответом на стандартную индукционную терапию, получивших дополнительные курсы ХТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. В исследование были включены 12 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) в период с 01.01.2012 по 31.12.2017 (72 мес.), у которых после проведения индукционной терапии по модифицированному протоколу NB 2004 был отмечен смешанный ответ или стабилизация согласно международным критериям оценки ответа на терапию при НБ [15]. Пациентов с констатированной прогрессией основного заболевания на этапе проведения или после окончания индукционной терапии в данное исследование не включали.

Проведена оценка демографической и клинической информации о пациентах на момент постановки диагноза, включая пол, возраст, анатомическую локализацию первичной опухоли, молекулярно-генетический профиль опухоли, оценку характера метастатического распространения процесса.

Первичная диагностика, проведенная на момент постановки диагноза, включала лабораторные и визуализационные методы исследования: определение уровня онкомаркеров (нейронспецифическая энолаза – НСЕ, ферритин, лактатдегидрогеназа – ЛДГ), рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, компьютерную томографию (КТ) органов грудной, брюшной полостей и малого таза с контрастным усилением, сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченным ^{123}I (^{123}I -МЙБГ); морфологическое исследование костного мозга (пункции выполняли из 4 точек; для детей старше 12 мес. дополнительно проводили трепанобиопсию из 2 точек).

Важным диагностическим методом, используемым для оценки первичного распространения опухоли и оценки ответа на проведенную терапию, была сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ. Перед ее выполнением требуется стандартная подготовка пациента: блокада щитовидной железы препаратами йода и отмена определенных лекарственных препаратов (более подробно правила подготовки описаны в Российском журнале детской гематологии и онкологии [16] и на сайте Европейского общества ядерной медицины [17]). Все пациенты, которым проводили исследование с использованием анестезиологического пособия, дополнительно соблюдали рекомендации врача-анестезиолога, включая голод за 6 ч до начала исследования.

Сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ выполняли на двухдетекторной гамма-камере *Discovery 670* ОФЭКТ/КТ (GE Healthcare, США) с использованием стандартных протоколов [18]. Исследование вели в режимах всего тела в передней и задней проекциях и головы в боковых проекциях приблизительно через 24 ч после внутривенного введения ^{123}I -МЙБГ через центральный или периферический катетер. После просмотра планарных изображений врач-радиолог принимал решение о необходимости выполнения протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ). Реконструкцию и анализ полученных планарных и совмещенных ОФЭКТ/КТ изображений, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ проводили на рабочих станциях *Xeleris* (GE Healthcare, США) и *HERMES Medical Imaging suite* (Hermes Medical Solutions, Стокгольм, Швеция).

Дополнительно проводили полуколичественную оценку очагов накопления ^{123}I -МЙБГ. При анализе полученных планарных сцинтиграмм выполняли не только визуальную/качественную, но и полуколичественную оценку патологических очагов накопления ^{123}I -МЙБГ. Используются две методики полуколичественной оценки, предложенные COG (*Children's Oncology Group*) и SIOPEN (*The International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma*)

[19]. В нашей работе мы применили полуколичественный метод оценки *Curie score*, предложенный COG [19], который отражает распространенность процесса и основан на подсчете количества баллов. Согласно этой методике тело пациента разделяют на 9 сегментов, а 10-й сегмент – это первичное образование. В зависимости от интенсивности/степени поражения исследуемого сегмента выставляют баллы – от 1 до 3 (максимальное количество баллов – 30).

Диагноз НБ устанавливали на основании международных критериев его постановки [15]:

- гистологическое исследование ткани опухоли (с выполнением иммуногистохимического исследования или без него);
- выявление клеток НБ в костном мозге, полученном при костномозговых пункциях и/или трепанобиопсии, и повышение уровня катехоламинов и их метаболитов в моче и сыворотке крови.

Гистологический диагноз устанавливали в соответствии с критериями Международной гистологической классификации НБ (*International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC*) [20].

Проводили анализ молекулярно-генетических маркеров: статус гена *MYCN*, абберации *1p*. Для анализа статуса гена *MYCN* применяли методы флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) и полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статус локуса *1p* оценивался методом FISH. Оценка молекулярно-генетических маркеров проводили на ткани первичной опухоли или цитологических препаратах костного мозга (при доказанном морфологически поражении).

При оценке характера метастатического распространения опухоли выделяли следующие зоны поражения: костный мозг, кости, отдаленные лимфатические узлы, печень, кожа, центральная нервная система, орбита, легкие и плевра, другие локализации. Стадирование проводили в рамках Международной системы оценки распространенности процесса при НБ (*International Neuroblastoma Staging System – INSS*) [15].

Стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись согласно критериям модифицированного протокола NB-2004, разработанного Немецкой группой по лечению НБ [21]. Пациенты, стратифицированные в группу высокого риска, получали стандартную индукционную терапию, включая альтернирующие курсы ХТ по схеме N5 (винкристин, цисплатин, этопозид) и N6 (винкристин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин). Детям первых 6 мес. жизни изначально проводили курсы N4 (винкристин, циклофосфамид, доксорубин). Ответ на терапию оценивали согласно международным

критериям оценки ответа у пациентов с НБ [15]. В рамках данных критериев выделены следующие варианты ответа: полный ответ (ПО), очень хороший частичный ответ (ОХЧО), частичный ответ (ЧО), смешанный ответ, стабилизация и прогрессирование (таблица 1).

Следует отметить, что скintiграфия с ^{123}I -МИБГ не включена в критерии оценки ответа у пациентов с НБ по версии 1993 года. Тем не менее с учетом целей настоящей работы полуколичественная методика оценки результатов скintiграфии с ^{123}I -МИБГ *Curie score* была инкорпорирована в критерии оценки ответа, что позволило объективнее оценивать динамику со стороны метастатических очагов. При этом количество баллов при скintiграфии с ^{123}I -МИБГ после этапа индукционной терапии делили на количество баллов при инициальном исследовании. Если данное соотношение было равно 0,

Таблица 1

Критерии оценки ответа на терапию у пациентов с нейробластомой [15]

Table 1

Response criteria of neuroblastoma patients [15]

Ответ Response	Первичная опухоль Primary tumor	Метастатические очаги Metastatic site
ПО CR (Complete Response)	Нет опухоли No tumor	Метастазы отсутствуют, нормальный уровень катехоламинов No tumor; catecholamines normal
ОХЧО VGPR (Very Good Partial Response)	Уменьшение на 90–99% Decreased by 90–99%	Метастазы отсутствуют, нормальный уровень катехоламинов, возможны остаточные изменения при скintiграфии с технецием No tumor; catecholamines normal; residual 99Tc bone changes allowed
ЧО PR (Partial Response)	Уменьшение > 50% Decreased by > 50%	Уменьшение всех доступных измерению очагов > 50%. Кости и КМ: число позитивных очагов уменьшилось > 50%; не более 1 точки КМ с опухолевыми клетками (если это представляет собой уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза) All measurable sites decreased by > 50%. Bones and bone marrow: number of positive bone sites decreased by > 50%; no more than 1 positive bone marrow site allowed
Смешанный ответ MR (Mixed Response)		Отсутствие новых опухолевых очагов; уменьшение > 50% любых доступных измерению очагов (первичная опухоль или метастазы) при уменьшении других очагов < 50%; увеличение любого из существовавших очагов < 25% No new lesions; > 50% reduction of any measurable lesion (primary or metastases) with < 50% reduction in any other; < 25% increase in any existing lesion
Стабилизация NR (No Response)		Отсутствие новых очагов; уменьшение очагов < 50%, но увеличение любого из существовавших очагов < 25% No new lesions; < 50% reduction but < 25% increase in any existing lesion
Прогрессирование PD (Progressive Disease)		Появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага > 25%; ранее не пораженный КМ содержит опухолевые клетки Any new lesion; increase of any measurable lesion by > 25%; previous negative marrow positive for tumor

то ответ оценивали как ПО; при 0,1–0,5 – как ЧО; при 0,6–1,0 – как стабилизацию; появление любых новых очагов трактовали как прогрессирование заболевания [22].

Для пациентов с плохим ответом на индукционную терапию (смешанный ответ, стабилизация) дополнительно проводили два курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме N8 (TCE) [21, 23]; ответ после проведения данных курсов оценивали согласно международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ и данным сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ [15, 22] (таблица 1).

Схема курса N8:

- топотекан – 1,0 мг/м², внутривенно 24-часовой инфузией; дни 1–7;
- циклофосфамид – 100 мг/м², внутривенно 1-часовой инфузией, дни 1–7;
- этопозид – 100 мг/м², внутривенно 1-часовой инфузией, дни 8–10;

Сопроводительная терапия:

- инфузионная терапия – 2000 мл/м²; дни 1–10;
- уромитексан – 20 мг/м², 3 раза, внутривенно струйно или *per os* в 0; 4 и 8 ч от начала введения циклофосфамида; дни 1–7;
- антиэметики.

Критериями начала курса считали:

- количество лейкоцитов > 2 тыс./мкл; лимфоциты > 1 тыс./мкл; тромбоциты > 500 тыс./мкл;
- отсутствие очагов инфекции;
- отсутствие почечной токсичности;
- печеночная токсичность < 2-й степени.

Начало второго курса N8 планировали через 21–28 дней от начала предыдущего курса ХТ. После каждого дополнительного курса ХТ проводили оценку токсичности согласно Международным критериям оценки токсичности (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [24].

Оценку 3-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БВ) выживаемости выполняли с помощью метода Каплан–Майера. Под событием понимали прогрессию, рецидив, смерть, развитие второй злокачественной опухоли.

На момент проведения настоящего исследования все авторы публикации были сотрудниками НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование было включено 12 пациентов с НБ группы высокого риска с ответом на индукционную терапию, расцененным как смешанный ответ или стабилизация (таблица 2). Пациентов с прогрессией на фоне проведения или после окончания

Таблица 2

Общая характеристика пациентов с нейробластомой группы высокого риска, имевших плохой ответ (смешанный ответ и стабилизация) на стандартную индукционную терапию

Table 2

Characteristics of NB patients with poor response (mixed response and stable disease) after standard induction chemotherapy

Признак Criteria	n = 12	%
Соотношение по полу (м:д) Male:female ratio	1:1	
Возраст на момент постановки диагноза НБ, медиана (разброс) Age at the time of NB diagnosis (months), median (range)	41 мес. (8,9–169,6 мес.)	
Локализация первичной опухоли Topography of the primary tumor		
Надпочечник/Adrenal gland	6	50
Забрюшинно внеоргано/Retroperitoneal space	3	25
Заднее средостение/Posterior mediastinum	2	16,7
Более одной локализации/More than one primary	1	8,3
Статус гена MYCN/MYCN status		
Амплификация/Amplification	4	33,3
Ген/Gain	1	8,3
Отсутствие амплификации/Normal	7	58,4
Число зон метастатического поражения (инициально) Number of metastatic sites (at diagnosis)		
1	0	0
2	3	25
3	7	58,3
4	2	16,7
> 4	0	0
Ответ после 6 курсов индукционной терапии Response after 6 courses of induction chemotherapy		
Смешанный ответ/Mixed response	10	83,3
Стабилизация/Stable disease	2	16,7
Curie score до начала терапии, медиана (разброс), n = 7 Curie Score at diagnosis, median (range), n = 7	20 баллов (7–26)	

индукционной терапии исключали из исследования. Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Медиана возраста на момент первичной постановки диагноза – 41,6 мес. (от 8,9 до 169,6 мес.).

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась в области надпочечников – у 6 (50%) пациентов. Амплификацию гена MYCN выявили у 4 (33,3%) больных. У большинства пациентов – 7 (58,3%) – по результатам инициального обследования выявили три зоны метастатического распространения опухоли. В дебюте заболевания у всех пациентов было отмечено поражение костей скелета и костного мозга. На момент постановки диагноза Curie score оценивали у 7 (58,3%) из 12 пациентов; медиана баллов – 20 (от 7 до 26 баллов).

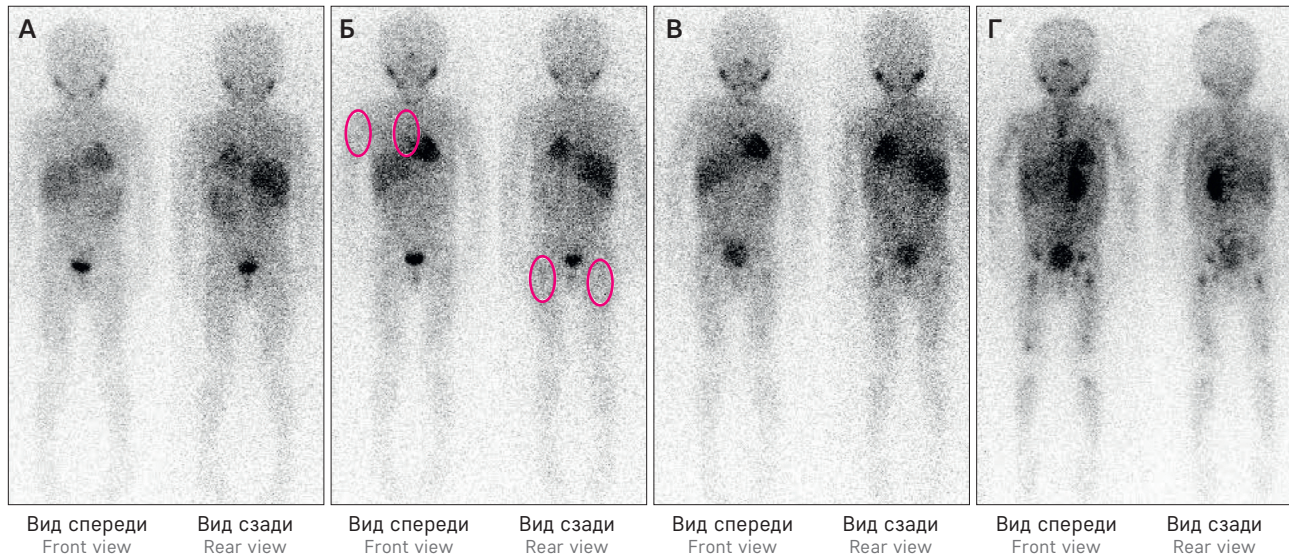
В 10 (83,3%) из 12 случаев констатирован смешанный ответ после 6 курсов индукционной терапии;

Рисунок 1

Полуколичественный метод оценки *Curie score* по анализу планарных сцинтиграмм при сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ у ребенка с НБ 4-й стадии: **А** – после проведения интенсификации индукции; **Б** – после 6-го блока терапии индукции (остаточные очаги патологического накопления выделены красными кругами); *Curie score* = 4 балла; **В** – после 4-го блока терапии индукции; *Curie score* = 6 баллов; **Г** – инициальное исследование; *Curie score* = 20 баллов

Figure 1

^{123}I -MIBG semi-quantitative assessment of planar images using Curie scoring in a child with stage 4 NB: **A** – after intensified induction (N8 courses); **Б** – after 6 courses of induction chemotherapy, residual foci of pathological uptake are highlighted in white circles, Curie score = 4; **В** – after 4 courses of induction chemotherapy, Curie score = 6; **Г** – at diagnosis, Curie score = 20



у 2 (16,7%) пациентов – стабилизация. Полуколичественная оценка метастатического распространения опухоли при проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ выполнена у 10 (83,3%) больных; медиана баллов – 8 (от 4 до 23 баллов). Клинический пример оценки метастатического распространения и оценки ответа на дополнительные курсы представлен на *рисунке 1*. Суммарно 12 (100%) пациентам проведено 24 курса N8; 9 курсов были выполнены с редукцией доз

химиопрепаратов (этопозид), в том числе 7 курсов – из-за выраженной миелотоксичности; 2 курса – из-за почечной токсичности, развившейся после проведения индукционной терапии. Основной профиль 3–4-й степени токсичности курсов N8 – гематологическая – был констатирован у всех пациентов. На фоне индуцированной аплазии кроветворения отмечали развитие инфекционных эпизодов, требовавшее назначения системной антибактериальной терапии, однако ни в одном случае не было смертельных исходов из-за токсичности проведенной ХТ (*таблица 3*).

После завершения двух дополнительных курсов по схеме N8 провели дополнительную оценку ответа на терапию: в 1 (8,3%) случае констатирован ПО; в 1 (8,3%) – ОХЧО; в 3 (25%) – ЧО; в 4 (33,4%) – СО; в 2 (16,7%) случаях – стабилизация и у 1 (8,3%) больного – прогрессирование. Таким образом, улучшение ответа было достигнуто только у 5 (41,6%) из 12 пациентов. Медиана баллов по *Curie score* после двух курсов N8 ($n = 9$) – 6 (от 0 до 23 баллов).

В дальнейшем 11 (91,7%) пациентам выполнили ауто-ТГСК: 2 – режим кондиционирования по схеме СЕМ (циклофосфамид, этопозид, мелфалан); 9 – по схеме Трео/Mel (треосульфат и мелфалан). Один пациент с прогрессией заболевания был переведен на третью линию терапии. Медиана наблюдения за пациентами – 23,08 мес. (от 8,3 до 50,4 мес.); 3-летняя БСВ – 16,7% (95% ДИ 0,0–37,8); 3-летняя ОВ – 50,0% (95% ДИ 21,7–78,3) (*рисунок 2*).

Таблица 3

Токсичность 3–4-й степени курсов N8

Table 3

Grade 3–4 toxicity of N8 courses

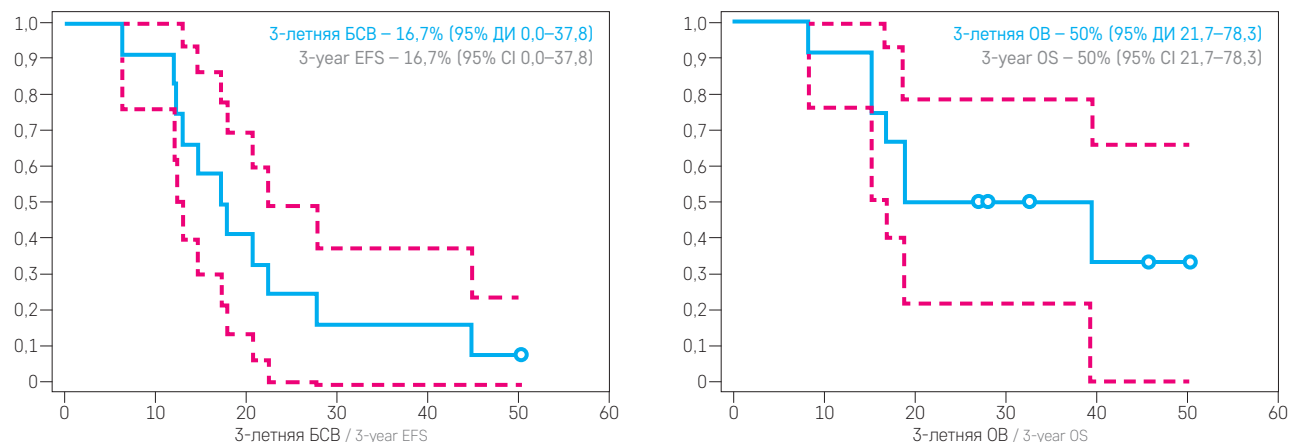
Признак Criteria	После 1-го курса N8 After 1st N8 course	После 2-го курса N8 After 2nd N8 course
Гематологическая токсичность Hematologic toxicity		
Анемия Anemia	12 (100%)	10 (83,3%)
Лейкопения Leukopenia	12 (100%)	12 (100%)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	12 (100%)	11 (91,7%)
Негематологическая токсичность Non-hematologic toxicity		
Рвота Vomiting	0 (0,0%)	0 (0%)
Мукозит Mucositis	0 (0,0%)	0 (0%)
Диарея Diarrhea	3 (25,0%)	0 (0%)

Рисунок 2

3-летняя бессобытийная и общая выживаемость у пациентов с нейробластомой группы высокого риска со смешанным ответом и стабилизацией после этапа завершения индукционной терапии и проведения дополнительно двух курсов по схеме N8

Figure 2

3-year EFS and OS of high-risk neuroblastoma patients with mixed response and stable disease after induction chemotherapy and two additional courses of N8

**ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Нейробластома – опухоль с дивергентным характером поведения, варьирующим от спонтанной регрессии до бурной прогрессии, несмотря на интенсивную ХТ [25]. В основе этих процессов лежат биологические и молекулярно-генетические характеристики опухоли. Знание особенностей поведения НБ легло в основу стратификации на группы риска и выработки алгоритма ведения для каждой подгруппы [25, 26]. Пациенты с метастатической НБ или с локализованными формами заболевания при наличии амплификации гена *MYCN* относятся к группе высокого риска и требуют проведения интенсивной многокомпонентной терапии (ХТ, лучевая терапия, хирургическое лечение, ауто-ТГСК и др.). Терапевтический план включает три основные фазы: индукционная терапия, этап консолидации и постконсолидирующая терапия. Основная задача начального (индукционного) этапа – уменьшение опухолевой нагрузки: санация метастатических очагов и нивелирование или значительное уменьшение размеров первичной опухоли. На данном этапе проводят чередующиеся курсы ХТ.

В начале 1990-х годов группа ученых из американского госпиталя *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) под руководством *N.K. Cheung* опубликовала работу, в которой было показано, что ХТ с включением пяти наиболее часто используемых препаратов – цисплатина, доксорубицина, циклофосфамида, винкристина и тенипозиды, применяемых в течение 21 недели, приводит к достижению хорошего ответа у пациентов с метастатической НБ. Таким образом, был сделан вывод о том, что дозоинтенсивные режимы ХТ, проводимые в течение относительно короткого времени, могут улучшить

ответ у пациентов с метастатической формой НБ [27]. Оставался открытым вопрос о количестве курсов и длительности индукционной терапии. В 2004 году исследователи из того же госпиталя опубликовали работу, целью которой был ответ на вопрос: останется ли таким же хорошим ответ у пациентов с метастатической НБ при попытке снижения токсичности и количества индукционных курсов ХТ. В этом исследовании продемонстрировано, что пяти альтернирующих циклов индукционной терапии (циклофосфамид/доксорубицин/винкристин и цисплатин/этопозид) совместно с хирургическим вмешательством было достаточно для достижения ПО и ОХЧО у 80% пациентов с НБ группы высокого риска [28].

Другим важным вопросом оставался временной интервал между курсами ХТ. Оказывают ли положительное влияние на долгосрочную выживаемость курсы ХТ, проводимые через более короткие интервалы времени (10 дней) по сравнению со стандартным 21-дневным интервалом? Влияние временного интервала между курсами индукционной терапии на долгосрочный прогноз оценивали в своей работе европейские исследователи [29]. *A.D. Pearson* и соавт. сравнивали два режима индукции COJEC с коротким 10-дневным интервалом между курсами и стандартным режимом индукции, включающим чередующиеся через 21-дневный интервал курсы OPEC и OJEC. Несмотря на то что статистически значимых различий в показателях ОБ и БСВ получено не было, 3-летняя БСВ свидетельствовала в пользу более короткого и дозоинтенсивного режима индукции COJEC (при выполнении короткого режима индукции БСВ – 31%; при стандартном режиме – 24%; $p = 0,3$). Данные преимущества сохранялись при оценке 5- и 10-летней БСВ. После короткого режима индукции пациенты быстрее переходили к этапу консолидации

(миелоаблативная высокодозная ХТ) для закрепления достигнутого хорошего ответа на предшествующее лечение [29].

В современной международной практике отдельные научные группы используют разные схемы индукционной ХТ НБ группы высокого риска. На территории РФ наиболее распространен модифицированный протокол Немецкого общества детских гематологов/онкологов (GPOH) NB-2004. В рамках данного протокола используют 6 курсов ХТ (курсы N5/N6) с интервалом в 21 день [21]. Отличительная особенность протокола европейской группы по лечению нейробластомы (SIOPEN) – относительно короткий по времени выполнения и интенсивный режим индукционной терапии (*Rapid COJEC*) с включением основных химиопрепаратов, использующихся для лечения НБ (винкристин, карбоплатин, этопозид, циклофосфамид): курсы ПХТ проводят через короткие, 10-дневные интервалы с исключением из терапии первой линии антрациклинов (доксорубин) [30]. Данный режим основан на результатах процитированного выше исследования *A.D. Pearson* и соавт. [29]. Важно отметить, что к основному набору химиопрепаратов для лечения НБ группы высокого риска Детская онкологическая группа (COG) добавила в режим индукции ингибитор топоизомеразы I типа топотекан [31].

Таким образом, используемые цитостатические препараты и схемы введения в режимах индукционной терапии при НБ группы высокого риска у различных научных групп схожи, но не идентичны. Доклад *J. Park*, представленный в 2018 году на конгрессе Международного общества детских онкологов (SIOP), прошедшем в Киото (Япония), показал, что современные схемы индукционной ХТ позволяют добиться ПО, ОХЧО и ЧО у 76–87% пациентов, и в целом результаты терапии различных научных групп сопоставимы [11, 32–34]. Однако сравнительные результаты исследований различных индукционных циклов с оценкой их преимуществ и профиля токсичности не опубликованы.

Интересное сообщение представила *R. Ladenstein* на конгрессе Американского общества клинических онкологов (ASCO) в 2018 году: в нем описаны результаты сравнения двух режимов индукционной ХТ – короткого (*Rapid COJEC*) Европейской группы SIOPEN и индукционного режима COG – N5-MSKCC. Предварительные данные не показали различий в 2-летней БСВ (53 и 51% соответственно). При этом отмечен более благоприятный профиль токсичности при использовании режима *Rapid COJEC*, что позволило рассматривать данную комбинацию цитостатиков в качестве «золотого стандарта» индукционной терапии в исследованиях SIOPEN [35]. Дизайн следующего рандомизированного исследования группы SIOPEN будет включать сравнительный анализ эффективности и

безопасности двух режим индукции – *Rapid COJEC* и N5/N6. Результаты предстоящего исследования позволят ответить на вопрос о роли двух принципиально различных режимов – пролонгированной индукционной ХТ Немецкой группы по изучению НБ и короткого дозоинтенсивного режима *Rapid COJEC*.

На сегодняшний день группа высокого риска не рассматривается как гомогенная с точки зрения отдаленных результатов лечения. Предпринимаются попытки выявления прогностических факторов, которые позволили бы выделить подгруппы больных с менее благоприятным прогнозом заболевания, требующие раннего внедрения альтернативных схем лечения. Выделяют несколько прогностических факторов: возраст пациента, стадия заболевания, наличие амплификации гена *MYCN* [4, 5, 11, 13]. Кроме того, прогностически значим ответ после проведения индукционной терапии [9–13]. *J. Cai* и соавт. показали, что статистически значимо худший прогноз имела группа пациентов после индукционной терапии с ответом хуже, чем ОХЧО. Для пациентов с ОХЧО и ответом хуже, чем ОХЧО, 5-летняя БСВ составила 28,6 и 7,4% соответственно ($p = 0,004$) [13]. Эти данные подтверждены различными научными группами, в том числе GPOH [11].

Результаты терапии пациентов группы высокого риска, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по модифицированному протоколу немецкой группы NB 2004, опубликованные в диссертационной работе *Д.Ю. Качанова*, показали, что ПО, ОХЧО и ЧО удалось достичь у 82,9% пациентов. Ответ на терапию при изучении данной когорты больных имел прогностическое значение [36].

Однако, несмотря на использование современных подходов к индукционной терапии, около 15–25% пациентов имеют неудовлетворительные результаты лечения в виде отсутствия или недостаточной санации метастатических очагов, что трактуется как рефрактерное течение заболевания и в ряде протоколов рассматривается как противопоказание к переходу к следующему этапу терапии (консолидации).

Параллельно с обсуждением роли ответа на индукционную терапию в долгосрочной выживаемости при НБ идет обсуждение схем терапии, которые потенциально могут быть использованы при плохом ответе перед этапом консолидации. Одним из таких подходов может быть использование схем терапии, основанных на комбинации различных ранее не применявшихся химиопрепаратов, в частности топотекана [37, 38].

Топотекан, аналог камптотецина, является ингибитором топоизомеразы I. В доклинических испытаниях он показал свою противоопухолевую активность при различных ЗНО. С 1992 года проводятся исследования I фазы применения топотекана

при рефрактерных и рецидивирующих формах ЗНО у детей и взрослых, в том числе при НБ. Данные исследования показали противоопухолевый эффект, без-опасно переносимые дозы и удовлетворительный профиль токсичности топотекана [39].

Исследование II фазы применения 5-дневной инфузии топотекана в течение двух последовательных недель под контролем концентрации препарата в сыворотке крови продемонстрировало эффективность у 30 пациентов с НБ группы высокого риска (один пациент достиг ПО; 17 – ЧО), уменьшение размеров первичной опухоли и преимущественно гематологическую токсичность [40], что доказало активность топотекана при НБ и определило потенциальную возможность включения этого препарата в схемы терапии.

В основу своей работы мы положили исследование SIOPEX европейской группы по лечению НБ, посвященное изучению роли дополнительных курсов терапии с включением топотекана у пациентов с плохим ответом на стандартные индукционные курсы, который не позволял больным данной группы перейти к этапу высокодозной ХТ и ауто-ТГСК. В данной работе топотекан вводили в дозе 1,5 мг/м²/сут, в течение 5 дней, в комбинации с доксорубицином и винкристином (схема TVD). Описанный подход помог улучшить ответ у части пациентов (6,4% больных достигли ПО), что позволило им перейти к этапу высокодозной ХТ. Однако влияние описанного подхода на долгосрочную выживаемость требует дальнейшего изучения [14].

В своей работе мы решили использовать схемы терапии, основанные на длительной инфузии топотекана в сочетании с циклофосфамидом и этопозидом (курсы N8), учитывая, что в рамках индукционной терапии протокола NB-2004 пациенты получали курсы с доксорубицином, в отличие от индукции SIOPEX – *Rapid COJEC* [21]. Эффективность и безопасность курсов N8 была подтверждена в исследованиях немецких авторов. Так, *T. Simon* в исследовании II фазы показал, что указанная комбинация химиопрепаратов приводила к достижению ПО и ЧО у 61% (19 из 31) пациентов с рецидивами НБ и у 72% (8 из 11) ранее не леченных больных [23]. Основным видом токсичности была гематологическая токсичность в виде лейкопении 3–4-й степени (97% курсов), тромбоцитопении (92%), нейтропенической лихорадки (52%) и мукозита (10%). Важным наблюдением было отсутствие значимой органной токсичности, что представляется особенно важным при назначении данной терапии предлеченным пациентам.

Проведенная нами работа показала, что применение указанных курсов ХТ выполнимо. Ни в одном случае не было отмечено летального исхода, обусловленного токсичностью терапии. Основной профиль токсичности

3–4-й степени – гематологическая токсичность – требовал проведения антибактериальной терапии в случае развития фебрильной нейтропении, заместительной терапии препаратами крови и рутинного использования Г-КСФ. Улучшение ответа было достигнуто чуть менее чем у половины больных (41% случаев), что позволило в дальнейшем провести этап консолидации – высокодозную ХТ и ауто-ТГСК. Только у одного больного отмечено прогрессирование заболевания после дополнительных двух курсов N8.

Несмотря на улучшение ответа у части пациентов после интенсификации индукционной терапии и даже достижения ПО/ОХЧО у 2 больных, у большинства пациентов отмечено развитие неблагоприятных событий в виде прогрессирования основного заболевания. Отражением этого явились низкие показатели 3-летней БСВ – 16,7%. Подчеркнем, что 3-летняя ОВ в анализируемой нами когорте пациентов равна 50%, однако пациенты, продолжающие наблюдаться на момент написания этой статьи, получали противорецидивную ХТ, при этом отдаленный прогноз у них расценивался как неблагоприятный.

ВЫВОДЫ

Наши данные показали, что проведение дополнительных курсов ХТ с включением ингибиторов топоизомеразы I (топотекана) у пациентов с плохим ответом на индукционную терапию потенциально выполнимо и в ряде случаев может привести к улучшению ответа (уменьшению количества и даже санации метастатических очагов), но не приводит к улучшению долгосрочной выживаемости. Требуется разработка и внедрение критериев выделения неблагоприятной подгруппы пациентов («ультравысокого» риска) еще на этапе постановки диагноза и проведение у них альтернативных, более эффективных схем терапии, возможно, на основе комбинации с другими методами лечения (I¹³¹-МИБГ-терапия, анти-GD2-иммунотерапия в индукции).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Teleshova M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Shevtsov D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

Sergeeva T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>

Suleymanova A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Likar Y.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Kailash ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7427-4560>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

- Goodman M.T., Gurney J.G., Smith M.A., Olsham A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute, 1999; 65–72.
- Tolbert V.P., Matthay K.K. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 195–209.
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma *Lancet* 2007; 369: 2106–20.
- Wilson L.M., Draper G.J. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; 3 (5926): 301–7.
- Cotterill S.J., Pearson A.D., Pritchard J., Foot A.B., Roald B., Kohler J.A., Imeson J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982–1992. *Eur J Cancer* 2000; 36 (7): 901–8.
- Morgenstern D., London W.B., Stephens D., Volchenboum S., Simon T., Nakagawara A., et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: a study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur J Cancer* 2016; 65: 1–10.
- Morgenstern D.A., Pötschger U., Moreno L., Papadakis V., Owens C., Ash S., et al. Risk stratification of high-risk metastatic neuroblastoma: a report from the HR-NBL-1/SIOPEN study. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 27: e27363.
- Viprey V.F., Gregory W.M., Corrias M.V., Tchirkov A., Swerts K., Vicha A., et al. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1074–83.
- Yanik G.A., Parisi M.T., Shulkin B.L., Naranjo A., Kreissman S.G., London W.B., et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Nucl Med* 2013; 54: 541–8.
- Schmidt M., Simon T., Hero B., Schicha H., Berthold F. The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma > 1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer* 2008; 44 (11): 1552–8.
- Berthold F., Spix C., Kaatsch P., Lampert F. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979–2015. *Paediatr Drugs* 2017; 19 (6): 577–9.
- Ladenstein R., Philip T., Lasset C., Hartmann O., Garaventa A., Pinkerton R., et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 953–65.
- Cai J., Pan C., Tang Y., Chen J., Zhou M., Li B., et al. Multivariate analysis of risk factors for patients with stage 4 neuroblastoma who were older than 18 months at diagnosis: a report from a single institute in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol* 2017; 143 (7): 1327–33.
- Amoroso L., Erminio G., Makin G., Pearson A.D.J., Brock P., Valteau-Couanet D., et al. Topotecan-Vincristine-Doxorubicin in Stage 4 High-Risk Neuroblastoma Patients Failing to Achieve a Complete Metastatic Response to Rapid COJEC: A SIOPEN Study. *Cancer Res Treat* 2018; 50 (1): 148–55.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77.
- Ликарь Ю.Н., Шаманская Т.В. «Вопрос – ответ: мнение эксперта». Какие особые правила подготовки пациентов к сцинтиграфии с метайод-бензилгуанидином существуют на сегодня? Что важно помнить? Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; №1; 25–6.
- https://eanm.org/publications/guidelines/gl_paed_mibg.pdf. Access 01.10.2019
- Кайлаш, Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Ликарь Ю.Н. Показания для сцинтиграфии костей скелета с ^{99m}Tc-фосфатными комплексами после сцинтиграфии с ¹²³I-метайод-бензилгуанидином у пациентов с нейробластомой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (4): 27–34.
- Matthay K.K., Shulkin B., Ladenstein R., Michon J., Giammarile F., Lewington V., et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123)I-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer* 2010; 102 (9): 1319–26.
- Shimada H., Umehara S., Monobe Y., Hachitanda Y., Nakagawa A., Goto S., et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451–61.
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F (principal investigator) http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html [cited 2016 March 15].
- Yanik G.A., Villablanca J.G., Maris J.M., Weiss B., Groshen S., Marachelian A., et al. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine with intensive chemotherapy and autologous stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma. A new approaches to neuroblastoma therapy (NANT) phase II study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21 (4): 673–81.
- Simon T., Längler A., Harnischmacher U., Frühwald M.C., Jorch N., Claviez A., et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133 (9): 653–61.
- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/

- CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf. Access 01.10.2019.
25. Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am* 2010; 24 (1): 65–86.
 26. Shusterman S., George R.E. Neuroblastoma. In Book: *Oncology of Infancy and Childhood*. Orkin S.H., Fisher D.E., Look A.T. (eds). Saunders, 2009. P. 509–40.
 27. Cheung N.K., Heller G. Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (6): 1050–8.
 28. Kushner B.H., Kramer K., LaQuaglia M.P., Modak S., Yataghene K., Cheung N.K. Reduction from seven to five cycles of intensive induction chemotherapy in children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2004; 22 (24): 4888–92.
 29. Pearson A.D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Ellershaw C., Machin D. European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2008; 9 (3): 247–56.
 30. Ladenstein R., Valteau-Couanet D., Brock P., Yaniv I., Castel V., Laureys G., et al. Randomized Trial of prophylactic granulocyte colony-stimulating factor during rapid COJEC induction in pediatric patients with high-risk neuroblastoma: the European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (21): 3516–24.
 31. Park J.R., Scott J.R., Stewart C.F., London W.B., Naranjo A., Santana V.M., et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4351–7.
 32. Matthay K.K., Reynolds C.P., Seeger R.C., Shimada H., Adkins E.S., Haas-Kogan D., et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 2009; 27 (7): 1007–13.
 33. Zage P., Kletzel M., Murray K., Marcus R., Castleberry R., Zhang Y., et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (6): 747–53.
 34. Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Machin D., et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1135–40.
 35. Garaventa A., Poetschger U., Valteau-Couanet D., Castel V., Elliott M., Ash S., et al. The Randomised Induction for High-Risk Neuroblastoma Comparing COJEC and the N5-MSKCC Regimen: Early Results from the HR-NBL1.5/SIOPEN Trial; Proceedings of the Advances in Neuroblastoma Research Association (ANARA); San Francisco, CA, USA. 9–12 May 2018.
 36. Качанов Д.Ю. Результаты риск-адаптированной терапии нейробластомы у детей/Автореф. дисс. д-ра мед. наук. Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии. – М., 2017.
 37. Garaventa A., Luksch R., Biasotti S., Severi G., Pizzitola M.R., Viscardi E., et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* 2003; 98 (11): 2488–94.
 38. Amoroso L., Haupt R., Garaventa A., Ponzone M. Investigational drugs in phase II clinical trials for the treatment of neuroblastoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2017; 26 (11): 1281–93.
 39. Rowinsky E.K., Verweij J. Review of phase I clinical studies with topotecan. *Semin Oncol* 1997; 24 (6 Suppl 20): S20–3–S20–10.
 40. Santana V.M., Furman W.L., Billups C.A., Hoffer F., Davidoff A.M., Houghton P.J., Stewart C.F. Improved response in high-risk neuroblastoma with protracted topotecan administration using a pharmacokinetically guided dosing approach. *J Clin Oncol* 2005; 23 (18): 4039–47.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

Глиомы зрительного пути на фоне нейрофиброматоза I типа у детей

Э.Ф. Валиахметова¹, Н.А. Мазеркина¹, О.А. Медведева¹, Ю.Ю. Трунин¹,
Е.М. Тарасова², Л.А. Лазарева¹, Л.В. Шишкина¹, Н.К. Серова¹, С.К. Горелышев^{1,3}

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

² Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Нейрофиброматоз типа I (НФИ) – один из наиболее распространенных синдромов предрасположенности к опухолям головного мозга. У детей с НФИ наиболее часто возникают глиомы низкой степени злокачественности, которые могут локализоваться в различных областях головного мозга, однако большинство из них возникает в структурах зрительного пути: зрительных нервах, хиазме, трактах и зрительной лучистости, то есть являются глиомами зрительного пути (ГЗП). В данное ретроспективное исследование вошли дети с впервые выставленным диагнозом «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути» в возрасте от 0 до 18 лет с НФИ, проходившие обследование и/или лечение в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года. Всего из 264 пациентов у 42 (16%) были клинические проявления НФИ. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1. Медиана возраста – 4,25 года (от 4,5 мес. до 17 лет). В момент манифестации заболевания зрительные нарушения были самым частым клиническим проявлением опухоли. Хирургическое удаление выполнено у 18 пациентов; на основании клинико-рентгенологических данных диагноз «глиома зрительного пути» выставлен у 24, в том числе 9 пациентов находились на динамическом наблюдении; химиотерапия проведена у 11, лучевая терапия – у 3 пациентов; у одного пациента зарегистрирован спонтанный регресс опухоли. Продолженный рост опухоли наблюдался у 14 пациентов. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с НФИ составила $98 \pm 2\%$; бессобытийная 5-летняя выживаемость – $68 \pm 7\%$. Данное исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России.

Ключевые слова: глиомы зрительного пути, дети, нейрофиброматоз I типа

Валиахметова Э.Ф. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 29–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

Optic pathway gliomas associated with neurofibromatosis type I in children

E.F. Valiakhmetova¹, N.A. Mazerkina¹, O.A. Medvedeva¹, Y.Y. Trunin¹, E.M. Tarasova²,
L.A. Lasareva¹, L.V. Shiskina¹, N.K. Serova¹, S.K. Gorelyshev^{1,3}

¹ N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Neurofibromatosis type I (NFI) is one of the most common brain tumor predisposition syndromes. Children with NFI are prone to develop a low grade gliomas, which can be localized in various areas of the brain, however, most of them occur in the structures of the optic pathway: optic nerves, chiasm, tracts and optic radiations – that is, are optic pathway gliomas (OPG). This retrospective study included children with newly diagnosed low grade glioma of the optic pathway at the age from 0 to 18 years with NFI, who underwent medical examination and / or treatment at the Burdenko Neurosurgery Institute from January 1, 2003 till December 31, 2015. A total from 264 patients 42 (16%) had clinical manifestations of NFI. The ratio of boys and girls was 1:1. The median age was 4.25 years (range 4.5 months – 17 years). Visual disturbances were the most frequent clinical manifestation of the tumor. Surgical resection was performed in 18 patients. The remaining 24 patients OPG were diagnosed based on clinical and radiological findings: 9 patients were in observation group, 11 patients chemotherapy was carried out, three were given radiation therapy, and spontaneous regression of the tumor was recorded in 1 patient. Progression of the disease was observed in 14 patients in our cohort. The overall survival rate in patients with NFI was $98 \pm 2\%$ at 5 years. Event free survival rate was $68 \pm 7\%$ at 5 years. The study was approved by the Independent Ethics Committee of N.N. Burdenko National Medical Research Center of neurosurgery Ministry of healthcare of Russian Federation.

Key words: optic pathway gliomas, children, neurofibromatosis type I

Valiakhmetova E.F., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 29–38.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-29-38

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 02.09.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Валиахметова Эндже Фаварисовна,
врач – детский онколог, Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко.
Адрес: 125047, Москва,
4-я Тверская-Ямская ул., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 02.09.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Endge F. Valiakhmetova, MD,
pediatric oncologist, N.N. Burdenko
National Medical Research Center of
neurosurgery Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 125047, Moscow,
4th Tverskaya-Yamskaya st., 16
E-mail: andgeval@gmail.com

Глиома зрительного пути (ГЗП) – наиболее частая опухоль головного мозга, возникающая у пациентов с нейрофиброматозом I типа (НФИ). Наличие этой опухоли у пациента с НФИ впервые упоминается V. Michel в 1873 году [1]. С тех пор немало работ было посвящено различиям в патогенезе, клиническом течении, прогнозе, ответе на лечение ГЗП, ассоциированных с НФИ, по сравнению со спорадическими [2, 3], но точные причины этих различий неизвестны.

Нейрофиброматоз I типа – аутосомно-доминантное заболевание, возникающее с частотой 1:3500 новорожденных год, одинаково часто у мужчин и женщин [4]. Половина пациентов с НФИ имеют наследственный характер заболевания, у остальной части детей НФИ не связан сотягощенным наследственным анамнезом и предположительно является результатом *de novo* мутаций в гене-супрессоре опухолей *NF1*. У пациентов с НФИ встречаются как доброкачественные, так и злокачественные опухоли периферической и центральной нервных систем, в том числе опухоли из шванновских клеток (например, нейрофибромы) и опухоли из клеток глии (например, астроцитомы).

Нейрофиброматоз I типа связан с повышенным риском развития опухолей головного мозга, большинство из них – глиомы низкой степени злокачественности, гистологически – пилоидные астроцитомы (ПА), которые при НФИ могут локализоваться в любой области головного мозга, но чаще их обнаруживают в структурах зрительного пути и стволе головного мозга. Развитие ГЗП характерно для данного заболевания: у 15–20% детей с НФИ имеются ГЗП, но только у половины из них есть симптомы заболевания, включая зрительные нарушения и преждевременное половое развитие (ППР), которые могут потребовать лечения [5]. И наоборот, встречаемость НФИ среди пациентов с ГЗП колеблется в пределах от 20 до 40% [6–10], хотя в некоторых работах описана более частая встречаемость (58%) ГЗП при НФИ [11].

Несмотря на то что НФИ – самое распространенное наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека, в России не существует отдельного регистра пациентов с НФИ, однако пациенты с ГЗП, в том числе на фоне НФИ, исторически сконцентрированы в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко. В данной статье представлен наш опыт наблюдения и результаты лечения этой категории больных. Мы дополнили существующую топографическую классификацию ГЗП, учитывая особенности распространения этих опухолей у детей с НФИ.

Цель исследования: анализ когорты пациентов с ГЗП в контексте НФИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование вошли дети в возрасте от 0 до 18 лет с впервые выставленным, гистологически либо клиничко-рентгенологически подтвержденным диагнозом «глиома низкой степени злокачественности зрительного пути с нейрофиброматозом I типа», проходившие обследование и/или лечение в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко в период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года при наличии информированного согласия пациента и/или родителей/опекунов на проведение данного исследования.

Магнитно-резонансные характеристики, соответствующие диагнозу ГЗП: диффузное распространение опухоли вдоль зрительного пути с поражением зрительного нерва(ов), зрительного перекреста и/или зрительного тракта(ов) гипоинтенсивного либо изоинтенсивного изображения на T1-взвешенных снимках; гиперинтенсивного изображения на T2-взвешенных снимках по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ). Дополнительный критерий – повышенное накопление контрастного вещества опухолью. Пациентов с изолированным поражением зрительных нервов без признаков распространения на зрительный перекрест, а также с опухолями, растущими из зрительного бугра, в исследование не включали из-за отличий в клиническом поведении, тактике лечения и исходах. Были пересмотрены и оценены распределение пациентов по полу и возрасту, клинический статус на момент постановки диагноза, данные нейровизуализационных исследований, данные о проведенном лечении и его последовательности, результаты лечения.

Для постановки диагноза «нейрофиброматоз I типа» мы пользовались диагностическими критериями, рекомендованными Международным комитетом экспертов по нейрофиброматозу, принятыми в 1988 году. В соответствии с данными критериями диагноз НФИ может быть установлен при наличии у пациента минимум двух признаков [12] из перечисленных ниже:

- пять и более пигментных пятен цвета «кофе с молоком» диаметром более 5 мм у детей допубертатного возраста и не менее шести пятен диаметром более 15 мм в постпубертатном возрасте;
- не менее двух нейрофибром любого типа или одна плексиформная нейрофиброма;
- веснушчатость в подмышечных и/или паховых складках (симптом Крюва);

- не менее двух узелков Лиша (гамартомы радужки), выявляемых при исследовании с помощью щелевой лампы;
- глиома зрительного пути;
- дисплазия крыла клиновидной кости или врожденное истончение кортикального слоя длинных костей с псевдоартрозом или без него;
- наличие НФИ у родственников первой степени родства.

Внесение информации в базу данных было завершено 31 декабря 2016 года.

Локализация опухоли. В 2000 году профессор С.К. Горелышев разработал топографическую классификацию ГЗП, основываясь на исходном месте роста опухоли в одном из отделов зрительного пути [13]. В данной работе с учетом специфических особенностей ГЗП у пациентов с НФИ классификация была дополнена: добавлены диффузный передний, диффузный задний и диффузный тотальный типы.

Локализацию опухоли определяли по данным МРТ до и после контрастного усиления (КУ) на момент постановки диагноза согласно доработанной топографической классификации ГЗП проф. С.К. Горелышева (таблица 1).

Антехиазмальные глиомы: место исходного роста – в области интракраниальной части зрительного нерва и переднего угла хиазмы. На МРТ опухоли этого типа имеют преимущественное распространение кпереди от хиазмы, особенно наглядно это видно на сагиттальном изображении. В режиме T1 опухоль имеет гипоинтенсивный характер, а в режиме T2 – гиперинтенсивный.

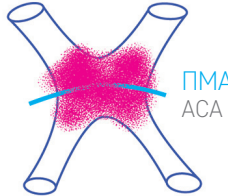
Интрахиазмальные глиомы: место исходного роста – средняя часть хиазмы; опухоли этого типа, разрушая хиазму, проникают в полость III желудочка. В процессе своего экзофитного роста опухоль, встречая на своем пути передние мозговые (ПМА) и переднюю соединительную артерии (ПСА), образует

Таблица 1

Топографическая классификация глиом зрительного пути С.К. Горелышева
(ПМА – передние мозговые артерии)

Table 1

Gorelyshev classification of the optic pathway gliomas (ACA – anterior cerebral arteries)

			
I тип – антехиазмальные глиомы: место исходного роста – в области переднего угла хиазмы; распространяются кпереди от хиазмы Type I – Antechiasmal gliomas. The place of initial growth is in the region of the anterior angle of the chiasm. It spreads to anterior to chiasm	II тип – интрахиазмальные глиомы: место исходного роста – средняя часть хиазмы. Передний узел располагается кпереди от ПМА-ПСА, задний – проникает в III желудочек Type II – intrachiasmal gliomas. The place of initial growth is in the middle part of the chiasm. The anterior part of the tumor is located in anterior to the ACA, the posterior part penetrates in the III ventricle	III тип – ретрохиазмальные глиомы: место исходного роста – задняя часть хиазмы; опухоль располагается в полости III желудочка, хиазма инфильтрирована Type III – retrochiasmal gliomas. The place of initial growth is in the back of the chiasm. The tumor is located in the cavity of the third ventricle, the chiasm is infiltrated	IV тип – глиомы зрительного тракта: место исходного роста – в области тракта; опухоль прорастает в полость III желудочка и/или в область зрительного бугра Type IV – gliomas of the optic tract. The place of initial growth is in the area of the tract. The tumor grows in the cavity of the third ventricle and / or in the region of the thalamus.
			
V тип – глиомы дна III желудочка: место исходного роста – гипоталамическая часть дна; опухоль заполняет полость желудочка, хиазма без признаков инфильтрации Type V – gliomas of the third ventricle. The place of initial growth is in the hypothalamus. A tumor fills the cavity of the III ventricle, chiasm without signs of infiltration	VI – диффузный передний тип: опухоли распространяются по зрительным нервам и инфильтрируют хиазму; ведущие симптомы в клинической картине заболевания – снижение остроты зрения и экзофтальм VI – diffuse anterior type. Tumors spread along the optic nerves and infiltrate chiasm. The main symptoms in the clinical presentation are deterioration of visual acuity and exophthalmos	VII – диффузный задний тип: опухоли инфильтрируют хиазму, распространяются по зрительным трактам до подушки зрительного бугра наружного коленчатого тела и передних бугров четверохолмия VII – diffuse posterior type. Tumors infiltrating chiasm, spread along the optic tracts, to the pulvinar, corpus geniculatum externum and brachium of the anterior colliculus	VIII – диффузный тотальный тип: опухоли распространяются от заднего полюса глазного яблока до ножки мозга и подушки зрительного бугра VIII – diffuse total type. Tumors spread from the posterior pole of the eyeball to the pedicle and pulvinar

два узла. По данным МРТ, опухоли обычно дают гомогенно низкий сигнал в режиме T1 и гомогенно повышенный – в режиме T2; в режиме T1 с КУ, как правило, гомогенно накапливают контрастное вещество (КВ).

Ретрохиазмальные глиомы: место исходного роста – задняя часть хиазмы; опухоль полностью располагается в полости III желудочка, инфильтрирует его стенки и даже крышу. В процессе роста опухоль довольно быстро тампонирует одно или оба отверстия Монро, вызывая чаще симметричную окклюзионную гидроцефалию. В режиме T1 опухоль имеет гипоинтенсивный характер, в режиме T2 – гиперинтенсивный, накапливает КВ. Еще чаще, чем в предыдущих группах, встречается гидроцефалия: на МРТ наблюдается расширение боковых желудочков, чаще симметричное, перивентрикулярный отек.

Глиомы области III желудочка: место исходного роста – в дне III желудочка; зрительные функции поражаются вторично за счет сдавления зрительных путей. Эти опухоли растут первично в полости III желудочка, заполняют его просвет; первым симптомом обычно бывают признаки внутричерепной гипертензии. На МРТ характерны симметричная локализация в пределах III желудочка и наличие расширенных боковых желудочков.

Глиомы тракта: исходное место роста – в области зрительного тракта; опухоль может прорасти в боковую стенку III желудочка и располагаться в его полости, а также инфильтрировать *ipsi*-латеральную половину хиазмы и образовывать парахиазмальные кисты. Исходная точка роста находится на медиальной поверхности тракта. По данным МРТ, во фронтальной проекции всегда отмечается асимметрия опухоли относительно средней линии и асимметричная гидроцефалия.

Диффузный передний тип: опухоли распространяются по зрительным нервам и инфильтрируют хиазму. Ведущие симптомы в клинической картине заболевания – снижение остроты зрения и экзофтальм.

Диффузный задний тип: опухоли, инфильтрируя хиазму, распространяются по зрительным трактам до подушки зрительного бугра, наружного коленчатого тела и передних бугров четверохолмия.

Диффузный тотальный тип: опухоли распространяются от заднего полюса глазного яблока до ножки мозга и подушки зрительного бугра.

Хирургическое лечение. Показаниями для оперативного удаления опухоли были: разрешение гидроцефалии с декомпрессией зрительного пути, обусловленной солидной или кистозной частями опухоли; верификация диагноза при «атипичной»

для ГЗП картине на МРТ; циторедукция опухоли для последующего адъювантного лечения – полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ).

Оценка радикальности удаления опухоли:

- полное удаление (ПУ): удален весь объем опухоли; на сериях МРТ с КУ нет признаков опухоли;
- субтотальное удаление (СУ): удалено > 70% объема опухоли;
- частичное удаление (ЧУ): удалено < 70% объема опухоли;
- биопсия.

Адъювантное лечение. Химиотерапия включала: 10-недельную индукционную фазу – внутривенное струйное введение винкристина в дозе 1,5 мг/м² (максимум – 2,0 мг), 1 раз в неделю, с 1-й по 10-ю неделю; введение карбоплатина – 550 мг/м², внутривенные инфузии в течение 1 ч в 1; 4; 7 и 10-ю недели. Во время консолидации (13–53-я недели) оба препарата вводили одновременно в указанной выше дозировке каждые 4 недели. Детям младше 6 мес. и массой тела менее 10 кг расчет всех химиопрепаратов проводили в расчете не на площадь поверхности тела, а на массу: карбоплатин – 18,3 мг/кг/день; винкрестин – 0,05 мг/кг/день. Редукцию доз цитостатических препаратов рекомендовали в случаях гематологической или органной токсичности. Степень гематологической токсичности определяли согласно критериям Всемирной организации здравоохранения по шкале токсичности *Common Toxicity Criteria* (CTC) [17]. Применяли также монотерапию препаратом темозоломид в дозе 150–200 мг/м² в 1–5-й дни цикла, продолжительность – 12 мес.

Локальную ЛТ проводили с соответствии с клиническим объемом мишени (*clinical target volume* – CTV), который составлял +1,0 см от основного объема опухоли (*gross tumor volume* – GTV), определявшегося по МРТ в режимах T2 и T1 с КУ; планируемый объем мишени (*planning target volume* – PTV), составлял +0,5 см к CTV. Разовая очаговая доза – 1,8 Гр; суммарная очаговая доза – 54 Гр.

Оценка ответа. Оценку ответа опухоли на химиотерапию методом МРТ проводили через определенные промежутки времени (подробно это описано в нашей работе [14]). Анализ результатов лечения в данном исследовании основан на оценке МРТ на 24-й неделе химиотерапии и всех имеющихся МРТ до и после ЛТ.

Критерии нейровизуализационной оценки ответа опухоли на сериях МРТ с КУ при химиотерапии и ЛТ:

- полный ответ (ПО): нет признаков опухоли на сериях МРТ с КУ;

- большой частичный ответ (БЧО): уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- малый частичный ответ (МЧО): уменьшение объема опухоли от 25 до 50%;
- стабилизация заболевания (СЗ): уменьшение/увеличение объема опухоли менее чем на 25%;
- продолженный рост (ПР): увеличение объема опухоли более чем на 25% или появление новых опухолевых очагов.

Статистический анализ. Статистический анализ данных выполняли с использованием пакета программ *R-statistics*, версия 3.4.2, в соответствии с рекомендациями. Анализ общей выживаемости (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) проводили с использованием метода Каплана–Майера: ОВ рассчитывали от даты постановки диагноза до даты смерти пациента, независимо от ее причин; БСВ – от даты постановки диагноза до даты события. Событием после постановки диагноза считали: продолженный рост остаточной опухоли, рецидив после достижения полного ответа, появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть независимо от ее причин. Сравнение времени до события (ОВ, БСВ) в двух группах выполняли с использованием *log-rank* теста. Пороговым уровнем статистической достоверности считали $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинические характеристики пациентов. В период с 1 января 2003 по 31 декабря 2015 года в НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России обследование и лечение по поводу глиом низкой степени злокачественности зрительного пути прошли 296 пациентов; в соответствии с вышеописанными критериями включения в анализ вошли 264 пациента. Клинические проявления НФИ были выявлены у 42 (16%) больных. Соотношение мальчиков и девочек – 1:1. Медиана возраста – 51 мес., или 4,25 года (от 4,5 мес. до 17 лет). На момент постановки диагноза только 3 пациентам было менее 12 мес. Наибольшее количество пациентов (30 человек) были в возрасте от 1 года до 7 лет; 9 пациентов – от 7 до 17 лет. Диагноз ГЗП на основании клинико-рентгенологических данных был выставлен 24 пациентам. Удаление опухоли с оценкой гистологического материала выполнено 18 пациентам: у 17 из них была пилоидная астроцитома и только у одного – пиломиксоидный гистологический вариант опухоли.

Манифестация заболевания. На момент постановки диагноза у большинства пациентов имелись зрительные нарушения – снижение остроты зрения

(90,5%), дефекты поля зрения (47,6%), изменения на глазном дне, включавшие частичную или полную атрофию зрительного нерва, застойные диски зрительного нерва (73,8%) (таблица 2). Нистагм на момент постановки диагноза наблюдался у 5 (12%) детей; косоглазие – у 9 (21%); только экзофтальм без каких-либо других симптомов – у 7 (16,7%). Первично эндокринологические нарушения встречались нечасто: у 1 (2,4%) пациента заболевание манифестировало только преждевременным половым развитием (ППР); у 1 (2,4%) – только ожирением; у 3 (7%) была диэнцефальная кахексия (ДК);

Таблица 2

Клиническая манифестация глиом зрительного пути у пациентов с нейрофиброматозом I типа

Table 2

Clinical manifestation of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type I

Клинические симптомы Clinical symptoms	Количество пациентов Number of patients n	%
Всего Total	42	100
Нейроофтальмологические симптомы Neuroophthalmological symptoms		
Снижение остроты зрения Deterioration of visual acuity	38	90,5
Дефекты полей зрения Visual field defects	20	47,6
Изменения на глазном дне Changes in the ocular fundus	31	73,8
Нистагм Nystagmus	5	12
Экзофтальм Exophthalmos	7	16,7
Косоглазие Strabismus	9	21
Эндокринные симптомы Endocrine symptoms		
Преждевременное половое развитие Premature sexual development	1	2,4
Ожирение Obesity	1	2,4
Диэнцефальная кахексия Diencephalic cachexia	3	7
Неврологические симптомы Neurological symptoms		
Гипертензионная симптоматика Symptoms of hydrocephalus	16	38
Гемипарез Hemiparesis	6	14,3
ГЗП выявлена при проф. осмотре OPG revealed on routine examination	1	2,4

у 16 (38%) пациентов заболевание манифестировало симптомами внутричерепной гипертензии.

У 6 (14,3%) пациентов наблюдались неврологические нарушения в виде гемипареза. У 1 (2,4%) пациента снижение зрения обнаружили в ходе профилактического осмотра; ему рекомендовали пройти рентгенологическое исследование, в результате которого был выявлен опухолевый процесс. У 1 (2,4%) пациента на момент обнаружения ГЗП не было никаких симптомов; МРТ выполнили в связи с наличием НФИ.

Хирургическое лечение. На момент первичной диагностики 24 (57%) из 42 пациентов с НФИ диагноз был выставлен на основании клиничко-рентгенологических данных; остальным 18 (43%) выполнено удаление опухоли (рисунки 1). У 7 пациентов наблюдался антехиазмальный рост опухоли (одному пациенту выполнено ПУ; двум – СУ; четырем – ЧУ). Двум пациентам с интрахиазмальной глиомой выполнили частичное удаление опухоли. Ретрохиазмальная глиома была у 4 детей (одному выполнили СУ; трем – ЧУ). Глиома тракта была у 5 больных – всем выполнили ЧУ опухоли.

Среди пациентов, у которых диагноз был выставлен на основании клиничко-анамнестических

данных, троим после выявления продолженного роста выполнено хирургическое вмешательство (одному – биопсия; двоим – ЧУ); во всех трех случаях диагностирована ПА.

Динамическое наблюдение. Из 24 пациентов с клиничко-рентгенологическим диагнозом 9 находились под динамическим наблюдением (ДН) после выявления ГЗП (рисунки 1): интрахиазмальная глиома была у 2 пациентов; диффузный передний тип – у 2; диффузный задний тип – у 1 и диффузный тотальный тип – у 4 пациентов. У 5 из 24 детей был зафиксирован продолженный рост: у 3 – через 1 год ДН; у 2 – через 3 года. Всем детям с продолженным ростом опухоли была назначена двухкомпонентная ПХТ – сочетание карбоплатина и винкристина.

Из 18 пациентов, которым удалили опухоль, 13 после операции были на ДН. У 4 пациентов зарегистрировали продолженный рост опухоли. Химиотерапию в режиме карбоплатин и винкристин назначили 3 пациентам; один получил лучевую терапию.

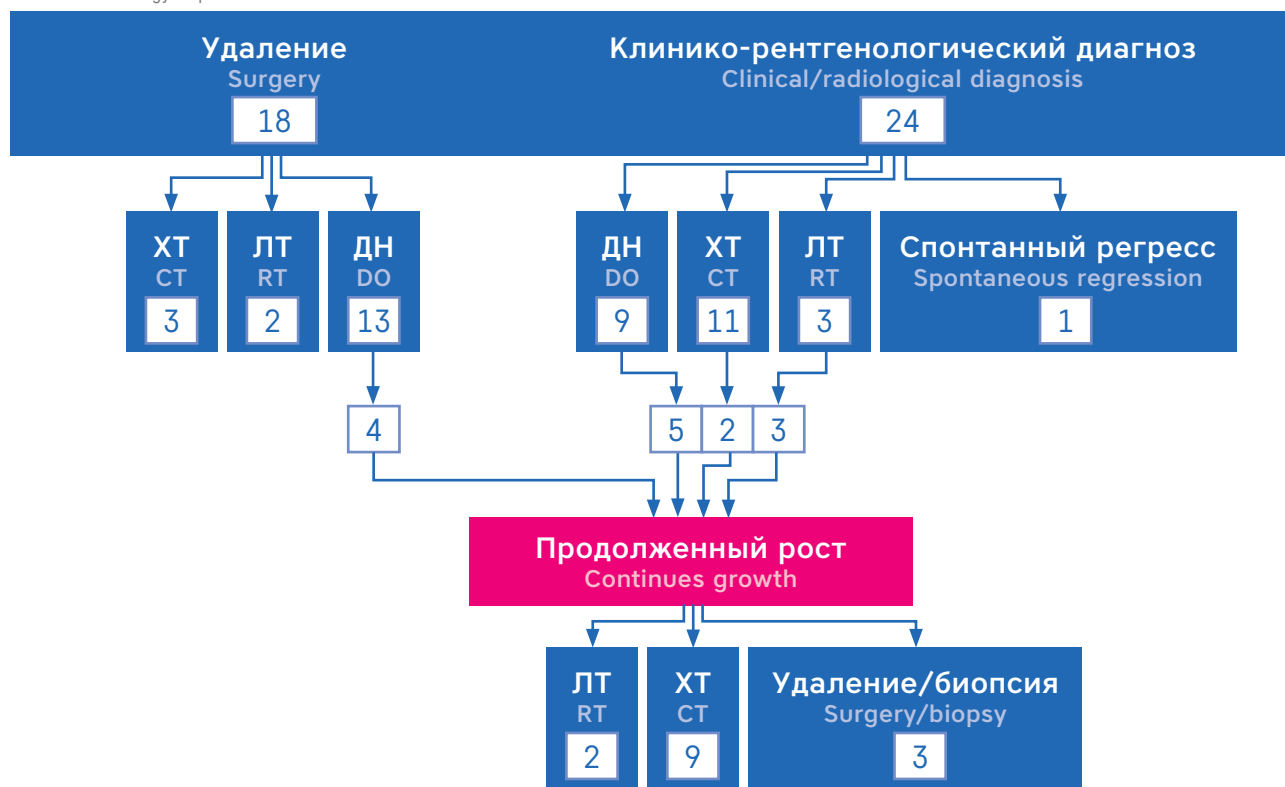
Химиотерапия (сочетание карбоплатина и винкристина) была назначена 11 пациентам в 1-й линии терапии после постановки диагноза на основании клиничко-рентгенологических данных при низкой остроте зрения или сужении/выпадении полей

Рисунок 1

Тактика лечения пациентов с глиомами зрительного пути, ассоциированными с НФИ

Figure 1

Treatment strategy of patients with OPG associated with NFI



Примечание: ХТ – химиотерапия, ЛТ – лучевая терапия, ДН – динамическое наблюдении.

Notes: CT – chemotherapy, RT – radiation therapy, DO – dynamic observation.

зрения на втором глазу, если уже имелась слепота на одном глазу; при наличии нистагма (у маленьких детей это признак низкого зрения). У одного пациента был зарегистрирован ПО; у 4 – БЧО; у 4 – МЧО; у 2 пациентов – СЗ. Интрахиазмальная глиома была у 2 пациентов; диффузный тотальный тип – у 4; диффузный задний тип – у 4; глиома тракта – у одного. У 2 пациентов отмечен продолженный рост через 4 и 6 лет после завершения лечения: одному из них была назначена локальная ЛТ; второй получил ХТ 2-й линии препаратом темозоломид. После операции 3 больным сразу назначили ХТ – сочетание карбоплатина и винкристина; на момент завершения исследования ни у кого из них продолженный рост не отмечен: у двоих зафиксирована СЗ; у одного – МЧО.

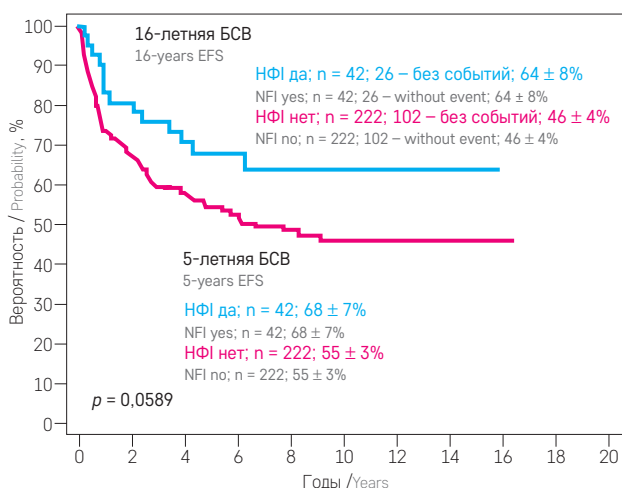
Лучевая терапия. Локальную ЛТ назначили 3 детям старше 3 лет (у одного – антехиазмальная глиома, у одного – глиома III желудочка и у одного – глиома зрительного тракта), которым диагноз ГЗП выставлен по решению консилиума на основании клинко-рентгенологических данных. Проведение оперативного вмешательства было сопряжено у них с риском снижения зрения или развития эндокринных нарушений. У всех трех пациентов был зафиксирован продолженный рост: у двух – через год; у одного – через 2 года от момента завершения ЛТ. После выявления продолженного роста 2 пациентам выполнили удаление опухоли; одному ребенку провели радиохимию на аппарате Кибер-нож. После операции 2 больным назначили ЛТ; на момент завершения исследования продолженного роста у них не зарегистрировано: у одного пациента зарегистрирован БЧО; у одного – МЧО.

Рисунок 2

Бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов с глиомами зрительного пути в зависимости от наличия нейрофиброматоза I типа

Figure 2

Event free survival (EFS) of patients with OPG depending on the presence of neurofibromatosis type I



Спонтанная регрессия. У одного пациента в нашей когорте с интрахиазмальной опухолью, накапливающей КУ, через 3 года по данным МРТ зарегистрировано полное исчезновение объемного образования.

Общая и бессобытийная выживаемость. 5-летняя ОВ у пациентов с НФИ типа составила $98 \pm 2\%$ (у пациентов без НФИ – $91 \pm 2\%$). Умер один ребенок, которому диагноз был выставлен на основании клинко-анамнестических данных и проведена локальная ЛТ; через 13 мес. после завершения ЛТ выявили продолженный рост опухоли и выполнили ее хирургическое удаление. Верифицирована ПА. Ребенок погиб через 2,5 мес. от острой надпочечниковой недостаточности.

У детей с НФИ 5-летняя и 16-летняя БСВ составили $68 \pm 7\%$ и $64 \pm 8\%$ соответственно (у пациентов без НФИ – $55 \pm 3\%$ и $46 \pm 4\%$; $p = 0,0589$; рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейрофиброматоз I типа – самое распространенное наследственное заболевание, предрасполагающее к возникновению опухолей у человека. Глиома зрительного пути – наиболее частая опухоль головного мозга, возникающая у этих пациентов. Основанием для написания этой работы стало, с одной стороны, наличие достаточного количества материала о пациентах с ГЗП в контексте НФИ и доработанная топографическая классификация этого редкого вида опухолей, а с другой стороны – отсутствие анализа данной когорты пациентов в России.

Наше исследование подтвердило существующие эпидемиологические данные о частоте встречаемости НФИ у пациентов с ГЗП – от 15 до 20%; в нашей когорте – 16% [15–17]. Соотношение мальчиков и девочек в нашем исследовании – 1:1; аналогичные данные представлены G. Blanchard и соавт., однако имеются работы, где показано преобладание девочек среди пациентов с НФИ и ГЗП [16, 18]. Глиомы зрительного пути, ассоциированные с НФИ, чаще наблюдаются у детей младше 7 лет (медиана возраста – 4,5 года) [19]; реже возникновение ГЗП, ассоциированных с НФИ, описано в подростковом возрасте и у взрослых [16]. В нашем исследовании эти данные подтверждаются: 33 из 42 пациентов были младше 7 лет (медиана возраста – 4,25 года); у 9 детей ГЗП обнаружили в подростковом возрасте.

У наших пациентов, как и в других исследованиях, зрительные нарушения были самым частым клиническим проявлением ГЗП [17, 20]. Отметим, что на момент постановки диагноза эндокринные нарушения у наших больных не были частой находкой: ППР выявлено у 1 (2,4%) больного; еще у одного – ожирение. Однако другие авторы описывают более

частое развитие эндокринных нарушений. Так, *A. King* и соавт. обнаружили преждевременное половое развитие у 20% детей; *G. Blanchard* и соавт. – у 9% [17, 20]. Наличие дизэнцефальной кахексии у детей с ГЗП и НФИ описывают редко. В работе *J.P. Kilday* и соавт. из 9 детей с ДК у двоих был НФИ [21]. В нашей работе у детей с НФИ дизэнцефальная кахексия также диагностирована лишь у 3 пациентов. В отличие от других исследований, где частота встречаемости гидроцефалии у пациентов с НФИ варьирует от 2 до 12% [2, 22, 23], у наших пациентов гипертензионная симптоматика на момент постановки диагноза зарегистрирована в 38% случаев.

У 18 пациентов были выявлены операбельные опухоли. Оперативное вмешательство в качестве единственной терапевтической опции для достижения локального и системного контроля над заболеванием было достаточным у 9 пациентов. Эти данные схожи с отчетами других групп исследователей [7, 24, 25].

Почти у 2/3 пациентов диагноз и решение о необходимости терапии основывались на клинических данных и результатах нейровизуализации; аналогичные данные представлены в других работах [25, 26]. В нашей группе из 9 детей, которые изначально находились на ДН, в 5 случаях наблюдался продолженный рост опухоли, потребовавший дальнейшего лечения; 4 ребенка оставались на ДН на момент окончания исследования. Другие авторы также подчеркивали, что только у половины пациентов с ГЗП в контексте НФИ были симптомы заболевания и требовалось дальнейшее лечение [5, 25]. Всего ПХТ (сочетание карбоплатина и винкристина) получили 14 человек. Ответ на химиотерапию в когорте пациентов с НФИ сопоставим с результатами других исследований [25, 27–29]. Интересно отметить, что в нашем исследовании из 5 пациентов, получивших ЛТ в первой линии лечения, у троих имел место продолженный рост опухоли. В проспективном исследовании HIT-LGG-1996 из 109 детей с НФИ у 10 была проведена ЛТ; продолженный рост отмечен в 3 случаях [25]. На сегодняшний день многие исследовательские группы не рекомендуют ЛТ у детей с НФИ и с глиомами низкой степени злокачественности из-за риска развития вторичных опухолей в условиях синдрома предрасположенности к опухолям, а также более высокого риска развития болезни мойя-мойя по сравнению с общей популяцией, который усиливается при облучении сосудов Виллизиева круга, прилегающего к зрительному пути [3, 15, 30].

И наконец, у одного нашего пациента была зарегистрирована спонтанная регрессия опухоли интрахиазмальной локализации. Подобные случаи неоднократно описаны у пациентов с ГЗП,

ассоциированных с НФИ. *C.F. Parsa* и соавт. описали 13 случаев как частичной, так и полной регрессии ГЗП [31]; *M. Piccirilli* и соавт. сообщили о 3 случаях полной спонтанной регрессии [32]; *L. Sellmer* и соавт. описали 4 случая частичной регрессии ГЗП у пациентов с НФИ [23]. Регрессия, по-видимому, происходит главным образом в опухолях, связанных со зрительным перекрестом, но иногда может происходить и в других участках зрительного пути [23, 31, 32].

Отметим, что в нашем исследовании согласно классификации проф. С.К. Горелышева при более «локализованных» формах ГЗП, а именно анте-, интра-, ретрохиазмальных глиомах, глиомах тракта и глиомах области III желудочка, чаще выполняли либо хирургическое удаление, либо ЛТ. В случаях диффузного распространения опухоли чаще проводили химиотерапию, либо пациент находился под наблюдением. Таким образом, топография опухоли влияла на выбор тактики терапии.

За рубежом топографическая классификация для ГЗП была разработана в 1958 году *H. Dodge* и основывалась на нейроанатомии [33]. После появления МРТ классификацию *H. Dodge* модифицировали, что позволило точнее описывать локализацию опухоли по зрительному пути [34]. В 2011 году эта классификация была доработана с учетом хирургических и клинических особенностей с целью стандартизации хирургических доступов к опухолям зрительного пути. Эта классификация, в отличие от нашей, учитывает сторону поражения (левую или правую), симметричность или асимметричность поражения хиазмы и зрительного тракта, а также метастатический статус, наличие НФИ, вовлечение гипоталамической области [35].

Общая 5-летняя выживаемость у пациентов с НФИ составила $98 \pm 2\%$, что сопоставимо с данными проспективного исследования HIT-LGG-1996 [25]. В нашем исследовании для всей когорты детей с ГЗП и НФИ 5-летняя и 16-летняя БСВ составили $68 \pm 7\%$ и $64 \pm 8\%$ соответственно. В проспективном исследовании HIT-LGG-1996 5-летняя БСВ для всей когорты пациентов с НФИ составила 24%; авторы объяснили низкую БСВ преобладанием пациентов с ГЗП. Многофакторный анализ БСВ в данном проспективном исследовании выявил также, что у пациентов, которым выполнили биопсию или хирургическое удаление, были более высокие риски продолженного роста по сравнению с пациентами, у которых диагноз выставлен только на основании клинического обследования и нейровизуализации. В нашей работе из 18 пациентов, которым выполнили хирургическую резекцию, только в 4 случаях зафиксирован продолженный рост, и это, возможно, объясняет более высокие показатели БСВ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе впервые в отечественной литературе обобщены клинические данные больных с ГЗП на фоне нейрофиброматоза I типа. Приведена топографическая классификация глиом зрительного пути при НФИ, которая имеет важное практическое значение. Показано, что наличие НФИ у пациентов с ГЗП – прогностически благоприятный фактор, и ПХТ в лечении высокоэффективна. Нейрофиброматоз I типа – системное заболевание, один из наиболее распространенных синдромов предрасположенности к опухолям головного мозга, что

требует наблюдения и лечения каждого ребенка квалифицированной командой специалистов – нейроонкологов, нейрохирургов, нейроофтальмологов, нейроэндокринологов и нейрорадиологов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Valiakhmetova E.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>

Tarasova E.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1332-9123>

Литература

1. Michel V. About hyperplasia of the chiasm and the right optic nerve in the context of elephantiasis. *Arch. Ophthalmology* 1873; 19: 145–64.
2. Singhal S., Birch J.M., Kerr B., Lashford L., Evans D.G.R. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002; 1 (87): 65–70.
3. Sharif S., Ferner R., Birch J.M., Gillespie J.E., Gattamaneni H.R., Baser M.E., et al. Second primary tumors in neurofibromatosis 1 patients treated for optic glioma: Substantial risks after radiotherapy. *J Clin Oncol* 2006; 16 (24): 2570–5.
4. Козлов А.В. Нейрофиброматоз 1 (НФИ). Хирургия опухолей основания черепа. Под ред. А.Н. Коновалова. – М., 2004; ОАО «Можайский полиграфический комбинат»: 166–9.
5. Czyzyk E., Jóźwiak S., Roszkowski M., Schwartz R.A. Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. *J Child Neurology* 2003; 3 (18): 471–8.
6. Arun D., Gutmann D.H. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurology* 2004; 2 (17): 101–5.
7. Guillamo J.S., Creange A., Kalifa C., Grill J., Rodriguez D., Doz F., et al. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): A retrospective study of 104 patients. *Brain* 2003; 1 (126): 152–60.
8. Listernick R., Charrow J., Tomita T., Goldman S. Carboplatin therapy for optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type-1. *J Neurooncology* 1999; 2 (45): 185–90.
9. Walker L., Thompson D., Easton D., Ponder B., Ponder M., Frayling I., et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer* 2006; 2 (95): 233–8.
10. Rosser T., Packer R.J. Intracranial neoplasms in children with neurofibromatosis 1 2002. *J Child Neurology* 2002; 8 (17): 630–7.
11. Nicolin G., Parkin P., Mabbott D., Hargrave D., Bartels U., Tabori U., et al. Natural history and outcome of optic pathway gliomas in children. *Pediatr. Blood Cancer* 2009; 7 (53): 1231–7.
12. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis. Conference statement in *Arch Neurology* 1988; 45: 575–8.
13. Валиахметова Э.Ф., Холодов Б.В., Горелышев С.К. Глиомы зрительного пути у детей. Обзор литературы часть I: диагностика и клиническая картина. Нейрохирургия и неврология детского возраста 2018; 1 (55): 8–18.
14. Валиахметова Э.Ф., Быданов О.И., Горелышев С.К., Серова Н.К., Лазарева Л.А., Шишкина Л.В. и др. Глиомы зрительного пути у детей: прогностические факторы, оценка ответа и роль двухкомпонентной химиотерапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 1 (18): 62–72.
15. Listernick R., Ferner R.E., Liu G.T., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: Controversies and recommendations. *Ann Neurology* 2007; 3 (61): 189–98.
16. Diggs-Andrews K.A., Brown J.A., Gianino S.M., Rubin J.B., Wozniak D.F., Gutmann D.H. Sex is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Ann. Neurology* 2014; 2 (75): 309–16.
17. Blanchard G., Lafforgue M-P., Lionfranc L., Kemlin I., Rodriguez D., Castelnau P., et al. Original article Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurology* 2016; 20: 275–81.
18. Listernick R., Louis D.N., Packer R.J., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 optic pathway glioma task force. *Am J Ophthalmology* 1997; 2 (124): 274.
19. Listernick R., Darling C., Greenwald M., Strauss L., Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. *J Pediatr* 1995; 5 (127): 718–22.
20. King A., Listernick R., Charrow J., Piersall L., Gutmann D.H. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A* 2003; 2 (122A): 95–9.
21. Kilday J.P., Bartels U., Huang A., Bar-

- ron M., Shago M., Mistry M., et al. Favorable survival and metabolic outcome for children with diencephalic syndrome using a radiation-sparing approach. *J Neurooncol* 2014; 1 (116): 195–204.
22. Fisher M.J., Loguidice M., Gutmann D.H., Listernick R., Ferner R.E., Ullrich N.J., et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *J Neurooncol* 2012; 6 (14): 790–7.
 23. Sellmer L., Farschtschi S., Marangoni M., Heran M.K.S., Birch P., Wenzel R., et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2018; 13 (62): 1–9.
 24. Allen J.C. Initial Management of Children with Hypothalamic and Thalamic Tumors and the Modifying Role of Neurofibromatosis-1. *Pediatr Neurosurgery* 2000; 32: 154–62.
 25. Hernaiz Driever P., Von Hornstein S., Pietsch T., Kortmann R., Warmuth-Metz M., Emser A., et al. Natural history and management of low-grade glioma in NF-1 children. *J. Neurooncology* 2010; 2 (100): 99–207.
 26. Leonard J.R., Perry A., Rubin J.B., King A.A., Chicoine M.R., Gutmann D.H. The role of surgical biopsy in the diagnosis of glioma in individuals with neurofibromatosis-1. *Neurology* 2006; 8 (67): 1509–12.
 27. Janss A., Grundy R., Cnaan A., Savino P.J., Packer R.J., Zackai E.H., et al. Optic pathway and hypothalamic/chiasmatic gliomas in children younger than age 5 years with a 6-year follow-up. *Cancer* 1995; 4 (75): 1051–9.
 28. Laithier V., Grill J., Deley L., Ruchoux M.-M., Couanet D., Pichon F., et al. Progression-Free Survival in Children With Optic Pathway Tumors : Dependence on Age and the Quality of the Response to Chemotherapy – Results of the First French Prospective Study for the French Society of Pediatric Oncology. *Oncology* 2003; 21 (24): 4572–8.
 29. Packer R.J., Ater J., Allen J., Phillips P., Geyer R., Nicholson H.S., et al. Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. *Journal of neurosurgery* 1997; 5 (86): 747–54.
 30. Ullrich N.J., Robertson R., Kinnamon D.D., Scott R.M., Kieran M.W., Turner C.D., et al. Moyamoya following cranial irradiation for primary brain tumors in children. *Neurology* 2007; 12 (68): 932–8.
 31. Parsa C.F., Hoyt C.S., Lesser R.L., Weinstein J.M., Strother C.M., Muci-Mendoza R., et al. Spontaneous Regression of Optic Gliomas: thirteen cases documented by serial neuroimaging. *Arch Ophthalmology* 2001; 4 (119): 516–29.
 32. Piccirilli M., Lenzi J., Delfinis C., Trasimeni G., Salvati M., Raco A. Spontaneous regression of optic pathways gliomas in three patients with neurofibromatosis type I and critical review of the literature. *Child's Nerv System* 2006; 22: 1332–7.
 33. Dodge H., Lowe J., Craigh W., Dockerty M., Kearns T., Holman C.B., et al. Glioma of the optic nerves. *Arch Neurol Psych* 1958; 79: 607–21.
 34. Taylor T., Jaspan T., Milano G., Gregson R., Parker T., Ritzmann T., et al. Radiological classification of optic pathway gliomas: Experience of a modified functional classification system. *Br J Radiology* 2008; 81: 761–6.
 35. Walker D.A., Liu J., Kieran M., Jabado N., Picton S., Packer R.J., et al. A multidisciplinary consensus statement concerning surgical approaches to low-grade, high-grade astrocytomas and diffuse intrinsic pontine gliomas in childhood (CPN Paris 2011) using the Delphi method. *Neurooncology* 2013; 4 (15): 462–8.

Роль хирургического лечения при терапии пациентов с нейробластомой сложной анатомической локализации

М.Н. Сухов¹, С.В. Соколов¹, А.Г. Нарбутов¹, И.П. Лывина¹, Е.С. Андреев²,
Н.И. Пономарева¹, Е.В. Скоробогатова¹, И.А. Брызжева¹, Т.Н. Комарова¹, М.В. Исаева¹

¹ Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Высоким риском осложнений, угрожающих жизни пациента, характеризуются хирургические вмешательства при опухолях, находящихся в контакте с крупными магистральными сосудами. Планирование удаления первичного очага нейробластомы (НБ) при подобной локализации новообразования включает определение сроков и метода операции, необходимого объема резекции, прогнозирование осложнений, разработку путей их предотвращения и купирования. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В исследовании представлены результаты комплексного лечения 11 детей с НБ торакоабдоминальной локализации в возрасте от 9 до 55 мес.; 7 (64%) из них стратифицированы в группу высокого риска; 3 (27%) – промежуточного, 1 (9%) – низкого риска согласно критериям протокола NB-2004. Проведен анализ результатов в зависимости от особенностей операции и течения раннего послеоперационного периода. Количество вариантов синтопии опухоли, соответствовавших критериям риска при визуализации, выявленным по результатам компьютерной томографии с контрастным усилением, находилось в диапазоне от 2 до 7 (медиана – 5). Медиана объема удаленной части опухоли составила 95% (интерквартильный размах – от 92 до 98%). Среди интраоперационных осложнений отмечены травмы: стенки аорты – 1 (9%) случай; верхней брыжеечной вены – 1 (9%); правой почечной вены – 2 (18%); левой почечной вены – 2 (18%); нижней полой вены – 2 (18%) случая, которые были ушиты без выявления впоследствии нарушений гемодинамики и функции органов. Осложнения в раннем послеоперационном периоде: частичная спаечная кишечная непроходимость – 1 (9%) случай, тромбоз почечной артерии – 1 (9%), тромбоз нижней полой вены – 1 (9%), панкреонекроз – 1 (9%) случай. Повторные операции были проведены у 2 детей: нефрэктомия – у ребенка с тромбозом почечной артерии на 4-е сутки после операции и панкреатоэюностомия – на 74-е сутки после операции у пациента с панкреонекрозом. Среди пациентов из групп промежуточного и высокого рисков бессобытийная 2-летняя выживаемость составила 50%; общая 2-летняя выживаемость – 88%. Достоверной связи прогноза заболевания с длительностью купирования послеоперационных осложнений ($p = 0,53$) и объемом резекции ($p = 0,46$) не получено. Для проведения анализа выбраны самые сложные хирургические случаи, их количество крайне мало, но достаточно для применения непараметрических статистических методов. Хирургическое вмешательство и послеоперационное наблюдение детей с НБ торакоабдоминальной локализации следует осуществлять бригадой, имеющей опыт подобных операций, владеющей техникой сосудистого шва, с предварительной оценкой критериев риска при визуализации. Целью операции должна быть резекция, направленная на циторедукцию и устранение масс-эффекта, без стремления к удалению всех участков опухоли.

Ключевые слова: нейробластома, дети, диагностика, хирургическое лечение, прогноз

Сухов М.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 39–48.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-39-48

The role of surgery in treatment of patients with neuroblastoma of difficult anatomical localization

M.N. Sukhov¹, S.V. Sokolov¹, A.G. Narbutov¹, I.P. Lyvina¹, E.S. Andreev², N.I. Ponomareva¹,
E.V. Skorobogatova¹, I.A. Bryzheva¹, T.N. Komarova¹, M.V. Isaeva¹

¹ Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

² Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

High risk of life threatening complications is distinctive for surgery of tumors, which are in contact with large main vessels. Planning for the removal of the primary focus of neuroblastoma (NB), characterized by similar localization, includes determining the timing and method of the operation, the required resection volume, predicting complications, developing ways to prevent them and relieve them. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Board of N.I. Pirogova of Russian National Research Medical University. The results of complex treatment of 11 children with NB of thoracoabdominal localization,

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 26.08.2019

Принята к печати 07.10.2019

Контактная информация:

Соколов Сергей Вячеславович,
канд. мед. наук, врач – детский
хирург Российской детской клини-
ческой больницы ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава
России.

Адрес: 119571, Москва, Ленинский
проспект, 117

E-mail: sokolov_sergey@inbox.ru

© 2019 by NMRC PHOI

Received 26.08.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Sergey V. Sokolov, MD, pediatric
surgeon of the Russian Children's
Clinical Hospital of the Pirogov
Russian National Research Medical
University of the Ministry of
Healthcare of the Russian Federation.
Address: Russia 119571, Moscow,
Leninsky prosp., 117
E-mail: sokolov_sergey@inbox.ru

aged from 9 to 55 months, are present in the research. 7 (64%) of them were stratified into a high-risk group, 3 (27%) – intermediate, 1 (9%) – low, according to the criteria of the NB-2004 protocol. The results were analyzed depending on the features of the operation and the course of the early postoperative period. The number of variants of tumor syntropy which coincided image-defined risk factors, revealed by computed tomography with contrast enhancement, was in the range from 2 to 7 (median – 5). The median volume of the removed part of the tumor was 95% (range from 92 to 98%). Among intraoperative complications aortic wall (1 (9%) observation), superior mesenteric vein (1 (9%) observation), right renal vein (2 (18%) observations), left renal vein (2 (18%) observations), inferior vena cava (2 (18%) observations) injury should be noted, which were sutured without subsequently detected hemodynamic disturbances and organ function. Complications in the early postoperative period were: partial ileus (1 (9%) observation), renal artery thrombosis (1 (9%) observation), inferior vena cava thrombosis (1 (9%) observation), pancreatic necrosis (1 (9%) observation). They demanded reoperation in two children: nephrectomy in a child with renal artery thrombosis at the fourth postoperative day and performing of anastomosis between the pancreas and small intestine at the 74 postoperative day in a patient with pancreatic necrosis. Among patients in the intermediate and high-risk groups, the event-free two-year survival rate was 50%, the total two-year survival rate was 88%. The prognosis of the disease does not reliably correlate with the duration of the relief of postoperative complications ($p = 0.53$) and the resection volume ($p = 0.46$). Surgical intervention and postoperative observation in children with NB of thoracoabdominal localization should be carried out by a team that has experience of similar operations, owning vascular suture technique, with a preliminary assessment of the image-defined risk factors. The purpose of the operation should be a resection aimed at cytoreduction and elimination of the mass-effect, without striving to remove all areas of the tumor.

Key words: neuroblastoma, children, diagnostics, surgical management, prognosis

Sukhov M.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 39–48.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-39-48

Успешное лечение детей, страдающих нейробластомой (НБ), на современном этапе может быть обеспечено лишь благодаря строгому соблюдению принципа риск-адаптированной терапии. Своевременная и детальная стратификация пациентов позволяет с успехом применять интенсивную комбинированную терапию для повышения эффективности лечения у одних больных и избегать неоправданно агрессивной тактики у других [1, 2]. Так, большим количеством исследований обоснована целесообразность формирования группы наблюдения при отсутствии неблагоприятных прогностических факторов. Общая 5-летняя выживаемость у данной категории пациентов составляет 97–100%, бессобытийная 5-летняя выживаемость – 87–97% [3, 4].

С другой стороны, в группах промежуточного и высокого риска, помимо контроля сроков и дозового режима препаратов на этапах химиотерапии, следует учитывать улучшение результатов в случае использования трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, биологической и лучевой терапии. Индивидуальный подход с учетом всех возможных факторов помогает добиться уровня общей 5-летней выживаемости 43–65%, бессобытийной 5-летней выживаемости – 23–50% [5–9].

Факторы, имеющие прямую взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом, – возраст пациента на момент диагностики заболевания, стадия, содержание нейронспецифической энolahзы (НСЕ). Доказано снижение общей и бессобытийной выживаемости при выявлении амплификации *MYCN*, хромосомных aberrаций *1p* и *11q*, а также структурных изменений в других генах [1, 2, 8, 10]. В ряде исследований определена неблагоприятная роль первичного метастазирования в легкие [9], кости [6], полиплоидности хромосом в клетках опухоли [10]. С определенной достоверностью о перспективах лечения

можно судить на основании первичного ответа опухоли на химиотерапию [6, 9, 11].

Хирургическое лечение играет важную роль в локальном контроле НБ как солидной опухоли. Операция позволяет произвести механическую циторедукцию в первичном и метастатических очагах [12, 13], снижая риск формирования резистентности к химиотерапии [14, 15], устранить масс-эффект прогрессирующего новообразования, а также деформации, обусловленные склеротическими изменениями тканей в случае хорошего ответа на химиотерапию.

Лапароскопические и торакоскопические операции дают возможность выполнять обширные резекции и тотальное удаление НБ без повышенного риска осложнений. Однако применение данной технологии ограничено в случае распространенности патологического процесса либо инвазии опухоли в окружающие органы и крупные сосуды [16, 17]. Метод выбора у таких пациентов – «открытые» доступы, которые хотя и обеспечивают хорошие условия в операционном поле для контроля удаления новообразования, травматичны и не исключают риск фатальных осложнений [18, 19].

Среди других вопросов, остающихся предметом дискуссии при планировании хирургического лечения у пациентов с НБ, – сроки вмешательства, радикальность резекции, прогнозирование периоперационных рисков [5, 7, 11–14, 20, 21].

Цель исследования: изучение роли хирургического удаления первичного очага нейробластомы сложной анатомической локализации с учетом периоперационных рисков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено Независимым этическим комитетом и утверждено Ученым советом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Основу

исследования составили клинические наблюдения в группе 11 детей с НБ торакоабдоминальной локализации, получавших лечение в отделении микрохирургии №2 Российской детской клинической больницы ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с апреля 2015 по июль 2018 года. Среди них было 6 (55%) мальчиков и 5 (45%) девочек. Возраст пациентов к моменту хирургического лечения составлял от 9 до 55 мес. (медиана – 22 мес.; интерквартильный размах – от 15 до 52 мес.). Анализ клинических данных проводили на основании анамнеза, представленного в сопроводительной документации из лечебных учреждений, выполнявших первичную диагностику, а также результатов собственных исследований.

В исследуемой выборке 3-я стадия заболевания согласно INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) [22] констатирована у 5 (45%) пациентов; 4-я стадия – у 6 (55%). Очаги отдаленных метастазов выявлены в периферических лимфоузлах (6 наблюдений), костях (2 наблюдения), костном мозге (6 наблюдений), легких (2 наблюдения), яичке (1 наблюдение), в мягких тканях височной области, орбиты, левого бедра (1 наблюдение).

Амплификация *MYCN* выявлена в 5 (50%) из 10 проведенных исследований. У одного пациента данное исследование не выполнено, но на основании других факторов группа риска определена у него как высокая. Делеция *1p* хромосомы выявлена в 6 (67%) из 9 проведенных исследований и определила отнесение к промежуточной группе риска одного ребенка с 3-й стадией заболевания. Таким образом, к группе высокого риска согласно критериям протокола NB-2004 [1] отнесены 7 (64%) детей; промежуточный риск констатирован у 3 (27%), низкий – у 1 (9%) пациента.

MIBG-сцинтиграфия выполнена у 7 (64%) пациентов. Исследование выявило очаги патологического накопления радиофармацевтического препарата у 6 детей; в одном наблюдении гистологически подтвержденная опухоль симпатической нервной системы была MIBG-негативна.

Медиана концентрации НСЕ при первичной диагностике составила 251 нг/мл (интерквартильный размах – от 151 до 322 нг/мл).

Особое внимание было уделено оценке распространенности опухолевого процесса с учетом факторов риска, выявляемых при визуализации (*Image-Defined Risk Factors – IDRF*) [23], как наиболее значимых для определения потенциальных осложнений и контроля результатов хирургического вмешательства (рисунк 1).

Для верификации опухоли на инициальном этапе выполняли биопсию посредством лапароскопии – у 6 (54%) пациентов; параректальной лапаротомии – у 2 (18%); поперечной лапаротомии – у 2 (18%); торакоскопии – у 1 (9%) пациента.

Все дети поступили в стационар для проведения хирургического этапа лечения после курса неoadъювантной полихимиотерапии по протоколу NB-2004 [1], в том числе один пациент группы низкого риска. На фоне лечения стабилизация достигнута у 1 (9%) пациента; смешанный ответ – у 2 (18%); частичный ответ – у 4 (36%); очень хороший частичный ответ – у 4 (36%) детей, что определялось в соответствии с международными критериями на основании степени регрессии опухоли в первичном и метастатических очагах [22].

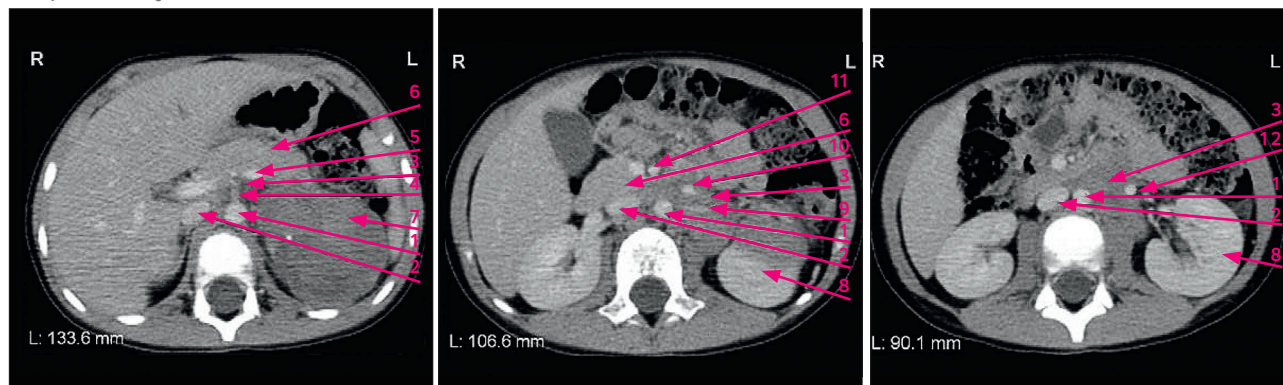
В исследованной группе преобладала забрюшинная локализация НБ – 8 (73%) наблюдений: у 4 (50%) пациентов – справа, у 4 (50%) – слева. В 1 (9%) наблюдении опухоль располагалась в

Рисунок 1

МСКТ брюшной полости с контрастным усилением пациентки В., 4 года; стрелками обозначены: 1 – аорта; 2 – нижняя полая вена; 3 – опухоль; 4 – чревный ствол; 5 – селезеночная артерия; 6 – поджелудочная железа; 7 – селезенка; 8 – левая почка; 9 – левая почечная артерия; 10 – левая почечная вена; 11 – верхняя брыжеечная артерия; 12 – левая гонадная вена

Figure 2

MSCT of the abdominal cavity with contrast enhancement, patient V., 4 years; the arrows indicate: 1 – Aorta; 2 – Lower vena cava; 3 – Tumor; 4 – Celiac trunk; 5 – Splenic artery; 6 – Pancreas; 7 – Spleen; 8 – Left kidney; 9 – Left renal artery; 10 – Left renal vein; 11 – Superior mesenteric artery; 12 – Left gonadal vein



заднем средостенье; в 2 (18%) – забрюшинно паравертебрально слева с распространением из поддиафрагмального пространства в грудную полость.

Для доступа к очагу срединную лапаротомию применяли у 6 (55%) пациентов; поперечную реллапаротомию после предшествовавшей ревизии и открытой биопсии выполнили у 2 (18%) детей; первичная поперечная лапаротомия – у 1 (9%); при торакальной локализации у 1 ребенка доступ осуществляли посредством боковой торакотомии; 1 пациенту с левосторонней НБ забрюшинного пространства и ипсилатеральным метастатическим поражением диафрагмального отдела плевры произведена параректальная лапарофреникотомия.

Осложнения хирургического лечения группировали на основании классификации *Dindo–Clavien* [24].

Математические расчеты и статистическую обработку данных осуществляли при помощи программ *Microsoft Excel 2007* и *Statistica (v10.0)*. Сравнение количественных данных проводили с применением критерия Манна–Уитни. Частоту встречаемости бинарных признаков сравнивали с помощью двустороннего критерия Фишера; при множественном сравнении частот вычисляли критерий χ^2 по методу Пирсона. Взаимосвязь признаков выявляли методом ранговой корреляции Спирмена. Общую и бессобытийную выживаемость оценивали с использованием метода Каплана–Майера. Полученные

Таблица 1

Вовлечение магистральных сосудов в опухоль, выявленное интраоперационно

Table 1

Involvement of major vessels in the tumor, revealed intraoperatively

Сосуд Vessel	1/4	2/4	3/4	4/4	Всего Total n = 11
Нижняя полая вена Inferior vena cava	1	2	3	1	7 (64%)
Аорта Aorta	1	2	1	5	9 (82%)
Левая почечная вена Left renal vein	–	1	1	6	8 (73%)
Левая почечная артерия Left renal artery	–	–	1	8	9 (82%)
Правая почечная вена Right renal vein	2	–	2	3	7 (64%)
Правая почечная артерия Right renal artery	2	–	2	4	8 (73%)
Чревный ствол Celiac trunk	1	–	–	6	7 (64%)
Воротная вена Portal vein	2	1	–	–	3 (27%)
Селезеночная вена Splenic vein	–	4	–	–	4 (36%)
Верхняя брыжеечная вена Superior mesenteric vein	–	–	–	4	4 (36%)
Верхняя брыжеечная артерия Superior mesenteric artery	1	–	–	7	8 (73%)
Нижняя брыжеечная артерия Inferior mesenteric artery	–	–	–	4	4 (36%)
Нижняя брыжеечная вена Inferior mesenteric vein	–	1	–	–	1 (9%)
Левая подвздошная артерия Left iliac artery	–	–	1	1	2 (18%)
Левая подвздошная вена Left iliac vein	–	–	1	–	1 (9%)
Итого Total	10	11	12	79	82

Примечание: 1/4 – контакт опухоли с сосудом без охвата; 2/4 – охват до половины окружности сосуда опухолью; 3/4 – подковообразный охват сосуда опухолью; 4/4 – циркулярный охват сосуда опухолью.

Notes: 1/4 – contact of the tumor with the vessel without coverage; 2/4 – coverage up to half the circumference of the vessel with a tumor; 3/4 – horseshoe tumor coverage of the vessel; 4/4 – circular tumor coverage of the vessel.

результаты следует соотносить с генеральной совокупностью с учетом низкой статистической значимости представленных данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Количество вариантов синтопии опухоли, подпадающих под критерии риска, обнаруженных при помощи методов визуальной диагностики во время инициального исследования, составило от 4 до 8 (медиана – 6; интерквартильный размах – от 5 до 8), перед операцией – от 2 до 7 (медиана – 5; интерквартильный размах – от 3 до 6).

Среди факторов риска, обнаруженных перед операцией, следует отметить вовлечение в опухолевый процесс крупных магистральных сосудов у всех пациентов. Поражение органов брюшной полости и забрюшинного пространства выявлено при визуальной диагностике в 8 (73%) наблюдениях: поджелудочной железы – 7 (64%), двенадцатиперстной кишки – 5 (45%), печени – 1 (9%), почек – 4 (36%), мочеточников – 5 (45%), тонкой кишки – 3 (27%), толстой кишки – 2 (18%) наблюдения. У пациента с НБ заднего средостения в опухолевый процесс была вовлечена левая подключичная артерия с охватом более половины сосуда, трахея, легкое, что подтверждено интраоперационной ревизией. Вовлечение крупных сосудов при абдоминальной локализации (10 наблюдений), выявленное интраоперационно, представлено в *таблице 1*.

Среди повреждений крупных сосудов имели место травмы: стенки аорты – 1 (9%) наблюдение, верхней брыжеечной вены – 1 (9%); правой почечной вены – 2 (18%), левой почечной вены – 2 (18%), нижней поллой вены – 2 (18%) наблюдения, которые

были ушиты без выявления впоследствии нарушений гемодинамики и функции органов. Следует отметить, что инвазивный рост опухоли в стенку сосуда, даже при контакте с ним без деформации, создавал значительные трудности при выделении и у ряда больных приводил к развитию осложнений. Сосудистый шов был выполнен 10 раз у 5 (45%) больных.

В 1 (9%) наблюдении при повреждении нижней поллой вены, несмотря на интраоперационную и послеоперационную гепаринотерапию, отмечено формирование пристеночного тромба и стеноза без клинических проявлений венозной недостаточности нижних конечностей и тазовых органов. Последующее лечение продолжено консервативными методами. В 1 (9%) наблюдении выполнена перевязка левой гонадной вены; в 1 (9%) – ветви нижней брыжеечной артерии, не имевшие клинических последствий. В 1 (9%) наблюдении при выделении левой почечной ножки был выявлен тромб в сегментарной артерии верхнего полюса: выполнены артериотомия, тромбэктомия. По данным доплероскопии, в послеоперационном периоде наблюдалось отсутствие кровотока в изолированном участке верхнего полюса (28 × 16 мм). Впоследствии прогрессирования ишемии, нарушения функции почки, артериальной гипертензии не отмечено.

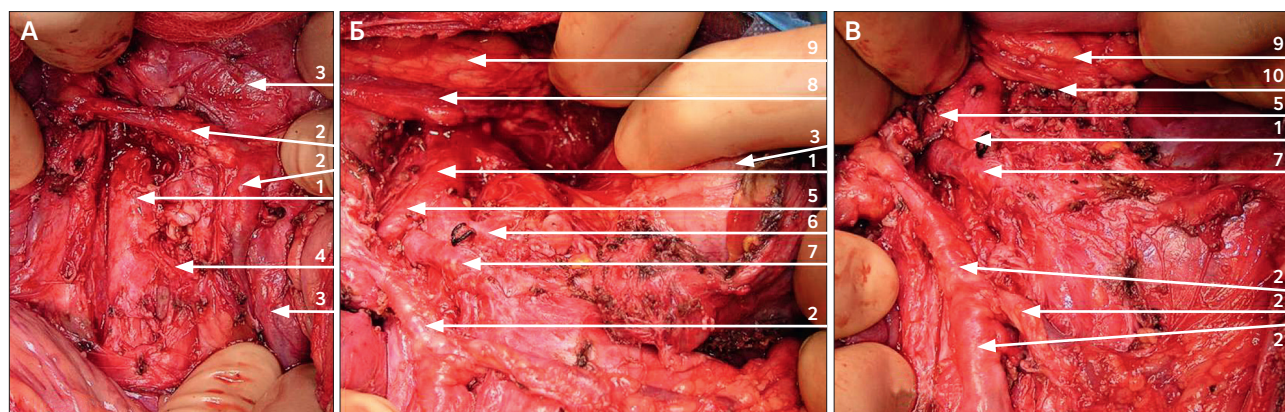
В 9 из 10 случаев опухоль забрюшинного пространства произрастала из надпочечника, в связи с чем выполняли адреналэктомию. Прорастание опухоли в ткань почки наблюдалось у 4 больных; в 3 случаях частичная краевая резекция признана достаточной. У одного ребенка дооперационно выявили субтотальную деструкцию опухолью паренхимы почки со снижением функции до критических

Рисунок 2

Субтотальная (93%) резекция опухоли забрюшинного пространства у пациентки В., 4 года: А, Б – на этапах удаления; В – после удаления; стрелками обозначены: 1 – аорта; 2 – нижняя брыжеечная вена; 3 – опухоль; 4 – нижняя брыжеечная артерия; 5 – верхняя брыжеечная артерия; 6 – левая почечная артерия; 7 – левая почечная вена; 8 – селезеночные сосуды; 9 – поджелудочная железа; 10 – левая почка

Figure 2

Operation: Subtotal (93%) resection of the retroperitoneal tumor, patient V., 4 years. А, Б – At the stages of removal; В – After deletion. Arrows indicate: 1 – Aorta; 2 – Lower mesenteric vein; 3 – Tumor; 4 – Lower mesenteric artery; 5 – Superior mesenteric artery; 6 – Left renal artery; 7 – Left renal vein; 8 – Splenic vessels; 9 – Pancreas; 10 – Left kidney



значений; поражение было подтверждено визуально во время операции; выполнена туморнефрэктомия.

Медиана объема удаленной части новообразования составила 95% (интерквартильный размах – от 92 до 98%). У 8 (73%) детей проведено субтотальное удаление, среди них менее 90% опухоли было резецировано у одного ребенка; от 90 до 95% – у 7 детей; в 3 (36%) случаях удалось выполнить макроскопически тотальную резекцию (более 95%) новообразования с регионарными лимфоузлами [25].

Ввиду инвазии опухолью окружающих тканей были оставлены рубцово-измененные участки, непосредственно прилежащие к стенке левой почечной вены, – 6 (54%) случаев; левой почечной артерии – 5 (45%); нижней полой вены – 3 (27%); левой подключичной вены – 1 (9%); левой подвздошной артерии – 1 (9%) случай. Было решено отказаться от резекции с целью радикального удаления патологической ткани в поджелудочной железе у 6 (55%) пациентов; в стенке двенадцатиперстной кишки – у одного пациента. Этапы резекции НБ забрюшинного пространства представлены на *рисунке 2*.

Продолжительность операции колебалась от 90 до 315 мин (медиана – 223 мин, интерквартильный размах – от 170 до 255 мин) и зависела от степени вовлеченности в патологический процесс магистральных сосудов. Объем интраоперационной кровопотери составил от 15 до 450 мл (медиана – 115 мл, интерквартильный размах – от 40 до 200 мл). Заместительная гемотрансфузия во время операции проведена у 2 (18%) больных.

В раннем послеоперационном периоде у 10 из 11 пациентов выполняли заместительную гемотрансфузию компонентов крови: только эритроцитарной массы – у 5 (45%) пациентов либо в сочетании со свежезамороженной плазмой – у 5 (45%). У 8 (73%) детей не зарегистрированы осложнения, угрожающие жизни, отсутствовала также потребность в повторном хирургическом вмешательстве.

В послеоперационном периоде 9 из 11 пациентов получали антикоагулянтную терапию с 1-х

суток длительностью от 5 до 14 дней (медиана – 8 дней, интерквартильный размах – от 6 до 12 дней). В 4 (36%) наблюдениях во время операции вводили гепарин в дозе 10 ЕД/кг.

Медиана длительности пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии составила 2 суток (интерквартильный размах – от 1 до 3 суток). Применение наркотических анальгетиков в среднем требовалось в течение 3 суток (интерквартильный размах – от 2 до 7 суток). Дренажи из раневых полостей по завершении истечения экссудата удаляли преимущественно до 7 суток после операции (медиана – 6, интерквартильный размах – от 5 до 8 суток). У одного ребенка отмечено развитие хилоперитонеума на 6-е послеоперационные сутки; дренирование брюшной полости проводили в течение 23 суток, применяли частичное парентеральное питание; к этому сроку истечение хилезной жидкости прекратилось.

Среди осложнений зарегистрирован один случай некроза почки вследствие тромбоза левой почечной артерии. Во время релапаротомии на 4-е послеоперационные сутки обнаружили массивное диапедезное внутрибрюшное кровотечение, вероятно, обусловленное интенсивной антикоагулянтной терапией. Выполнена левосторонняя нефрэктомия. Осложнений со стороны правых почечных сосудов, нарушений функции контралатеральной почки при этом не выявлено.

У одного ребенка на 4-е сутки после операции, на фоне расширения диеты, возникли явления кишечной непроходимости, которые купированы консервативно.

Наиболее длительного лечения с многократными хирургическими вмешательствами потребовали последствия повреждения поджелудочной железы при резекции периаортальных участков нейробластомы у ребенка группы высокого риска. На 7-е сутки после операции были обнаружены признаки очагового панкреонекроза со скоплением жидкости в брюшной полости. Проводили дренирование очага на фоне антисекреторной, антибактериальной терапии. Прогрессирования некроза не наблюдалось,

Таблица 2

Зависимость результатов лечения от объема резекции

Table 2

The dependence of treatment results on resection volume

Признак Attribute	Прогрессия Progression n = 4	Стабилизация Stabilization n = 6	Значимость различий, p Significance of Differences, p
Тотальная резекция Total resection	1 (25%)	2 (33%)	0,78
Субтотальная резекция Subtotal resection	3 (75%)	4 (67%)	
Объем резекции (медиана; размах), % Resection volume (median; range), %	95; 90–97	93; 92–97	0,46

однако добиться прекращения скопления жидкости в брюшной полости не удалось. На 74-е сутки после резекции опухоли выполнена панкреатоцистостомия, симптомы купированы.

Ребенку, у которого имелось прорастание опухоли в позвоночный канал на уровне Th 8–12 позвонков без инвазии мозговых оболочек, произвели удаление паравerteбральных участков. В послеоперационном периоде, а также при дальнейшем наблюдении признаков блокады спинного мозга не выявлено. Продолжительность госпитализации в послеоперационном периоде варьировала в значительных пределах – от 5 до 80 дней (медиана – 17 дней, интерквартильный размах – от 8 до 30 дней). Одному ребенку с 3-й стадией заболевания в группе низкого риска после удаления 97% опухоли адъювантную химиотерапию не проводили. За период наблюдения (42 мес.) продолженного локального роста опухоли, прогрессии заболевания у него не выявили. Остальные 10 (91%) детей переведены на следующий этап лечения.

Превышение интервала в 21 день между курсами неоадъювантной и адъювантной химиотерапии в связи с длительным купированием послеоперационных осложнений произошло у 4 (40%) из 10 пациентов. Перерыв в химиотерапии составил у них от 30 до 80 дней (медиана – 33 дня), при этом изменений в программе лечения не проводили, а редукцию доз осуществляли в соответствии с рекомендациями протокола NB-2004 [1].

Длительность послеоперационного наблюдения составляет от 10 до 46 мес. (медиана – 30, интерквартильный размах – от 19 до 39 мес.); в группе высокого риска медиана составила 35 мес. (от 15 до 41 мес.); в группе промежуточного риска – 29 мес. (от 19 до 39 мес.). Последующее лечение включало полихимиотерапию – у 10 (100%) пациентов;

аутотрансплантацию костного мозга и биологическую терапию – у 6 (60%); лучевую терапию – у 2 (20%).

Среди пациентов группы промежуточного риска прогрессия не зарегистрирована. В группе высокого риска метастатическая прогрессия возникла у 3 (42%) пациентов, комбинированная прогрессия – у 1 (14%) ребенка. Летальный исход наступил у 2 пациентов на фоне прогрессии заболевания. Анализ общей и бессобытийной выживаемости представлен на рисунках 3 и 4.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль хирургического вмешательства в настоящем исследовании определена с позиций влияния периоперационных осложнений на здоровье пациента и дальнейшую терапию, а также взаимосвязи объема резекции с вероятностью прогрессии заболевания.

Снижение риска осложнений хирургического вмешательства во многом определяется ответом опухоли на предшествующее лечение. Во всех наблюдениях отмечена положительная динамика на фоне неоадъювантной химиотерапии в виде регресса первичной опухоли к моменту операции на 17–98% (медиана – 78%, интерквартильный размах – от 50 до 92%). Медиана максимального линейного размера очага, по данным компьютерной томографии, при инициальном исследовании составила 107 мм (интерквартильный размах – от 92 до 125 мм); перед операцией – 78 мм (интерквартильный размах – от 40 до 85 мм).

Отмечено также уменьшение вовлеченности в патологический процесс крупных магистральных сосудов и жизненно важных органов. Количество факторов риска, по данным компьютерной

Рисунок 3

Анализ общей выживаемости: график Каплана–Майера

Figure 3

Analysis of overall survival. Kaplan–Meier's diagram

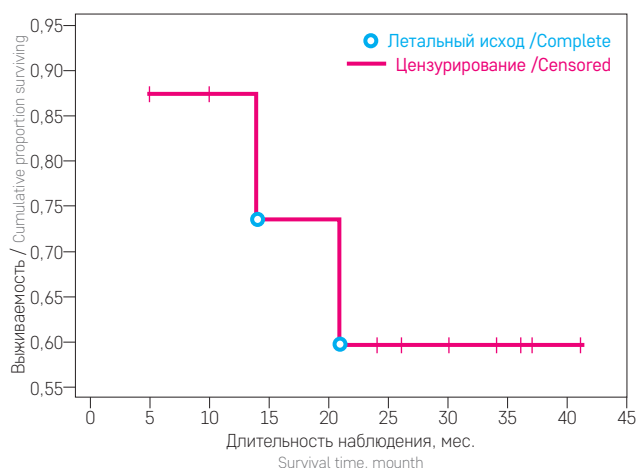
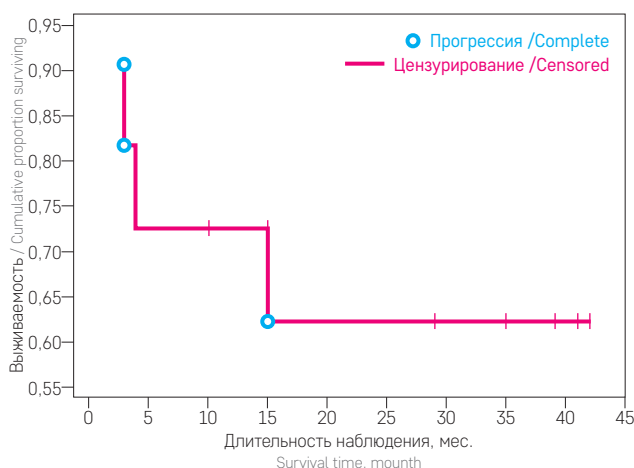


Рисунок 4

Анализ бессобытийной выживаемости: график Каплана–Майера

Figure 4

Analysis of event-free survival. Kaplan–Meier's diagram



томографии с контрастным усилением, снижалось на 1–3 (медиана – 2, интерквартильный размах – от 1 до 2) без статистически значимых различий ($p = 0,41$). Общее количество факторов риска, обнаруженное во время операции (медиана – 4, интерквартильный размах – от 2 до 6), было ниже, чем при оценке методов визуальной диагностики (медиана – 5, размах – от 3 до 6), без статистически значимой разницы ($p = 0,74$). При этом взаимосвязь между прямой и аппаратной визуализацией была значимо высокой ($r = 0,71$; $p = 0,03$).

Поскольку интерпретация результатов визуальных методов с контрастным усилением опухоли и сосудов позволяет объективно оценить дооперационную динамику размеров опухоли, осуществить прогнозирование риска операции, выбрать метод вмешательства, а также осуществлять контроль нерезецированных очагов на последующих этапах лечения, предпочтение следует отдавать именно данному способу.

Во всех представленных наблюдениях целью хирургического вмешательства была максимально возможная резекция опухоли вне зависимости от локализации и группы риска. Полноту удаления определяли визуально, без исследования опухолевых клеток в краях резекции, что допустимо в случае НБ [20]. Указанные показатели радикальности удаления опухоли были высокими в сравнении с данными других исследователей, сообщающих об объеме резекции, не превышающем 90% у четверти и более больных [18, 13].

В отношении влияния объема резекции первичного очага НБ на вероятность прогрессии заболевания до сих пор единого мнения не существует. Метаанализ 20 исследований с оценкой результатов лечения НБ при разных объемах резекции демонстрирует противоречивые точки зрения исследователей по данному вопросу [25]. В группе низкого риска наличие остаточных очагов опухоли не оказывает существенного влияния на дальнейшее течение заболевания [26]. Кроме того, тот факт, что летальность от хирургических осложнений у пациентов данной категории в 5 раз превышает риск смерти вследствие прогрессии заболевания [27], также свидетельствует об отсутствии необходимости радикального удаления. Авторы протокола NB-2004 рекомендуют воздержаться от повторной операции у пациентов этой группы наблюдения в случае повышенного риска хирургических осложнений, а при низком хирургическом риске выполнять вмешательство спустя не менее 1 года наблюдения [1]. В группах промежуточного и высокого рисков имеются данные о том, что радикальное удаление опухоли у пациентов с 4-й стадией существенно повышает вероятность благоприятного прогноза [20].

По результатам исследования NB-2004, значимое увеличение выживаемости после тотальной резекции по сравнению с частичной отмечено только при локальных формах опухоли [1]. Данная тенденция при лечении в рамках указанного протокола не выявлена у пациентов старше 18 мес., авторы не отмечают значимого влияния радикальной резекции на общую и бессобытийную выживаемость [28]. У пациентов группы высокого риска, получавших лечение по протоколу COG, при отсутствии ответа на индуктивную терапию роль радикального удаления опухоли была снижена [12]. При лечении в рамках протокола CCG не выявлено также значимых различий 5-летней бессобытийной выживаемости у пациентов с радикальной резекцией по сравнению с частичной [29]. Сравнение объемов резекции среди пациентов с прогрессией заболевания и без таковой в настоящем исследовании не выявило значимых различий (таблица 2).

При анализе осложнений 9 (82%) пациентов, включая ребенка с паретической кишечной непроходимостью, отнесены к группе II согласно классификации осложнений *Dindo–Clavien* [24]. Пациенты с панкреонекрозом и интраабдоминальным кровотечением на фоне лечения тромбоза почечной артерии отнесены к группе IV. Указанные осложнения не привели к снижению качества жизни пациентов, однако их лечение отсрочило дальнейшую специализированную терапию, что в ряде исследований рекомендуют рассматривать как фактор неблагоприятного прогноза [1, 18]. По результатам настоящего исследования статистически значимой корреляции длительности купирования послеоперационных осложнений с риском прогрессии заболевания не выявлено ($p = 0,53$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с высоким риском повреждения крупных сосудов, возрастающим вследствие рубцовых изменений, развивающихся на фоне неoadъювантной химиотерапии, операция у пациентов данной категории и лечение в раннем послеоперационном периоде должны осуществляться бригадой врачей, имеющих опыт резекции солидных опухолей центральной локализации и владеющих техникой сосудистого шва, с предварительной оценкой критериев риска при визуализации. Цель операции – резекция, направленная на циторедукцию и устранение масс-эффекта, без стремления к удалению всех участков опухоли. Профилактику тромботических осложнений и контроль локальной гемодинамики в послеоперационном периоде необходимо проводить даже при отсутствии зарегистрированного повреждения стенки крупных сосудов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sukhov M.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4412-3056>

Sokolov S.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3176-8229>

Narbutov A.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0168-8671>

Lyvina I.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1570-8418>

Andreev E.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1034-673X>

Ponomareva N.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4532-6613>

Skorobogatova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Bryzheva I.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7933-2187>

Komarova T.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6889-1063>

Isaeva M.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6222-7057>

Литература

- Berthold F., ed. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Available at: http://nodgo.org/sites/default/files/protocol_neuroblastoma-1.pdf [Usage date: 30.07.2017].
- Simon T., Fischer M., Hero B. Individualized therapy in neuroblastoma. Russian Journal of Children Hematology and Oncology 2016; 3 (4): 36–47. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-4-6-7
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. J Clin Oncol 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1016/j.jco.2012.07.022
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Андреев Е.С., Муфтахова Г.М., Новичкова Г.А., Варфоломеева С.Р. Диспансерное наблюдение за пациентами с нейробластомой группы низкого риска (за исключением 4Стадии). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2015; 1: 101–6. DOI: 10.17650/2311-1267-2015-1-101-106
- Пролесковская И.В., Назарук С.И., Конопля Н.Е. Локальный контроль пациентов с нейробластомой группы высокого риска: в рамках протокола NB 2004 М (Республика Беларусь). Онкологический журнал 2017; 2 (42): 21–7.
- Казанцев И.В., Геворгян А.Г., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Козлов А.В., Андреева Т.В. и др. Высокодозная полихимиотерапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с нейробластомой группы высокого риска: опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5 (4): 11–20. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-11-20
- Хижников А.В., Казанцев А.П. Лечение пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Онкопедиатрия 2017; 4 (2): 131–40. DOI: 10.15690/onco.v4i2.1707
- Iehara T., Hamazaki M., Tajiri T., Kawano Y., Kaneko M., Ikeda H., et al. Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. Int. J Clin Oncol 2013; 18 (3): 389–95. DOI: 10.1007/s10147-012-0391-y
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Лихоткина В.И., Терещенко Г.В., Терновская Е.С., Щербаков А.П. и др. Легочные метастазы при нейробластоме у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17(2): 92–102. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-92-102
- Пролесковская И.В., Волочник Е.В., Букат В.П., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Прогностическое значение наиболее частых цитогенетических перестроек при нейробластоме. Результаты Республиканского научно-практического центра детской онкологии, гематологии и иммунологии Республики Беларусь. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019; 6 (1): 11–9. DOI: 10.17650/2311-1267-2019-6-1-11-19
- Bagatell R., McHugh K., Naranjo A., Ryn C., Kirby C., Brock P., et al. Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. J Clin Oncol 2016; 34 (7): 740–46. DOI: 10.1200/jco.2015.63.2042
- Lei Du, Ling Liu, Chi Zhang, Wei Cai, Yeming Wu, Jun Wang, Fan Lv. Role of surgery in the treatment of patients with high-risk neuroblastoma who have a poor response to induction chemotherapy Journal of pediatric surgery 2014; 9: 528–33. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.11.061
- Rubie H., Bernardi B., Gerrard M., Canete A., Ladenstein R., Couturier J., et al. Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. J Clin Oncol 2011; 29 (4): 449–55. DOI: 10.1200/jco.2010.29.5196
- Davidoff A.M., Corey B.L., Hoffer F.A., Santana V.M., Furman W.L., Bowman L.C., et al. Radiographic assessment of resectability of locoregional disease in children with high-risk neuroblastoma during neoadjuvant chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2005; 44 (2): 158–62. DOI: 10.1002/pbc.20041
- La Quaglia M.P., Kopp E.B., Spengler B.A., Meyers M.B., Biedler J.L. Multidrug resistance in human neuroblastoma cells. Journal of pediatric surgery 1991; 26: 1107–12. DOI: 10.1016/0022-3468(91)90684-l
- Рачков В.Е., Сухов М.Н., Козлов Ю.А., Новожилов В.А., Андреев Е.С., Хелая Д.О. Возможности эндовидеохирургии в лечении нейробластом у детей. Детская хирургия 2014; 6: 18–23.
- Андреев Е.С., Талыпов С.Р., Шаманская Т.В., Грачёв Н.С., Ускова Н.Г., Качанов Д.Ю. и др. Малоинвазивное хирургическое лечение детей с нейробластомой торакоабдоминальной локализации. Онкопедиатрия 2016; 3 (2): 140.
- Поляков В.Г., Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Лебедев В.И., Казанцев А.П., Керимов П.А. и др. Хирургический метод при опухо-

- лях торакоабдоминальной локализации у детей: современное состояние проблемы и опыт клиники. Онкопедия-2014; 1: 13–9. DOI: 10.15690/onco.v1.i1.1402
19. Cecchetto G., Mosseri V., De Bernardi B., Helardot P., Monclair T., Costa E., et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23 (33): 8483–9. DOI: 10.1200/jco.2005.02.4661
 20. La Quaglia M.P., Kushner B.H., Su W., Heller G., Kramer K., Abramson S., et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 412–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028
 21. Englum B.R., Rialon K.L., Speicher P.J., Gulack B., Driscoll T.A., Kreissman S.G., Rice H.E. Value of surgical resection in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & cancer* 2015; 62 (9): 1529–35. DOI: 10.1002/pbc.25504
 22. Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–77. DOI: 10.1200/jco.1993.11.8.1466
 23. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata C., Krug K.B., Wootton-Gorges S.L., Kanegawa K., et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011; 261 (1): 243–57. DOI: 10.1148/radiol.11101352
 24. Dindo D., Demartines N., Clavien P.A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery* 2004; 240 (2): 205–13. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
 25. Zwaveling S., Tytgat G.A.M., Zee D.C., Wijnen M.H.W.A., Heij H.A. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may > 95% tumour resection suffice? *J Pediatr Surg international* 2012; 28: 953–9. DOI: 10.1007/s00383-012-3109-3
 26. Matthay K.K., Sather H.N., Seeger R.C., Haase G.M., Hammond G.D. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7 (2): 236–44. DOI: 10.1200/jco.1989.7.2.236
 27. Hero B., Simon T., Spitz R. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the Prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26(9): 1504–10. DOI: 10.1200/jco.2007.12.3349
 28. Simon T., Häberle B., Hero B., von Schweinitz D., Berthold F. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol* 2013; 31(6): 752–8. DOI: 10.1200/jco.2012.45.9339
 29. Adkins E.S., Sawin R., Gerbing R.B., London W.B., Matthay K.K., Haase G.M. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (6): 931–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041

Правила оформления статей

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (в отдельных файлах: текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Все страницы пронумерованы.

Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, 1,5 интервала.

2. На 1-й странице: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждений, в которых выполнена работа, их полный адрес с индексом.

В конце статьи: контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты и фамилия, имя, отчество, занимаемая должность, ученая степень, ученое звание авторов.

3. Объем статей: оригинальная – не более 12 стр.; описание наблюдений, заметки из практики – не более 5 стр.; обзор литературы – до 20 стр.

К статье должно быть приложено резюме на русском и английском языках: название статьи, фамилии и инициалы авторов, название учреждений, содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т.д.). Объем резюме – до 1500 знаков с пробелами; количество ключевых слов – до 10.

4. Иллюстративный материал:

● фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

● фотографии представляются в оригинале или электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

● графики, схемы и рисунки – в формате EPS. Adobe Illustrator 7.0–10.0.

● Все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями на отдельном листе, фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи;

● все таблицы пронумерованы, иметь название; все сокращения расшифрованы в примечании к таблице;

● ссылки на таблицы, рисунки и др. иллюстративные материалы приводятся по тексту статьи в круглых скобках.

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование не общепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

● список ссылок в порядке цитирования; все источники пронумерованы, их нумерация должна строго соответствовать нумерации в тексте статьи;

● для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 6, указывают первые 6, далее «и др.» в русском или «et al.» – в английском тексте);

● при ссылке на статьи из журналов указывают название статьи; журнала, год, том, номер выпуска, страницы;

● при ссылке на монографии указывают полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

● при ссылке на авторефераты диссертаций – полное название работы, докторская или кандидатская, год и место издания;

● при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника;

● все ссылки на литературные источники печатают арабскими цифрами в квадратных скобках: например [5];

● количество цитируемых работ: в оригинальных статьях желательно не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно, в порядке общей очереди.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Электронная почта: journal@fnkc.ru

Сравнение методов тотального облучения тела с использованием *TomoTherapy* и ротационной лучевой терапии, модулированной по объему на ускорителе *Elekta*: опыт одного Центра

А.А. Логинова¹, Д.А. Кобызева¹, Д.А. Товмасын^{1,2}, А.П. Черняев², А.О. Лисовская¹,
М.А. Масчан¹, А.В. Нечеснюк¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

В работе представлен опыт НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по разработке и внедрению двух способов тотального облучения тела (TOT), основанных на лучевой терапии с модуляцией по интенсивности, а именно спиральной томотерапии (*Helical Tomotherapy*) и технологии ротационной лучевой терапии, модулированной по объему, – VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), осуществляемой на классическом линейном ускорителе *Elekta Synergy*. Цель работы: дозиметрическое сравнение двух методов тотального облучения тела – с использованием *TomoTherapy* и линейного ускорителя *Elekta*, реализуемых в одном Центре. Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России. Тотальное облучение тела провели 156 пациентам детского возраста, страдающим различными гематологическими заболеваниями. Режим облучения: разовая очаговая доза – 2,0 Гр до суммарной очаговой дозы 12,0 Гр за 3 дня облучения (2 фракции в день с интервалом не менее 6 ч). На этапе предлучевой подготовки были оконтурены все тело и ребра в качестве мишеней, а также легкие, почки и передний отрезок глаза как критические структуры. При планировании облучения взяты за основу следующие параметры: не менее 95% PTV (*Planning Target Volume*) должно получать дозу 11,4 Гр; не менее 95% объема ребер должно получать 10,0 Гр; объем каждого легкого, получающего 8,0 Гр, не должен превышать 40%; средняя доза в каждой из почек не должна превышать 9,0 Гр; доза в переднем отрезке глаза должна быть максимально снижена при сохранении дозы в PTV. Всего в период с июля 2014 по декабрь 2018 года TOT проведено 156 пациентам, в том числе 128 – на аппарате *TomoTherapy* и 28 – на линейном ускорителе *Elekta*. В отделении лучевой терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были разработаны и внедрены в практику четко сформулированные дозиметрические критерии принятия плана облучения. Стандартизированный подход к TOT был реализован при облучении 17 пациентов на линейном ускорителе *Elekta* и 91 пациента – на *TomoTherapy*. В обеих методиках качество покрытия мишеней удовлетворяло предписанным критериям. В стандартизированном варианте TOT 95% объема ребер получило в соответствии с предписанием не менее 10,0 Гр (как на *TomoTherapy*, так и на *Elekta*); 95% PTV получило соответственно $11,7 \pm 0,2$ Гр и $11,6 \pm 0,1$ Гр. Средняя доза в почках не превышала 8,0 Гр в обеих методиках; объем легких, получающих дозу 8,0 Гр, не превышал 40%. Минимальная доза в легких составила $6,2 \pm 0,2$ и $5,1 \pm 0,4$ Гр для *TomoTherapy* и *Elekta* соответственно. Облучение мишени проводится более равномерно при использовании *TomoTherapy*, что подтверждают меньшие значения индексов гомогенности для *TomoTherapy* ($16 \pm 4\%$) по сравнению с *Elekta* ($19 \pm 3\%$). Разработанные методики TOT позволяют подводить предписанную дозу к мишени при сохранении заданных уровней доз в органах риска. Планы *TomoTherapy* показывают лучшее покрытие мишени и гомогенность, чем VMAT планы для *Elekta*. Использование стандартизированного подхода позволяет количественно оценить планы лучевой терапии и в дальнейшем сравнить результаты лечения для отдельных групп пациентов, получавших TOT в различных вариантах.

Ключевые слова: тотальное облучение тела (TOT), ротационная лучевая терапия, модулированная по объему, спиральная томотерапия, гистограммы доза–объем (ГДО), органосохраняющее облучение

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 01.10.2019

Принята к печати 28.10.2019

Контактная информация:

Логинова Анна Анзоровна, старший медицинский физик отделения лучевой терапии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1.

E-mail: aloginovaa@gmail.com

© 2019 by NMRC PHOI

Received 01.10.2019

Accepted 28.10.2019

Comparison of total body irradiation using *TomoTherapy* and volume-modulated rotational radiation therapy Elekta. A single center experience on pediatric patients

A.A. Loginova¹, D.A. Kobzyeva¹, D.A. Tovmasyan^{1, 2}, A.P. Chernyaev², A.O. Lisovskaya¹, M.A. Maschan¹, A.V. Nechesnyuk¹

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² Lomonosov Moscow State University, Moscow

Correspondence:

Anna A. Loginova, Senior Medical Physicist in radiation therapy department of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: aloginovaa@gmail.com

This study presents the experience of one center in the development and implementation of two different methods of total body irradiation (TBI) based on radiation therapy with intensity modulation, namely, Helical Tomotherapy (HT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), implemented on the classic linear accelerator Elekta Synergy. The aim of the work is the comparison of two TBI methods, as well as a description of the process of introducing these methods into the routine practice of the radiotherapy department. The study was approved by the Independent Ethics Committee of the Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Prescribed total doses: PTV – 12.0 Gy with a single fraction of 2.0 Gy twice per a day, at least 95% of PTV should have received a dose of 11.4 Gy, the volume of each lung receiving 8.0 Gy should not exceed 40%, the average dose in each of the kidneys should not exceed 9.0 Gy, the dose in the anterior segment of the eye should be reduced as much as possible while maintaining the dose in surrounding part of PTV. In total, from July 2014 to December 2018, 156 patients received TBI, 128 of which on Tomotherapy and 28 on Elekta. The use of a standardized approach to TBI from July 2015 to December 2018 made it possible to introduce TBI into the routine practice of the radiotherapy department. A standardized approach to TBI was implemented with the irradiation of 17 on Elekta and 91 on Tomotherapy. It allowed us to obtain uniform reproducible results in terms of dosimetric criteria. The volume of lungs receiving a dose of 8.0 Gy did not exceed 40% for Tomotherapy and for Elekta, the average dose in the kidneys did not exceed 8.0 Gy for both modalities. In the standardized versions of TBI, 10.0 Gy cover at least 95% of the ribs volume, in accordance with the prescription. In both cases, the quality of PTV coverage met the prescribed criteria, namely, at least 95 percent of the volume of PTV received at least 95% of the prescribed dose (11.4 Gy). The minimum dose in the lungs was 6.2 ± 0.2 Gy and 5.1 ± 0.4 Gy, for Tomotherapy and Elekta respectively. The presence or absence of the clinical significance of this criterion is to be assessed. The developed TBI methods allow to deliver the prescribed dose to the target while maintaining the specified dose levels in the organs at risk. However, Tomotherapy plans have better target coverage and homogeneity than VMAT-based plans for Elekta. The use of a standardized approach makes it possible to quantify treatment plans for these techniques.

Key words: Total body irradiation (TBI), Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT), Helical Tomotherapy (HT), Dose Volume Histograms (DVH), organ sparing irradiation

Loginova A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 49–57.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-49-57

Тотальное облучение тела (TOT) широко используется в рамках программ кондиционирования перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у гематологических пациентов детского возраста группы высокого риска и в рецидиве болезни. Считается, что миелоабляция более эффективна при использовании TOT, чем при химиотерапии [1]. Кроме того, тотальным облучением тела достигается необходимая иммуносупрессия, тем самым предотвращая отторжение донорских гемопоэтических клеток. В то же время нет сомнений в токсичности этого метода лечения, сопряженной с развитием тяжелых, в том числе угрожающих жизни острых и поздних осложнений, связанных с полученной дозой облучения [2–6].

В последнее время появились новые технические возможности, современные ускорители дали импульс к развитию новых технологий TOT. Все больше клиник по всему миру совершенствуют и развивают методики TOT и тотального облучения костного мозга (ТОКМ) с модуляцией интенсивности с целью однородного облучения тела пациента при снижении дозы в органах риска [7–20].

Цель работы: представить опыт НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России по разработке и

внедрению двух различных способов TOT, основанных на лучевой терапии с модуляцией по интенсивности: спиральной Томотерапии (*Helical Tomotherapy* – HT) и технологии ротационной лучевой терапии, модулированной по объему, – VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование поддержано Независимым этическим комитетом и утверждено решением Ученого совета НИИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НИИЦ ДГОИ).

Предлучевую разметку выполняли на компьютерном томографе GE *LightSpeed* RT16: толщина среза – 5–7,5 мм; напряжением на рентгеновской трубке – 120 кВ. Для обеспечения воспроизводимости укладки применяли методы индивидуальной фиксации – термопластические маски, подголовники и вакуумные матрасы; пациенты располагались в удобном положении лежа на спине.

Оконтурирование мишени и органов риска проводили в системе *MonacoSim* 5.10 (*Elekta*). Органы риска: правое и левое легкое (Lung_R, Lung_L), правая и левая почки (Kidney_L и Kidney_R), правый и левый хрусталики (передний отрезок глаза; Lens_R

и Lens_L). Мишень (*Planning Target Volume* – PTV) – голова, тело и конечности пациента, за исключением органов риска.

Предписываемые дозы: PTV – суммарная очаговая доза (СОД) 12,0 Гр при разовой очаговой дозе (РОД) 2,0 Гр; не менее 95% PTV должно получать дозу 11,4 Гр; объем каждого легкого, получающего 8,0 Гр, не должен превышать 40%; средняя доза в каждой из почек не должна превышать 9,0 Гр; доза в переднем отрезке глаза должна быть максимально снижена при сохранении дозы в PTV.

Расчет лечебных планов проводили с использованием систем планирования *TomoTherapy 4.2* (Accuray) и *Monaco 5.10* (Elekta). В обоих случаях для пациентов ростом больше 120 см при сканировании на компьютерном томографе происходило разделение на две серии изображений: верхняя часть тела пациента (голова, тело и верхняя часть бедер) и нижняя часть тела (нижняя часть бедер, голени и ступни). С учетом спиральной доставки дозы при расчете в системе планирования *TomoTherapy* стыковок полей внутри каждой серии не было. Для получения заданного распределения дозы в системе планирования *Monaco* использовалась одновременная оптимизация нескольких полных (360°) VMAT-арок с разными изоцентрами, частично перекрывающихся, с энергией пучков 6 и 10 МэВ, что создает дополнительные стыковки полей внутри серий. При облучении нижних конечностей использовалось статическое положение гантри и несколько полей с модуляцией по интенсивности и поворотом лечебного стола.

Контроль качества включал в себя индивидуальную дозиметрическую проверку каждого лечебного плана. На *TomoTherapy* измеряли

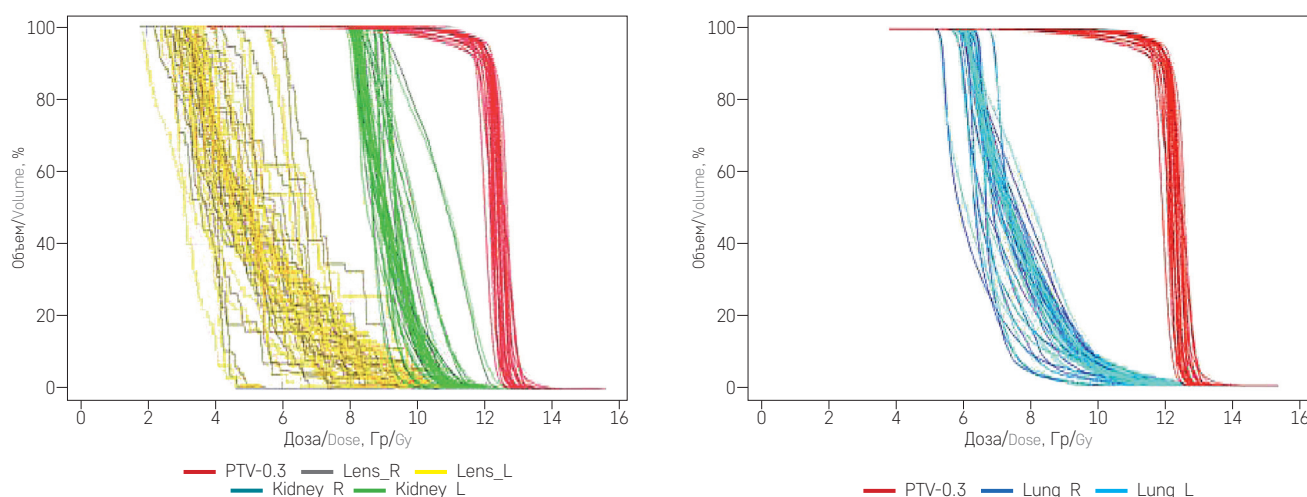
абсолютную дозу с использованием ионизационных камер (*ExtraDIN Chambers*, A1SL), 8-канального электрометра (*Tomo Electrometer* от *Standart Imaging*) и тканезквивалентного фантома (*Cheese Phantom*). Измерения проводили как минимум в 4 случайно выбранных точках, две из которых соответствовали по расположению и распределению дозы органам риска (легкие или почки), а две другие располагались в области мишени. Максимально допустимое отклонение измеренной дозы от расчетной в подавляющем большинстве случаев (95%) не превышало 3%. На ускорителе *Elekta* индивидуальная проверка планов включала измерение двумерных распределений дозы с помощью массива ионизационных камер *MatrixXX* (IBA). Количество точек, удовлетворяющих выбранному дозиметрическому критерию, – не менее 95%. В случае превышения отклонения измеренной дозы от расчета повторно оптимизировали планы.

Перед началом лечения с целью верификации положения пациента выполняли процедуры визуализации на основе мегавольтной компьютерной томографии на *TomoTherapy* или компьютерной томографии в коническом пучке на *Elekta*. Сначала проводили сканирование области головы, затем регистрацию изображений; полученные смещения применялись к текущему положению пациента. Следующий шаг – последовательное сканирование области груди и живота. Если результат регистрации изображений был удовлетворительным, начинали подведение лечебной дозы; если неудовлетворительным, положение пациента корректировали и выполняли повторное сканирование.

Рисунок 1

Гистограммы «доза–объем» для пациентов, получавших TOT на аппарате *TomoTherapy* в период с июля 2014 по июль 2015 года

Figure 1
Dose–Volume Histograms for the patients, received Total Body Irradiation using TomoTherapy from June 2014 to July 2015



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в первый год применения методики TOT (с июля 2014 по июль 2015 года) на *TomoTherapy* при стандартном фракционировании 12,0 Гр, по 6 фракций дважды в день, получили 37 пациентов (рисунки 1). Несмотря на удовлетворение условиям предписания, доза в органах риска у разных пациентов отличалась. Таким образом, первый опыт применения *TomoTherapy* для TOT показал необходимость внедрения стандартизации на всех этапах TOT, включая укладку и иммобилизацию пациента, подбор фиксирующих приспособлений, оконтуривание, планирование, процедуры оценки и принятия планов, гарантии качества, верификации положения пациента перед началом терапии. Внедрение стандартизированного подхода необходимо для проведения в будущем анализа результатов терапии, а это возможно только в случае однородного распределения дозиметрических критериев в рассматриваемой группе пациентов.

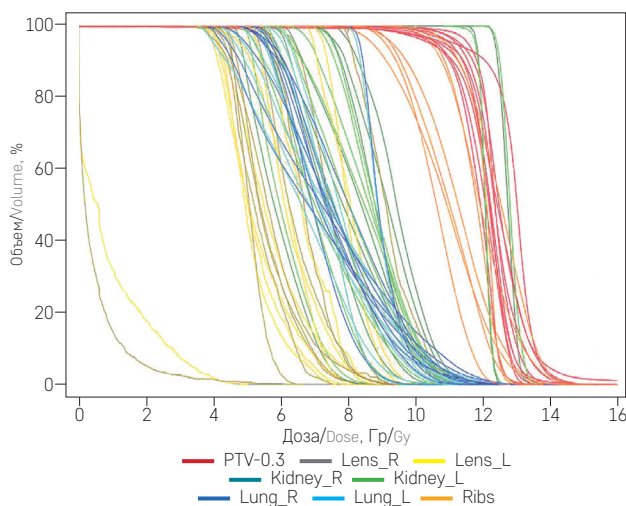
Важная задача отделения лучевой терапии, где проводится TOT, – обеспечение непрерывности курса лечения для пациентов, несмотря на возможные технические сбои работы аппаратуры. Таким образом, разработка методики TOT на альтернативном оборудовании, а именно на линейном ускорителе *Elekta*, стала следующей приоритетной задачей. Линейный ускоритель *Elekta* в силу технических особенностей менее приспособлен к проведению TOT, чем аппарат *TomoTherapy*. Для обеспечения единообразия результатов при разработке метода TOT на *Elekta* были использованы критерии, установленные для

Рисунок 2

Гистограммы «доза–объем» первых 11 пациентов, получавших TOT на аппарате *Elekta*

Figure 2

Dose–Volume Histograms for the first 11 patients, received TBI using *Elekta*



TomoTherapy. Оработка методики TOT на *Elekta* потребовала определенных усилий при планировании лучевой терапии, направленных на создание заданного распределения дозы, а также на физико-техническое обеспечение гарантии качества такого вида лечения. На рисунке 2 представлены гистограммы «доза–объем» первых 11 пациентов, получивших TOT на *Elekta*.

Следующим шагом стала разработка критериев оценки планов лучевой терапии, на основании которых можно делать вывод об их приемлемости и соответствии принятым стандартам. При разработке данных критериев было решено разделить исследуемые дозиметрические параметры на две группы. Первая группа содержит целевые значения параметров, по достижении которых качество плана считается оптимальным, и работа над дальнейшей оптимизацией плана может быть прекращена. Вторая группа содержит значения параметров, которые считаются минимально приемлемыми для принятия плана в работу. Стоит отметить, что планы, оптимальные с точки зрения дозиметрических критериев, не всегда являются таковыми с точки зрения практического применения и здравого смысла. В частности, индивидуальные анатомические особенности некоторых пациентов делают труднодостижимым гомогенное распределение дозы в PTV (требования целевых значений по минимальной и максимальной дозе). Достижение целевых значений в данном случае означает большие временные затраты, а также неоправданное техническое усложнение плана, приводящее к существенному удлинению сеанса облучения и возможным сбоям в работе радиотерапевтического оборудования. В таких случаях принятие в работу планов, удовлетворяющих приемлемым критериям, вполне оправдано.

Международная комиссия радиационных единиц и измерений в своем докладе № 83 [21] рекомендует при оценке качества планов лучевой терапии, помимо средней дозы в мишени, фиксировать также дозы, близкие к минимальным – $D_{\min}$ (доза, которую получает не менее 98% объема мишени) и к максимальным значениям – $D_{\max}$ (максимальная доза, которую получает не менее 2% объема мишени), а также индекс гомогенности, описывающий степень равномерности облучения мишени HI:

$$HI = \frac{D_{\max} - D_{\min}}{D_{50}} \times 100\%;$$

где D_{50} – медиана поглощенной дозы (доза, которую получает 50% объема PTV).

Было решено также контролировать минимальную дозу в ребрах (*Ribs*) и легких, изменить ограничение средней дозы в почках с 9,0 до 8,0 Гр. Доза в хрусталиках не нормируется, но снижается до

Таблица 1

Дозиметрические критерии принятия планов TOT

Table 1

Dosimetric criteria for acceptance of TBI plans

Структура Structure	Целевое значение Objective value	Приемлемое значение Acceptable value
PTV PTV	$D_{mean} (12,0 \text{ Гр}) \pm 2\%$ $D_{mean} (12,0 \text{ Gy}) \pm 2\%$	$D_{mean} (12,0 \text{ Гр}) \pm 5\%$ $D_{mean} (12,0 \text{ Gy}) \pm 5\%$
	$D_{min} > 11,4 \text{ Гр}$ $D_{min} > 11,4 \text{ Gy}$	$D95\% > 11,4 \text{ Гр}$ $D95\% > 11,4 \text{ Gy}$
	$D_{max} < 13 \text{ Гр}$ $D_{max} < 13 \text{ Gy}$	$D5\% < 13,0 \text{ Гр}$ $D5\% < 13,0 \text{ Gy}$
Ребра Ribs	$D95\% > 10,0 \text{ Гр}$ $D95\% > 10,0 \text{ Gy}$	$D90\% > 10,0 \text{ Гр}$ $D90\% > 10,0 \text{ Gy}$
Легкие Lungs	$D99\% > 6,0 \text{ Гр}$ $V6 > 99\%$ $V8 < 40\%$ $D99\% > 6,0 \text{ Gy}$ $V6 > 99\%$ $V8 < 40\%$	$D90\% > 6,0 \text{ Гр}$ $V6 > 90\%$ $V8 < 40\%$ $D90\% > 6,0 \text{ Gy}$ $V6 > 90\%$ $V8 < 40\%$

Примечание: D_{mean} – средняя доза; $D95$; $D5$; $D90$; $D99$ – значение дозы, которую получает не менее указанного объема структуры (%); $V6$ и $V8$ – объем структуры, получающий 6 и 8 Гр соответственно.

Notes: D_{mean} – average dose; $D95$, $D5$, $D90$, $D99$ – dose, that covers a specified structure volume; $V6$ and $V8$ – volume of structure, received 6 and 8 Gy.

минимального уровня, зависящего от анатомических особенностей каждого пациента, при сохранении качественного покрытия мишени в области орбит. В таблице 1 представлены разработанные дозиметрические критерии принятия планов для TomoTherapy.

Таблица 2

Данные о средней (D_{mean}), минимальной (D_{min}) и максимальной (D_{max}) дозах в объеме мишеней

Table 2

Information about average (D_{mean}), minimal (D_{min}), maximum (D_{max}) doses in volume of following structures

Структура Structure	Модальность Modality	D_{mean} , Гр D_{mean} , Gy	D_{min} , Гр D_{min} , Gy	D_{max} , Гр D_{max} , Gy	D90, %	D95, %	HI, %
PTV_Body	TomoTherapy	$12,1 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,3$	$12,9 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,1$	$11,6 \pm 0,1$	16 ± 4
	Elekta	$12,3 \pm 0,1$	$11,0 \pm 0,3$	$13,3 \pm 0,2$	$11,7 \pm 0,1$	$11,5 \pm 0,2$	19 ± 3
	p	< 0,01	0,53	< 0,01	0,26	0,19	< 0,01
PTV_Legs	TomoTherapy	$12,2 \pm 0,2$	$11,9 \pm 0,1$	$12,6 \pm 0,2$	$12,0 \pm 0,1$	$11,9 \pm 0,1$	6 ± 2
	Elekta	$12,3 \pm 0,2$	$11,0 \pm 0,5$	$13,1 \pm 0,4$	$11,8 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,3$	17 ± 5
	p	0,16	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Ribs	TomoTherapy	$11,6 \pm 0,3$	$10,5 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,3$	$10,9 \pm 0,4$	$10,7 \pm 0,4$	18 ± 5
	Elekta	$11,6 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0,3$	$12,6 \pm 0,2$	$10,7 \pm 0,3$	$10,4 \pm 0,30$	23 ± 5
	p	0,54	< 0,01	< 0,01	< 0,05	< 0,01	< 0,01

Примечание: тело – PTV_Body; ноги – PTV_Legs; ребра – Ribs; $D90$ и $D95$ – дозы, которые получает не менее 90 и 95% мишени соответственно; HI – индекс гомогенности.

Notes: PTV_Body, PTV_Legs, Ribs. $D90$ and $D95$ – the dose, that covers at least 90 and 95% of target volume. HI – Homogeneity Index.

Применение стандартизированного подхода к TOT в период с июля 2015 по декабрь 2018 года позволило внедрить TOT в рутинную практику отделения лучевой терапии. Разработка шаблонов оконтуривания, планирования и оценки планов упростила процесс проведения TOT в целом, что позволило получить единообразные воспроизводимые результаты с точки зрения дозиметрических критериев.

Стандартизированный подход к TOT удалось внедрить при облучении 17 пациентов на Elekta и 91 пациента на TomoTherapy. В таблицах 2, 3 представлено сравнение результатов анализа планов вышеуказанных групп пациентов; на рисунках 3, 4 – гистограммы групп пациентов, получивших стандартизированный TOT на TomoTherapy и Elekta. Для удобства сравнения двух методов на рисунке 5 показаны усредненные гистограммы «доза–объем» для двух групп пациентов, получивших стандартизированное TOT на TomoTherapy ($n = 91$) и Elekta ($n = 17$).

Для сравнения результатов был выбран U-критерий Манна–Уитни – непараметрический статистический критерий, используемый для сравнения двух выборок, независимых по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Суть метода состоит в определении, достаточно ли мала зона перекрещивающихся значений между двумя вариационными рядами (ранжированным рядом значений параметра в первой выборке и таким же во второй выборке). Чем меньше значение критерия, тем

Таблица 3

Результаты анализа планов групп пациентов, получивших TOT на TomoTherapy (n = 91) и Elekta (n = 17)

Table 3

Results of plan analysis for two groups of patients, received Total Body Irradiation using TomoTherapy (n = 91) и Elekta (n = 17)

Структура Structure	Модальность Modality	D_{mean} Гр D_{mean} Gy	D_{min} Гр D_{min} Gy	D_{max} Гр D_{max} Gy	V8, %	V6, %
Lung_L Lung_R	TomoTherapy	$7,7 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,2$	$11,4 \pm 0,4$	$33,4 \pm 4,3$	$99,1 \pm 1,8$
	Elekta	$7,7 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,4$	$11,2 \pm 0,4$	$38,3 \pm 3,1$	$80,8 \pm 5,8$
	p	< 0,05	< 0,01	< 0,01	< 0,01	< 0,01
Kidney_L Kidney_R	TomoTherapy	$7,7 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,4$	$10,1 \pm 0,6$		
	Elekta	$7,5 \pm 0,4$	$5,6 \pm 0,7$	$9,9 \pm 0,3$		
	p	< 0,01	< 0,01	0,14		
Lens_L Lens_R	TomoTherapy	$4,9 \pm 1,0$	$3,3 \pm 0,8$	$7,7 \pm 1,7$		
	Elekta	$5,8 \pm 0,6$	$4,5 \pm 0,7$	$8,0 \pm 0,7$		
	p	0,08	< 0,01	0,16		

Примечание: средняя (D_{mean}), минимальная (D_{min}) и максимальная (D_{max}) дозы в органах риска – левом и правом легких (Lung_L и Lung_R), левой и правой почках (Kidney_L и Kidney_R), левом и правом хрусталиках (Lens_L и Lens_R); V8 – объем легкого, получающий дозу 8,0 Гр; V6 – объем легкого, получающий дозу 6,0 Гр.

Notes: D_{mean} – average dose, D_{min} – minimum dose, D_{max} – maximum dose in following organs at risk: left and right lungs (Lung_L Lung_R), left and right kidneys (Kidney_L and Kidney_R), left and right lens (Lens_L and Lens_R); V8 and V6 – volume of lung, covered dose 8 Gy and 6 Gy.

Рисунок 3

Гистограммы «доза–объем» 91 пациента, получившего стандартизированное TOT на TomoTherapy

Figure 3

Dose-Volume Histograms for 91 patients received standardized Total Body Irradiation using TomoTherapy

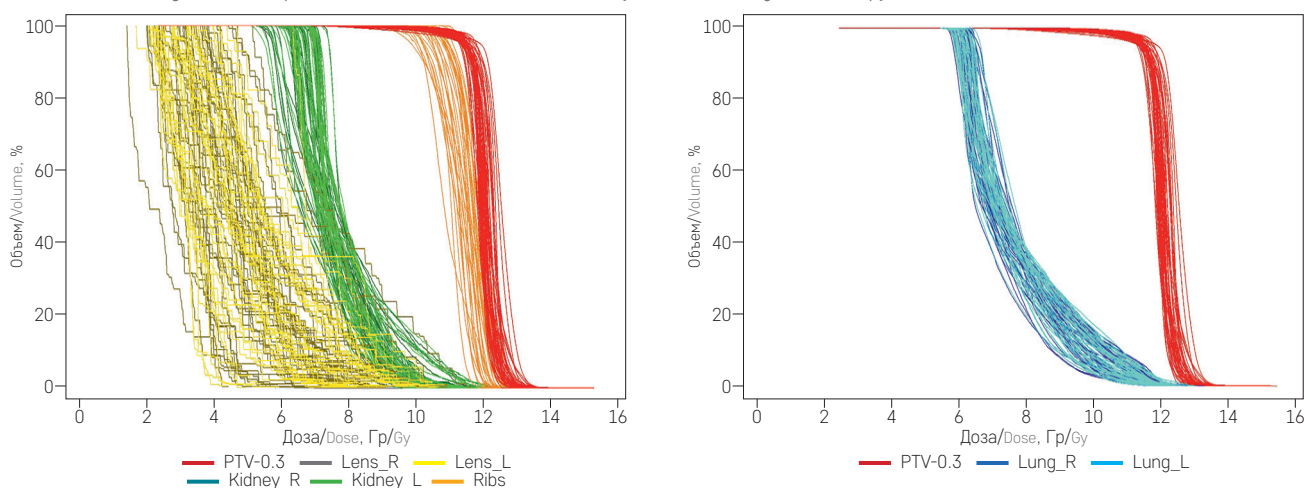
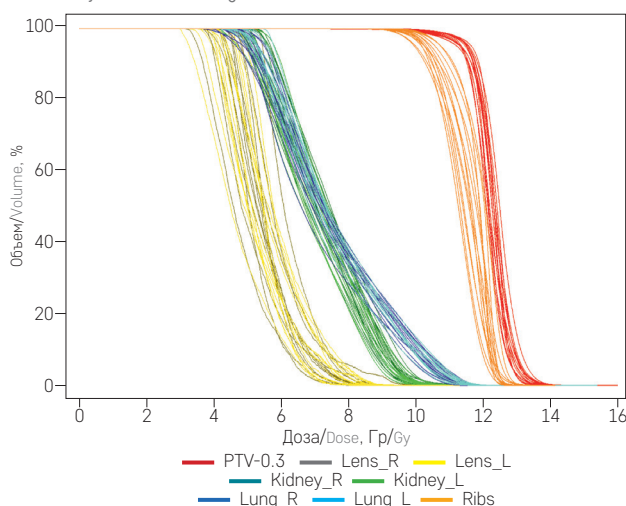


Рисунок 4

Гистограммы «доза–объем» 17 пациентов, получивших стандартизированное TOT на Elekta

Figure 4

Dose-Volume Histograms for 17 patients received standardized Total Body Irradiation using Elekta



более вероятно, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. В таблицах 2, 3 приведено значение p – уровня статистической значимости. Этот показатель присутствует при расчете всех статистических критериев и отражает степень точности вывода о наличии различий. При $p \leq 0,05$ с вероятностью ошибки 5% можно утверждать, что два распределения существенно различаются.

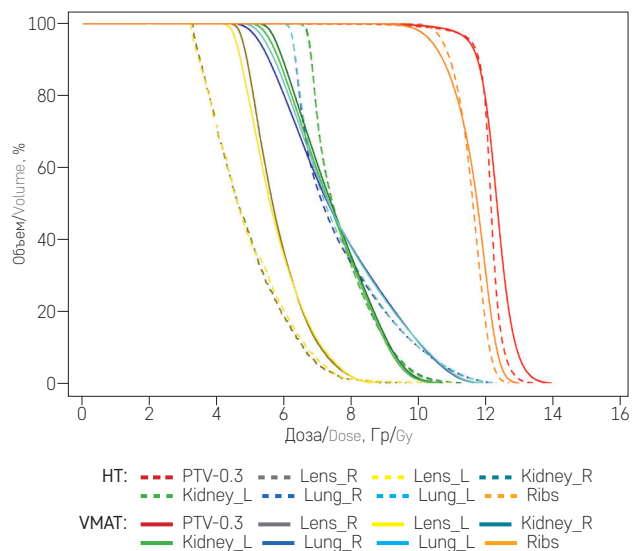
При внедрении подхода к TOT, разработанного для TomoTherapy, к TOT на ускорителе Elekta мы столкнулись со следующей проблемой: выполнение обязательного критерия $V8 < 40\%$ для легких оказалось возможным только в случае нарушения другого критерия приемлемости плана: покрытие дозой 6,0 Гр не менее 90% объема легких. Таким образом, 6,0 Гр получает $99,1 \pm 1,8\%$ объема легких в случае TomoTherapy и $80,8 \pm 5,8\%$ в случае Elekta, при этом минимальная доза в легких составляет $6,2 \pm 0,2$ Гр и $5,1 \pm 0,4$ Гр соответственно.

Рисунок 5

Усредненные гистограммы «доза–объем» для двух групп пациентов, получивших стандартизированное TOT на *TomoTherapy* (HT, n = 91) и *Elekta* (VMAT, n = 17)

Figure 5

Averaged Dose–Volume Histograms for two groups of patients received standardized Total Body Irradiation using *TomoTherapy* (HT, n = 91) and *Elekta* (VMAT, n = 17)



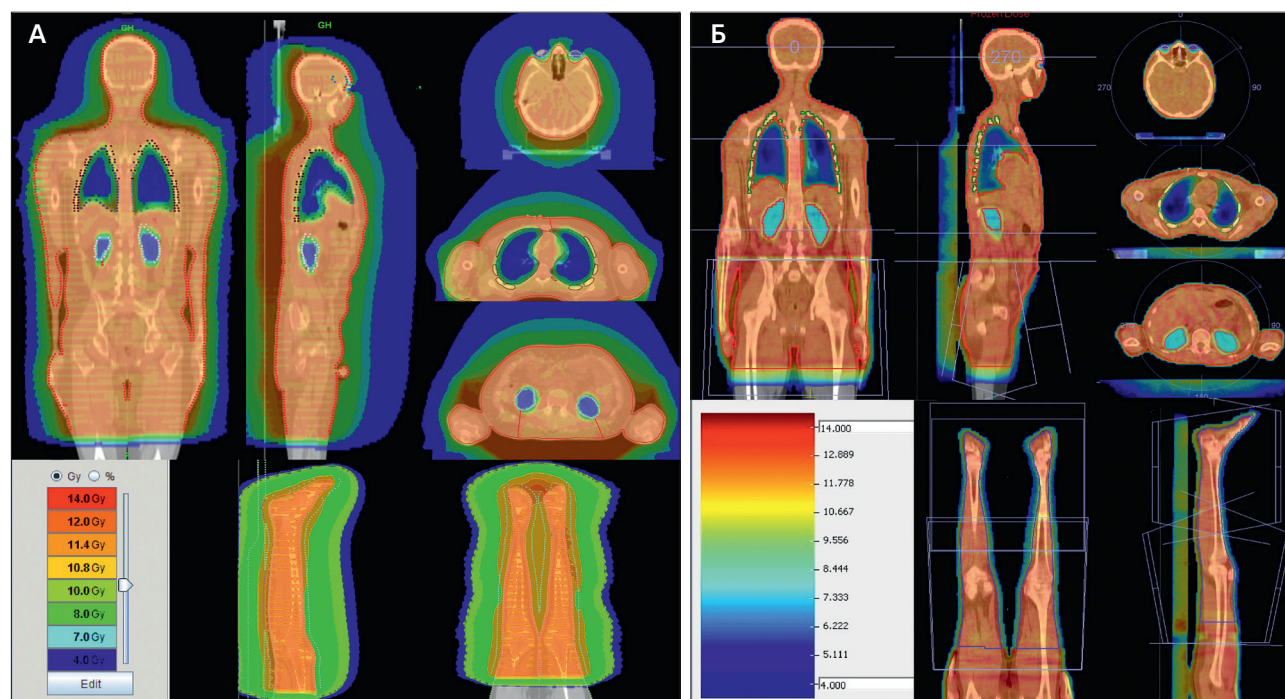
Вышеуказанные дозиметрические критерии имели статистически значимое отличие в двух рассматриваемых группах. Объем легких, получающий дозу 8,0 Гр, не превышал 40% и для *TomoTherapy*, и для *Elekta* – $33,4 \pm 4,3\%$ и $38,3 \pm 3,1\%$ соответственно; средняя доза в почках не превышала 8,0 Гр – $7,7 \pm 0,3\%$ и $7,5 \pm 0,4\%$ соответственно;

Рисунок 6

Распределение дозы в системе дозиметрического планирования при TOT, выполненном на *TomoTherapy* (А) и *Elekta* (Б)

Figure 6

Dose distribution in Treatment Planning System for Total Body Irradiation using *TomoTherapy* (А) и *Elekta* (Б)



95% объема ребер получает в соответствии с предписанием не менее 10,0 Гр для обеих рассматриваемых модальностей (*TomoTherapy* – $10,7 \pm 0,4$ Гр; *Elekta* – $10,4 \pm 0,30$ Гр). В обоих случаях качество покрытия PTV удовлетворяло предписанным критериям, а именно не менее 95% объема PTV получало не менее 95% от предписанной дозы (11,4 Гр). Доза, покрывающая 95% объема PTV-Body, составила $11,6 \pm 0,1$ Гр для *TomoTherapy*; $11,5 \pm 0,2$ Гр для *Elekta*; для PTV-Legs – $11,9 \pm 0,1$ и $11,5 \pm 0,3$ Гр. Облучение мишени проводится более равномерно при использовании *TomoTherapy*, что подтверждается более высоким значением индексов гомогенности для *Elekta*, чем для *TomoTherapy*. Наличие или отсутствие клинической значимости статистически значимых отличий дозиметрических критериев предстоит оценить в будущем.

Переносимость процедур TOT в обеих группах пациентов существенно не отличалась. У большинства пациентов наблюдались умеренные головная боль, сиалоаденит, энтерит (1–2-й степени).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спиральная доставка дозы, используемая в *TomoTherapy*, позволяет проводить облучение протяженных мишеней без необходимости стыковки лечебных полей. На рисунке 6 представлено распределение дозы в системе дозиметрического планирования.

Мы разработали и внедрили в клиническую практику способ планирования TOT с использованием *TomoTherapy*, обеспечивающий при выбранной геометрии планов удовлетворительную гетерогенность распределения дозы в области стыковки полей между «верхней» и «нижней» областями облучения пациента, что было подтверждено измерениями *in-vivo* [22]. Для *Elekta*, помимо расчета распределения дозы в области стыковки между «верхней» и «нижней» областями облучения пациента, требуется также проводить расчет области стыковки между различными изоцентрами плана с помощью стандартных средств системы планирования *Monaco 5.10*.

Время непосредственной доставки дозы зависит прежде всего от роста пациента и приблизительно одинаково для обеих систем – в среднем 30 мин (от 16 до 50 мин). В то же время предлучевая подготовка, расчет планов лучевой терапии, их дозиметрическая верификация более ресурсоемки при выполнении TOT на стандартном линейном ускорителе *Elekta*. Длительность одного сеанса TOT, включая процедуры укладки и верификации положения пациента на каждом изоцентре, отличается в обеих системах: около 60 мин для *TomoTherapy* и 90 мин для *Elekta*.

Важное преимущество современного подхода к TOT, реализованного в нашем отделении, – возможность проводить лечение пациентов в положении лежа на спине, которое наиболее комфортно и обеспечивает хорошую воспроизводимость укладки пациента, а также возможность применения анестезиологического пособия у пациентов младшего возраста. Разработка шаблонов оконтуривания, планирования и оценки планов упростила процесс проведения TOT в целом, что позволило получить единообразные воспроизводимые результаты с точки зрения дозиметрических критериев.

Необходимость использования множества перекрывающихся полей может создавать дополнительную неопределенность относительно реально доставляемой дозы в области их стыковки. Все эти факторы свидетельствуют, что современные подходы требуют уточнения и накопления новых клинических данных, которые позволят доказать эффективность, надежность и безопасность современных методов TOT.

Применение современных методик TOT на разных этапах требует участия высококвалифицированных специалистов – лучевых терапевтов, медицинских физиков, гематологов и трансплантологов и должно обеспечиваться высокотехнологичным радиотерапевтическим оборудованием. Необходимое условие успешной реализации методики TOT – хорошая

коммуникация и грамотно налаженное взаимодействие между всеми специалистами, задействованными в программном лечении пациента. Выход из строя оборудования и невозможность проведения запланированного TOT в момент, когда кондиционирование уже началось, ставит под вопрос успешность проведения всей процедуры трансплантации. В связи с этим каждому отделению лучевой терапии, осуществляющему TOT, необходимо иметь в арсенале альтернативное оборудование и разработанные методики TOT, которые можно использовать в случае необходимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как для *TomoTherapy*, так и для *Elekta* был разработан и внедрен в клиническую практику ряд стандартизированных протоколов TOT, включающих процедуры сканирования на компьютерном томографе, позиционирование пациента, оконтуривание мишеней и органов риска, дозиметрическое планирование с использованием стандартных шаблонов, критерии оценки планов и дозиметрическую проверку индивидуальных планов пациентов.

Планы, созданные на основе обеих рассмотренных методик, имеют приемлемое качество покрытия PTV при сохранении заданных уровней доз в органах риска. Однако планы *TomoTherapy* показывают лучшее покрытие мишени и гомогенность по сравнению с планами на основе VMAT для *Elekta*. Внедрение и выполнение TOT на *Elekta* более ресурсозатратно. Время доставки дозы сопоставимо для обоих методов, однако время, затраченное на предлучевую подготовку, планирование, укладку пациента и ее контроль, больше для *Elekta*, чем для *TomoTherapy*. В задачи данной работы не входила оценка и сравнение токсичности проведенной терапии, однако очевидно, что сама возможность количественной оценки и анализа распределения дозы для заданных групп пациентов – несомненное преимущество разработанных методик TOT.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Loginova A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6609-6071>

Kobyzeva D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7743-8380>

Tovmasyan D.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2381-3894>

Lisovskaya A.O. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2678-8468>

Maschan M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Nechesnyuk A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2537-6157>

Литература

- Wong J.Y., Filippi A.R., Dabaja B.S., Yahalom J., Specht L. Total body irradiation: guidelines from the international lymphoma radiation oncology group (ILROG). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2018; 101 (3): 521–9.
- Chen C.I., Abraham R., Tsang R., Crump M., Keating A., Stewart A.K. Radiation-associated pneumonitis following autologous stem cell transplantation: predictive factors, disease characteristics and treatment outcomes. *Bone marrow transplantation* 2001; 27 (2): 177–82.
- Bölling T., Kreuziger D.C., Ernst I., Elsayed H., Willich N. Retrospective, monocentric analysis of late effects after Total Body Irradiation (TBI) in adults. *Strahlentherapie und Onkologie* 2011; 187 (5): 311–5.
- Sampath S., Schultheiss T.E., Wong J. Dose response and factors related to interstitial pneumonitis after bone marrow transplant. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2005; 63 (3): 876–84.
- Cheng J.C., Schultheiss T.E., Wong J.Y. Impact of drug therapy, radiation dose, and dose rate on renal toxicity following bone marrow transplantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2008; 71 (5): 1436–43.
- Kelsey C.R., Horwitz M.E., Chino J.P., Craciunescu O., Steffey B., Folz R. J., et al. Severe pulmonary toxicity after myeloablative conditioning using total body irradiation: an assessment of risk factors. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (3): 812–8.
- Кобызева Д.А., Масчан М.А., Виллих Н.А., Логинова А.А., Нечеснюк А.В. Первый российский опыт применения Томо-терапии для проведения тотального облучения тела у детей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016; 2: 64–7.
- Stein A., Palmer J., Tsai N.C., Al Malki M.M., Aldoss I., Ali H., et al. Phase I trial of total marrow and lymphoid irradiation transplantation conditioning in patients with relapsed/refractory acute leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23 (4): 618–24.
- Penagaricano J.A., Chao M., Van Rhee F., Moros E.G., Corry P.M., Ratanatharathorn V. Clinical feasibility of TBI with helical tomotherapy. *Bone marrow transplantation* 2011; 46 (7): 929–35.
- Gruen A., Ebell W., Włodarczyk W., Neumann O., Kuehl J.S., Stromberger C., et al. Total Body Irradiation (TBI) using Helical Tomotherapy in children and young adults undergoing stem cell transplantation. *Radiation Oncology* 2013; 8 (1): 92.
- Wong J.Y., Rosenthal J., Liu A., Schultheiss T., Forman S., Somlo G. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009; 73 (1): 273–9.
- Hui S.K., Kapatoes J., Fowler J., Henderson D., Olivera G., Manon R.R., et al. Feasibility study of helical tomotherapy for total body or total marrow irradiation. *Medical Physics* 2005; 32 (10): 3214–24.
- Aydogan B., Kavak G.O., Koshy M., Ozturk N., Yeginer M., Smith B., et al. Initial Clinical Experience with Linac-based Intensity Modulated Total Marrow Irradiation (IM-TMI). *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 81 (2): S200.
- Patel P., Aydogan B., Koshy M., Mahmud D., Oh A., Saraf S.L., et al. Combination of Linear Accelerator-Based Intensity-Modulated Total Marrow Irradiation and Myeloablative Fludarabine/Busulfan: A Phase I Study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2014; 20 (12): 2034–41.
- Jensen L.G., Stiller T., Wong J.Y., Palmer J., Stein A., Rosenthal J. Total Marrow Lymphoid Irradiation/Fludarabine/Melphalan Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2018; 24 (2): 301–7.
- Fogliata A., Cozzi L., Clivio A., Ibbati A., Mancosu P., Navarria P., et al. Preclinical assessment of volumetric modulated arc therapy for total marrow irradiation. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2011; 80 (2): 628–36.
- Wong J.Y., Liu A., Schultheiss T., Poplewell L., Stein A., Rosenthal J., et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2006; 12 (3): 306–15.
- Springer A., Hammer J., Winkler E., Track C., Huppert R., Böhm A., et al. Total body irradiation with volumetric modulated arc therapy: dosimetric data and first clinical experience. *Radiation Oncology* 2016; 11 (1): 46.
- Chakraborty S., Cheruliyil S., Bharathan R., Muttath G. Total body irradiation using VMAT (RapidArc): A planning study of a novel treatment delivery method. *Int J Cancer Ther Oncol* 2015; 3: 03028.
- Sarradin V., Simon L., Huynh A., Gilhodes J., Filleron T., Izar F. Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience. *Cancer/Radiothérapie* 2018; 22 (1): 17–24.
- The International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU Report № 83.
- Логинова А.А., Товмасын Д.А., Черняев А.П., Варзарь С.М., Кобызева Д.А., Нечеснюк А.В. Методика стыковки полей при тотальном облучении тела с использованием технологии Томотерапии. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 2018; 63 (2): 55–61.

Рецидивы гепатобластомы с нормальным уровнем альфа-фетопротейна

Д.Ю. Качанов¹, Т.З. Алиев¹, Р.А. Моисеенко¹, В.Ю. Рощин¹, А.В. Метелин²,
Н.Г. Ускова¹, Т.В. Шаманская¹, А.В. Филин², С.Р. Варфоломеева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Российский национальный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

Контактная информация:

Качанов Денис Юрьевич, д-р мед. наук, зав. отделением клинической онкологии, зам. директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117198, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Гепатобластома (ГБ) – наиболее частая злокачественная опухоль печени у детей. Значения показателя альфа-фетопротейна (АФП) используются для мониторинга ответа на противоопухолевую терапию и диагностики рецидивов заболевания. Развитие рецидивов ГБ при нормальных значениях АФП в тех случаях, когда в дебюте заболевания у пациентов отмечали повышенные значения данного онкомаркера, – редкая ситуация. В статье описаны случаи развития АФП-негативных рецидивов ГБ. В исследование включены два пациента с ГБ, изначально стратифицированные в группы высокого и стандартного риска, получавших лечение в условиях НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и Российского национального центра хирургии им. академика Б.В. Петровского, у которых в момент констатации рецидива заболевания отмечены нормальные уровни АФП, подтвержденные повторными измерениями. На парных образцах опухоли в дебюте и рецидиве заболевания проведено иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии АФП. Представленные клинические случаи свидетельствуют о том, что нормальные значения АФП при сомнительной клинической симптоматике не исключают рецидива ГБ. Возможность развития рецидивов при нормальных значениях АФП подчеркивает важность следования текущему плану диспансерного наблюдения, включающему не только оценку уровня АФП, но и рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости. Родители пациентов дали согласие на использование информации о детях в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: гепатобластома, альфа-фетопротейн, рецидив

Качанов Д.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65

© 2019 by NMRC PHOI

Received 25.06.2019

Accepted 19.08.2019

Hepatoblastoma relapses with a normal level of alpha-fetoprotein: report of two cases

D.Yu. Kachanov¹, T.Z. Aliev¹, R.A. Moiseenko¹, V.Yu. Roschin¹, A.V. Metelin², N.G. Uskova¹,
T.V. Shamanskaya¹, A.V. Filin², S.R. Varfolomeeva¹

¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² B.V. Petrovsky Russian National Center of Surgery Russian Academy of Science, Moscow

Correspondence:
Denis Yu. Kachanov, MD,
Department of clinical oncology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare
of Russian Federation.
Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: Denis.Kachanov@
fccho-moscow.ru

Hepatoblastoma (HB) is the most common malignant liver tumor in children. The level of alpha-fetoprotein (AFP) is used for monitoring the response to antitumor therapy and for diagnosing relapses. The occurrence of HB relapses with normal AFP levels in patients who had elevated levels of this tumor marker at disease onset is considered to be an uncommon situation. The aim of this study was to describe cases in which AFP-negative hepatoblastoma relapses developed. The study participants included two HB patients who were initially stratified into high-risk and standard-risk groups and who received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and the Petrovsky National Research Center of Surgery in Moscow. At the moment of relapse acknowledgement these patients had normal AFP levels, which was confirmed by serial measurements. Immunohistochemistry (IHC) tests were performed on paired samples of the tumor at disease onset and at disease relapse respectively to evaluate AFP expression. The presented clinical cases demonstrate that normal AFP levels, when accompanied by suspicious clinical symptoms, do not allow to exclude an HB relapse. The possibility of relapse with a normal AFP level reinforces the importance of following the current plan of screening tests, which includes not only an evaluation of AFP levels, but also other tests such as a chest X-ray and an abdominal ultrasound. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: .hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, relapse

Kachanov D.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65

Злокачественные новообразования (ЗНО) печени относятся к редким опухолям детского возраста и составляют 1–2% всех ЗНО у детей в возрасте 0–14 лет [1]. Гепатобластома (ГБ) – наиболее частая первичная злокачественная опухоль печени у детей 0–14 лет, на долю которой приходится до 72% случаев [2]. У детей в возрастной группе 0–4 лет удельный вес ГБ возрастает до 85,5% [2].

Важная особенность ГБ – секреция альфа-фетопroteина (АФП), которая выявляется более чем у 90% пациентов [3]. Оценка уровня АФП в сыворотке крови используется для подтверждения диагноза ГБ, мониторинга ответа опухоли на проводимую специфическую терапию, а также для раннего выявления рецидива заболевания [4, 5].

Внедрение риск-адаптированных протоколов терапии ГБ в течение последних 30 лет позволило значительно улучшить результаты лечения [6]. Трехлетняя бессобытийная и общая выживаемость у пациентов группы стандартного риска при использовании цисплатина составила 83 и 95% [7]; у больных группы высокого риска при применении дозоинтенсивной терапии – 76 и 83% [8].

Частота рецидивов ГБ после проведения мультиmodalной терапии, по данным Международной группы по оптимизации терапии опухолей печени (*Childhood liver tumors strategy group* – SIOPEL), составляет 8,4% (у 59 из 695 человек) [9]. При этом развитие рецидивов ГБ у пациентов с нормальными значениями АФП, у которых в дебюте заболевания отмечали повышенные значения данного онкомаркера, – редкая ситуация (8,5% случаев, или 5 из 59); эти случаи могут представлять существенные трудности при диагностике [9].

Цель работы: описание двух случаев развития АФП-негативных рецидивов гепатобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены два пациента с ГБ, получавшие лечение в условиях НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (далее – НМИЦ ДГОИ) и Российского национального центра хирургии им. академика Б.В. Петровского РАМН (далее – РНЦХ), у которых в момент констатации рецидива заболевания были отмечены нормальные значения АФП, подтвержденные повторными измерениями. Родители пациентов дали согласие на использование информации о детях в научных исследованиях и публикациях. Для оценки уровня АФП использовали референтные значения данного онкомаркера у детей разного возраста [10]. На парных образцах опухоли в дебюте и рецидиве заболевания прове-

дено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) для оценки экспрессии АФП.

Клинический случай № 1

Мальчик в возрасте 40 мес. поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения терапии в связи с выявленным объемным образованием печени. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 3-й беременности, вторых родов, протекавших без осложнений; роды через естественные родовые пути на 38-й неделе. Масса тела при рождении – 3500 г, рост – 53 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. Ребенок рос и развивался в соответствии с возрастом. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 35 мес. впервые отмечено развитие абдоминального болевого синдрома. В возрасте 40 мес. в связи с повторным эпизодом абдоминального болевого синдрома, сопровождавшегося фебрильной лихорадкой, тошнотой и рвотой, проведено обследование в стационаре по месту жительства: ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ); выявлены объемное образование правой доли печени, вторичные изменения в легких.

Пациент в возрасте 40 мес. был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для верификации диагноза. По данным КТ органов брюшной полости, в правой доле с распространением преимущественно на VII сегмент определялось массивное

Рисунок 1

Компьютерная томография органов брюшной полости (инициальная): в правой доле массивное объемное образование с четкими, неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет гиподенсивных участков и мелких кальцинатов, активно неравномерно накапливающее контрастный препарат

Figure 1

Computed tomography scan of the abdominal organs (initial scan): there is a massive space-occupying lesion in the right lobe, with clear uneven contours, heterogeneous in its structure due to hypodense areas and small calcifications; the lesion absorbs the contrast medium actively and unevenly

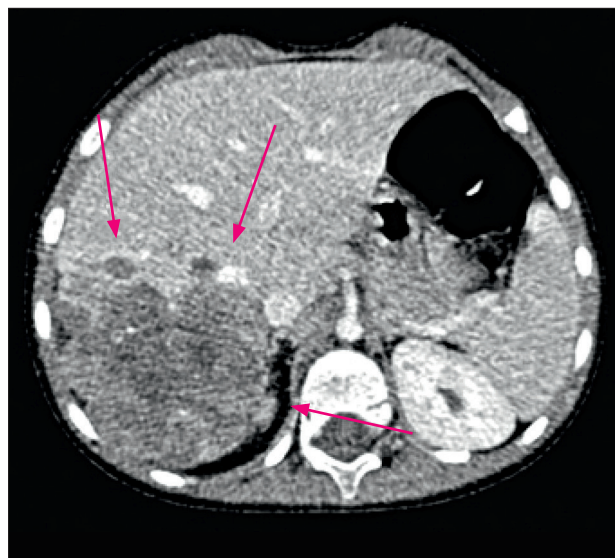


Рисунок 2

Компьютерная томография органов грудной клетки (инициальная): выявлены множественные очаговые образования в обоих легких

Figure 2

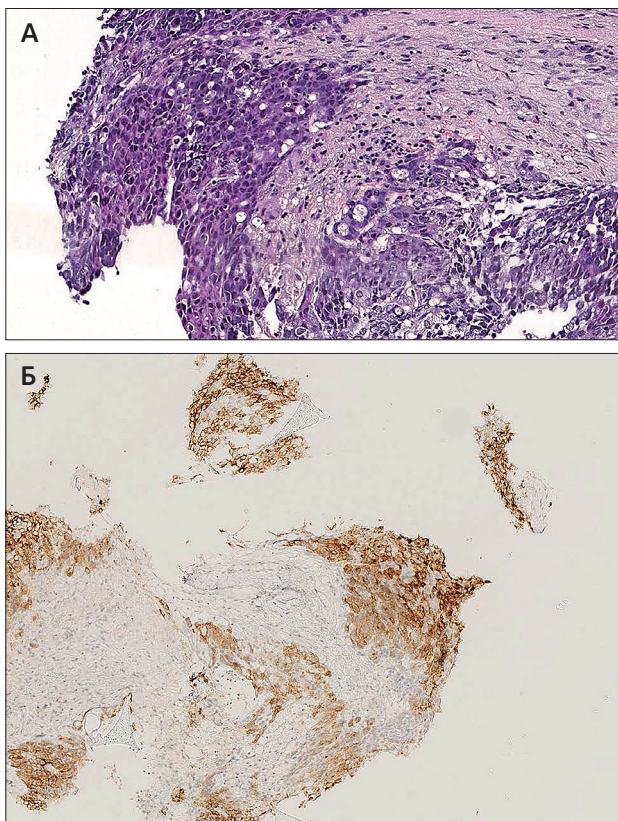
Computed tomography scan of the chest organs (initial scan): there are multiple focal lesions in both lungs

**Рисунок 3**

Гистологическая картина гепатобластомы (инициальная): А – скопление преимущественно униформных клеток среднего размера со скудной эозинофильной или светлой гранулярной цитоплазмой; ядра округлой или овоидной формы, гиперхромные (окраска Г/Э, ув. $\times 200$); Б – положительная мембранно-цитоплазматическая реакция с антителом против АФП

Figure 3

Histological picture of hepatoblastoma (initial image): A – a cluster of primarily uniform medium-size cells with scanty eosinophilic or light-colored granular cytoplasm. The nuclei are hyperchromatic and round or ovoid in shape (H&E, $\times 200$); Б – a positive cytoplasmic membrane reaction with AFP antibody



объемное образование с четкими, неровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет гиподенсивных участков, а также мелких кальцинатов, активно неравномерно накапливающее контрастный препарат с 25–40HU до 80–100HU; приблизительный размер – до $82,0 \times 73,0 \times 80,0$ мм. Идентичные по строению и характеру контрастирования образования размером от $5,0$ до $27,0 \times 22,0 \times 30,0$ мм визуализировались также в VI сегменте (рисунок 1). В брюшной полости по ходу сосудов брыжейки, забрюшинном пространстве и полости таза определялись многочисленные лимфатические узлы размером до $21,0$ мм. При КТ органов грудной клетки выявлены множественные очаговые образования в обоих легких максимальным размером 6×12 мм (рисунок 2). Уровень АФП в сыворотке крови – $24\,703$ нг/мл.

С целью гистологической верификации диагноза проведена чрезкожная толстоигольная биопсия опухоли. Гистологическая картина соответствовала фетальному типу гепатобластомы. По результатам ИГХ отмечена экспрессия опухолевыми клетками АФП (рисунок 3).

Таким образом, с учетом критериев системы предоперационной оценки распространенности процесса при ГБ PRETEXT (*PRE-Treatment EXtent of the Disease*) [11] установлен диагноз: ГБ правой доли печени с билатеральным метастатическим поражением легких, лимфатических узлов ворот печени, PRETEXT II, C0, E0, F1, H0, M1, N1, P1, V0.

Пациент стратифицирован в группу высокого риска в рамках критериев группы SIOPEL [11]. Проведено 3 курса дозоинтенсивной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу SIOPEL-4, включающему цисплатин и доксорубицин (курсы A1, A2, A3). На фоне проведенной терапии по результатам контрольных обследований отмечена положительная динамика: уменьшение образования печени на 88%, санация легочных метастазов, а также снижение показателей АФП до $25,48$ нг/мл.

В условиях отделения трансплантации печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского проведен хирургический этап лечения в объеме лапаротомии, резекции правой доли печени. Гистологически выявлена ГБ, смешанный вариант, патоморфоз 2-й степени; края резекции не содержали опухолевых клеток (R0 резекция). После операции отмечена нормализация показателя АФП. Продолжена адъювантная терапия по протоколу SIOPEL-4 (курс C). После завершения специфической терапии констатирован полный ответ по данным комплексного обследования. В последующем проводилось диспансерное наблюдение по месту жительства в рамках существующих рекомендаций [12].

Спустя 24 мес. от момента постановки диагно-

за и 19 мес. от окончания специфической терапии у ребенка по месту жительства отмечены эпизоды фебрильной лихорадки. Уровень АФП оставался в пределах референтных значений. По результатам КТ органов грудной клетки выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов и очаговое образование в правом легком (рисунок 4). КТ органов брюшной полости не выявила изменений.

Пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. По результатам обследования выявлено мягкотканное образование в Х сегменте правого легкого. Обращал на себя внимание уровень АФП, который находился в пределах нормы (1,66 нг/мл).

Проведено оперативное вмешательство в объеме удаления образования заднего средостения справа и резекции Х сегмента правого легкого с патологическим очагом. Гистологически подтверждены метастазы ГБ без признаков патоморфоза. Иммуногистохимически экспрессии АФП клетками ГБ не отмечено (рисунок 5). Таким образом, констатирован системный рецидив основного заболевания с поражением правого легкого и лимфатических узлов заднего средостения.

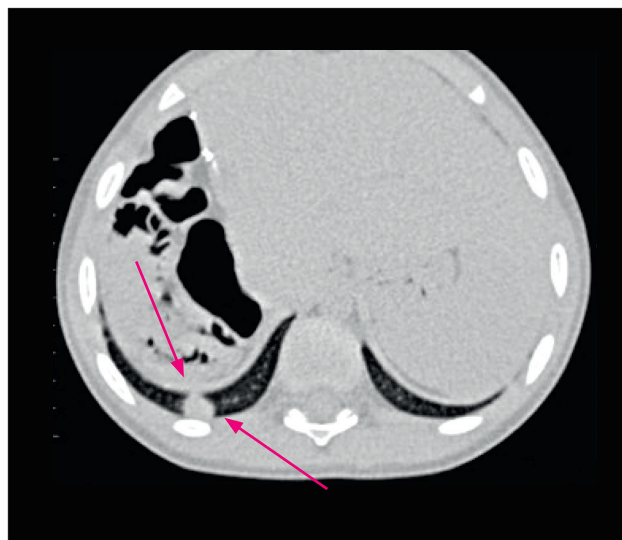
В дальнейшем по месту жительства было проведено 6 курсов противорецидивной ПХТ по схеме винкристин/иринотекан [13]. На сегодняшний день, спустя 59 мес. от постановки диагноза и 33 мес. от окончания противорецидивной терапии, ребенок соматически стабилен и находится под наблюдением детского онколога по месту жительства.

Рисунок 4

Компьютерная томография органов грудной клетки (рецидив): выявлено очаговое образование в правом легком

Figure 4

Computed tomography scan of the chest organs (relapse): there is a focal lesion in the right lung



Клинический случай № 2

Мальчик в возрасте 7 мес. поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и проведения терапии в связи с установленным диагнозом ГБ. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, вторых родов, протекавших без осложнений; роды через естественные родовые пути на 40-й неделе. Масса тела при рождении – 4030 г, рост – 54 см. Оценка по шкале Апгар – 8/9 баллов. В дальнейшем рос и развивался по возрасту.

Из анамнеза заболевания известно, что ребенок наблюдался в стационаре по месту жительства с возраста 5 мес. в связи с фебрильной лихорадкой в течение 2 недель, без ответа на проводимую антибактериальную терапию. По данным УЗИ выявлено объемное образование правой доли печени. Ребенок подвергнут углубленному обследованию в объеме КТ органов грудной клетки и брюшной полости, по результатам которого выявлено массивное образование, занимающее правую долю печени, размером 8,9 × 8,6 × 8,0 см; двусторонняя пневмония (рисунок 6). Уровень АФП в сыворотке крови – 124983 нг/мл. Лечащие врачи приняли решение о проведении биопсии образования, которое выполнили лапаротомическим доступом. Операция осложнилась кровотечением из места проведения биопсии. Гистологически подтверждено соответствие образования эпителиальному варианту ГБ.

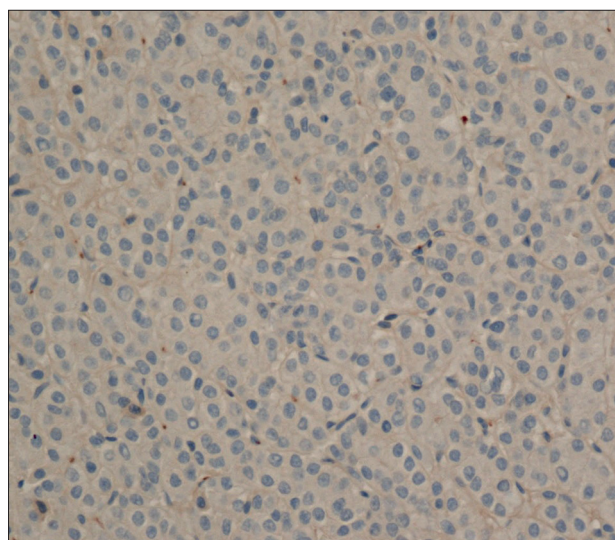
На основании проведенных обследований ребенку установлен диагноз: ГБ правой доли печени, PRETEXT III, C0, E0, F0, H0, M0, N0, P0, V0. В рамках рекомендаций группы SIOPEL начата специфическая

Рисунок 5

Гистологическая картина гепатобластомы (рецидив): неспецифическое фоновое окрашивание при реакции с антителом против АФП, реакция негативная; ув. × 200

Figure 5

Histological picture of hepatoblastoma (relapse): non-specific background staining during reaction with AFP antibody. The reaction is negative, × 200



терапия цисплатином. По окончании первого курса химиотерапии пациент госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для продолжения лечения. По данным контрольных обследований подтверждена распространенность опухолевого процесса, что позволило стратифицировать пациента в группу стандартного риска и продолжить терапию по протоколу SIOPEL-3 SR – монотерапия цисплатином. В рамках рекомендаций этого протокола проведено 4 курса химиотерапии, на фоне которых отмечено снижение показателя АФП до 113,08 нг/мл, а также сокращение размеров объемного образования печени на 72%.

Ребенок был госпитализирован в отделение трансплантации печени РНЦХ им. академика Б.В. Петровского для проведения хирургического этапа лечения в объеме расширенной правосторонней гемигепатэктомии. Гистологически подтверждена эпителиально-мезенхимальная ГБ с участками высокой митотической активности; по линии резекции в ткани печени рост опухоли не определялся.

В послеоперационном периоде в области рубца передней брюшной стенки после инициальной инцизионной биопсии отмечено появление объемного образования (рисунк 7). Учитывая небольшие размеры образования и ранее выполненную резекцию печени с опухолью, повышения уровня АФП отмечено не было. Проведено хирургическое вмешательство в объеме тотального удаления образования, которое гистологически верифицировано как имплантационный метастаз ГБ. Гистологически выявлена смешанная ГБ с индуцированным посттерапевтическим патомор-

фозом 3-й степени. Отмечено, что элементы опухоли представлены анаплазированными клетками смешанного типа (эмбриональными и фетальными), растущими в виде трабекул. Имелись очаги плеоморфного строения: клетки опухоли с плеоморфизмом ядер, крупными ядрышками и варьируемыми глыбками хроматина; среди трабекул формируется подобие железистых и сосочковых структур, имеются обильные фигуры митоза.

Учитывая наличие имплантационного метастаза ГБ в передней брюшной стенке, данная ситуация расценена как прогрессирование основного заболевания на фоне монотерапии цисплатином. Принято решение об интенсификации терапии – проведение адъювантной химиотерапии по схеме PLADO (цисплатин/доксорубин). Однако после первого курса ПХТ было отмечено развитие тяжелых инфекционных осложнений в виде сепсиса, что не позволило продолжить специфическое лечение.

В динамике отмечено постепенное снижение уровня АФП с последующей полной его нормализацией. Проведено комплексное обследование, которое подтвердило полный ответ на проводимую терапию; принято решение о завершении специфической терапии.

Через 3 мес. от окончания специфической терапии у ребенка были отмечены эпизоды рвоты и фебрильной лихорадки. Мальчика госпитализировали в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При осмотре обращало на себя внимание увеличение жи-

Рисунок 6

Компьютерная томография органов брюшной полости (инициальная): выявлено массивное образование, занимающее правую долю печени

Figure 6

Computed tomography scan of the abdominal organs (initial scan): there is a massive lesion occupying the right lobe of the liver

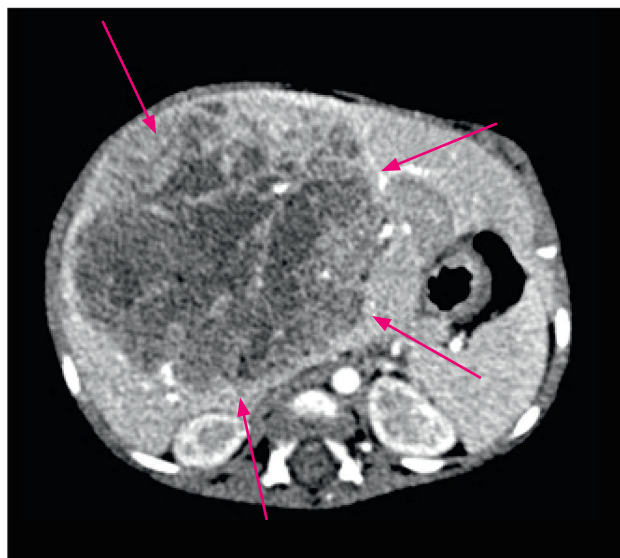


Рисунок 7

Ультразвуковое исследование (рецидив): в области рубца передней брюшной стенки после инициальной инцизионной биопсии отмечено появление объемного образования

Figure 7

Ultrasound scan (relapse): a space-occupying lesion has appeared in the area of the scar on the anterior abdominal wall after the initial incisional biopsy



вота в объеме, определялось уплотнение в области послеоперационного шва размером 1,5–2 см. По данным КТ выявлено множественное поражение остаточной паренхимы печени, множественные имплантационные метастазы по брюшине, метастатическое поражение правого легкого (рисунки 8). При этом показатель АФП оставался в пределах нормальных значений (2,9 нг/мл).

Выполнено оперативное вмешательство в объеме биопсии образования передней брюшной стенки. Гистологическое заключение соответствовало ГБ, фетально-эпителиальному варианту с высокой митотической активностью. При ИГХ-исследовании отмечена слабая экспрессия опухолевыми клетками АФП. Таким образом, констатирован комбинированный рецидив заболевания, характеризующийся нормальными значениями АФП.

Учитывая распространенность опухолевого процесса, включая внеорганные расположения опухолевых очагов, хирургическое лечение не представлялось возможным. Было принято решение о проведении терапии второй линии по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид) [14]. Суммарно проведено 5 курсов ПТХ и оперативное вмешательство в объеме правосторонней торакотомии, удаления метастатического очага S4 правого легкого, подтвердившее метастаз ГБ.

В РНЦХ им. академика Б.В. Петровского выполнена диагностическая лапаротомия для оценки распространенности процесса и решения вопроса о возможности проведения трансплантации печени

при условии санации внепеченочных очагов. Однако в связи с подтвержденным внепеченочным распространением опухоли проведение трансплантации печени было признано невозможным, рекомендована симптоматическая терапия.

В настоящее время, спустя 27 мес. от постановки диагноза и 16 мес. от окончания противорецидивной терапии, проводится паллиативная терапия по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы представили описание двух случаев развития рецидива ГБ у пациентов с нормальными значениями показателя АФП, у которых в дебюте заболевания отмечена продукция АФП опухолевыми клетками. Внедрение риск-адаптированной терапии ГБ у детей привело к улучшению результатов лечения и снижению риска развития рецидива заболевания, под которым понимают появление признаков ГБ у больных, достигших полного ответа (отсутствие остаточной опухоли по данным визуализационных исследований и нормальные значения уровня АФП в течение не менее 4 недель) [9].

Гепатобластома, в отличие от многих видов ЗНО детского возраста, продуцирует АФП и относится к «секретирующим» опухолям. Способность опухоли секретировать АФП позволяет использовать оценку значений данного онкомаркера для мониторинга статуса опухоли у пациентов, завершивших курс специального лечения. Повышение значений АФП – чувствительный метод, с его помощью можно заподозрить рецидив заболевания до выявления изменений в ходе визуализационных исследований. Кроме того, возможность использования значения АФП для раннего выявления рецидивов заболевания позволяет, в отличие от других, «несекретирующих» типов ЗНО детского возраста, значительно сократить число визуализационных исследований, выполняемых в программах каталитического наблюдения [12, 15]. Важно отметить, что текущие рекомендации для пациентов группы стандартного и высокого риска основываются на оценке уровня АФП, УЗИ органов брюшной полости и рентгенографии органов грудной клетки, при этом КТ и магнитно-резонансная томография (МРТ) зарезервированы только для тех ситуаций, когда вышеупомянутые методы позволяют заподозрить рецидив заболевания [12].

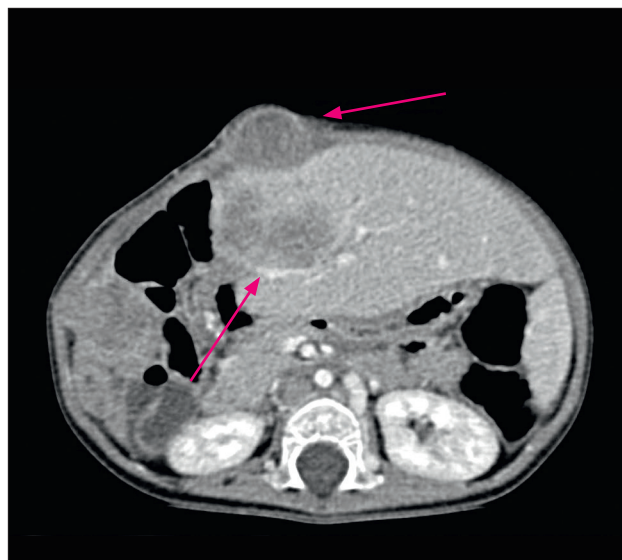
У описанных нами пациентов рецидив ГБ был заподозрен на основании клинической симптоматики, включающей фебрильную лихорадку в первом клиническом наблюдении и фебрильную лихорадку и пальпируемое образование передней брюшной стенки – во втором. Вышеописанная симптоматика послу-

Рисунок 8

Компьютерная томография (рецидив): выявлены множественное поражение остаточной паренхимы печени, множественные имплантационные метастазы по брюшине

Figure 8

Computed tomography scan (relapse): there are multiple lesions of the residual liver parenchyma, as well as multiple peritoneal implantation metastases



жила основанием для выполнения дополнительных визуализационных исследований – КТ и УЗИ, позволивших выявить объемные образования.

Частота развития рецидивов ГБ, по данным различных исследовательских групп, варьирует от 8 до 20% [3, 9]. При этом вероятность развития рецидива выше у пациентов с изначально отдаленными метастазами по сравнению с пациентами с локализованными формами заболевания (13,6 против 7%). Медиана времени от момента постановки диагноза до констатации рецидива составляет 12 мес. (от 4 до 115 мес.). Рецидив характеризуется как местный в 36% случаев, системный – в 55% и комбинированный – в 9% [9]. Как отмечено выше, развитие рецидивов заболевания при нормальных показателях АФП – достаточно редкое событие.

Анализ характера рецидивов ГБ у пациентов, включенных в протоколы группы SIOPEL, в зависимости от уровня АФП продемонстрировал, что медиана уровня АФП на момент рентгенологического подтверждения рецидива заболевания составляла 185 нг/мл (от 0,5 до 119500 нг/мл); только у 9 (15,2%) из 59 пациентов с рецидивами ГБ отмечены значения АФП менее 10 нг/мл в момент констатации рецидива заболевания. При повторных измерениях высокие значения были продемонстрированы у 2 из 9 больных. Последний факт, по-видимому, можно рассматривать как лабораторный феномен, известный под названием «hook-эффект», – ложнонегативные значения АФП у пациентов с экстремально высокими цифрами данного онкомаркера [16]. Детальный анализ данных остальных 7 пациентов показал, что у двух из них в дебюте заболевания значения АФП были нормальными, при этом гистологически верифицирован мелкоклеточный недифференцированный вариант ГБ (*small-cell undifferentiated* – SCUD). Таким образом, истинные нормальные значения АФП в рецидиве заболевания у больных с первоначально высокими значениями онкомаркера имелись только у 5 (8,5%) из 59 больных [9].

Как уже отмечено, примерно у 2,7–10,2% пациентов в дебюте заболевания значения АФП менее 100 нг/мл [3, 17], что рассматривается как прогностически неблагоприятный фактор [18]. При этом низкие или нормальные уровни АФП коррелируют с мелкоклеточным недифференцированным вариантом ГБ – у 9 (60%) из 15 пациентов в исследовании *M. De Ioris* и соавт. [17]. Вопрос о принадлежности мелкоклеточного недифференцированного варианта к ГБ остается открытым. Ряд исследователей показал, что этот вариант ГБ правильнее рассматривать как злокачественную рабдоидную опухоль печени, что подтверждают данные ИГХ-исследований, свидетельствующие о потере ядерной экспрессии

SMARCB1/INI1, и данные молекулярно-генетических исследований, указывающие на биаллельную инактивацию гена *SMARCB1* [19, 20].

У описанных нами пациентов отмечены высокие значения АФП в дебюте заболевания, при этом нормальные его значения подтверждены в повторных тестах, что исключает вероятность ложноотрицательных результатов («hook-эффект»). Кроме этого, изменение фенотипа опухолевых клеток подтверждено результатами гистологического исследования, дополненного ИГХ. Ни в одном случае не был диагностирован мелкоклеточный недифференцированный вариант ГБ. Экспрессию АФП опухолевыми клетками подтверждают результаты ИГХ-исследования на образцах первичной опухоли, при этом аналогичное исследование на образцах опухоли в момент рецидива заболевания выявило потерю экспрессии АФП в первом клиническом случае и низкий уровень экспрессии – во втором.

Интересным наблюдением стал значительный полиморфизм клеток, полученных из имплантационного метастаза у второго пациента. Механизмы, лежащие в основе изменения фенотипа опухоли в момент рецидива заболевания, точно не известны, их изучение активно продолжается. Среди возможных вариантов рассматривается дедифференцировка опухоли с потерей экспрессии ряда молекул, включая АФП, или развитие рецидива из минорного АФП-негативного клона, существовавшего изначально [21].

ВЫВОДЫ

Нормальные значения АФП при сомнительной клинической симптоматике не исключают рецидива ГБ. Возможность развития рецидивов при нормальном уровне АФП подчеркивает важность следования текущему плану диспансерного наблюдения, включающему не только оценку уровня АФП, но и рентгенографию органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости [12].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Aliiev T.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Moiseenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9654-084X>

Roschin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Metelin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Filin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>

Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-178>

Литература

- Howlader N., Noone A.M., Krapcho M., Neyman N., Aminou R., Waldron W., et al. SEER Cancer Statistics Review 2011; 1975–2008.
- Birch L.J. Epidemiology of National Cancer Institute pediatric liver tumors. In book *Pediatric liver tumors*. Zimmermann A., Perilongo G. ed. Springer-Verlag, Berlin, 2011; 15–26.
- Fuchs J., Rydzynski J., Von Schweinitz D., Bode U., Hecker H., Weinl P., et al. Study Committee of the Cooperative Pediatric Liver Tumor Study Hb 94 for the German Society for Pediatric Oncology and Hematology. Pretreatment prognostic factors and treatment results in children with hepatoblastoma: a report from the German Cooperative Pediatric Liver Tumor Study HB 94. *Cancer* 2002; 95 (1): 172–82.
- Herzog C.E., Andrassy R.J., Eftekhar F. Childhood cancers: hepatoblastoma. *Oncologist* 2000; 5 (6): 445–53.
- Rojas Y., Guillerman R.P., Zhang W., Vasudevan S.A., Nuchtern J.G., Thompson P.A. Relapse surveillance in AFP-positive hepatoblastoma: re-evaluating the role of imaging. *Pediatric Radiology* 2014; 44 (10): 1275–80.
- Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiya-ma E., Häberle B., Malogolowkin M., Meyers R. Hepatoblastoma state of the art. *Current Opinion In Pediatrics* 2014; 26 (1): 19–28.
- Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., et al. Cisplatin versus Cisplatin plus Doxorubicin for Standard-Risk Hepatoblastoma. *New England Journal of Medicine* 2009; 361 (17), 1662–70.
- Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., et al. Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *The Lancet Oncology* 2013; 14 (9): 834–42.
- Semeraro M., Branchereau S., Maibach R., Zsiros J., Casanova M., Brock P. Relapses in hepatoblastoma patients: Clinical characteristics and outcome – Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *European Journal of Cancer* 2013; 49 (4): 915–22.
- Schneider D., Calaminus G., Göbel U. Diagnostic value of alpha1-fetoprotein and beta-human chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatric Hematology and Oncology* 2001; 18 (1): 11–26.
- Roebuck D., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatric Radiology* 2006; 37 (2): 123–32.
- Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и соавт. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; 4: 79–89.
- Katzenstein H., Furman W., Malogolowkin M., Krailo M., McCarville M., Towbin A., et al. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high-risk hepatoblastoma: A report from the Children's Oncology Group AHEP0731 study committee. *Cancer* 2017; 123 (12): 2360–7.
- Kung F., Desai S., Dickerman J., Goorin A., Harris M., Inoue S., et al. Ifosfamide/Carboplatin/Etoposide (ICE) for Recurrent Malignant Solid Tumors of Childhood. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 1995; 17 (3): 265–9.
- McCarville M., Kao S. Imaging recommendations for malignant liver neoplasms in children. *Pediatric Blood and Cancer* 2005; 46 (1): 2–7.
- Jassam N., Jones C., Briscoe T., Horner J. The hook effect: a need for constant vigilance. *Annals of Clinical Biochemistry* 2006; 43 (4): 314–7.
- De Ioris M., Brugieres L., Zimmermann A., Keeling J., Brock P., Maibach R., et al. Hepatoblastoma with a low serum alpha-fetoprotein level at diagnosis: The SIOPEL group experience. *European Journal of Cancer* 2008; 44 (4): 545–50.
- Maibach R., Roebuck D., Brugieres L., Capra M., Brock P., Dall'Igna P., et al. Prognostic stratification for children with hepatoblastoma: The SIOPEL experience. *European Journal of Cancer* 2012; 48 (10): 1543–9.
- Trobaugh-Lotrario A., Tomlinson G., Finegold M., Gore L., Feusner J. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: Adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatric Blood and Cancer* 2009; 52 (3): 328–34.
- Vokuhl C., Oyen F., Häberle B., von Schweinitz D., Schneppenheim R., Leuschner I. Small cell undifferentiated (SCUD) hepatoblastomas: all malignant rhabdoid tumors? *Genes, Chromosomes and Cancer* 2016; 55 (12): 925–31.
- Hoshino N., Seki M., Kato M., Yoshida K., Sato Y., Nakazawa A., et al. Clonal evolution and integral analysis of hepatoblastoma. [abstract]. In: *Proceedings of the 106th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*; 2015 Apr 18–22; Philadelphia, PA. Philadelphia (PA): AACR; *Cancer Res* 2015; 75 (15 Suppl): Abstract nr 3294. DOI: 10.1158/1538-7445.AM 2015-3294.

Инфантильный краниальный фасциит

А.Ю. Кугушев¹, А.В. Лопатин^{1,2}, С.А. Ясонов¹, Д.В. Рогожин¹

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Кугушев Александр Юрьевич, канд. мед. наук, врач – пластический хирург, детский хирург, детский онколог отделения челюстно-лицевой хирургии Российской детской клинической больницы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Адрес: 119571, Москва, Ленинский проспект, 117 E-mail: drkugushev@gmail.com

Краниальный фасциит (КФ) – редкое доброкачественное поражение черепа, встречающееся преимущественно у детей. Из-за редкости этого заболевания проспективные исследования его не проводились. Первое описание случая КФ появилось в 1980 году, позднее появлялись описания отдельных случаев наблюдения и лечения детей с данной патологией. Вопросы, касающиеся истинной заболеваемости, генетических факторов риска, прогноза и отдаленных результатов, остаются без ответа. Клинически КФ представлен плотной, безболезненной, растущей массой на коже головы. Учитывая редкость встречаемости КФ, при дифференциальной диагностике он обычно не учитывается. Кроме того, отсутствуют патогномичные клинические признаки и симптомы, а изменения, отмеченные на МРТ, часто неспецифичны. Лечение включает удаление образования, гистопатологическое исследование подтверждает диагноз КФ. Как правило, хороший результат наблюдается при полной резекции, однако в этом случае часто приходится проводить аутокостную пластику дефекта костей черепа. Краниальный фасциит – плохо изученное фибропролиферативное заболевание. Из-за своей локально инвазивной природы и неспецифического проявления КФ часто трудно отличить от злокачественных новообразований и инфекций. Полное хирургическое удаление – лучший подход к диагностике и лечению. После операции возможно формирование обширного дефекта костей, поэтому показано одномоментное проведение аутокостной пластики для обеспечения костной интеграции и продолжения непрерывного роста черепа. Родители пациента дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: краниальный, фасциит, инфантильный, фибро-пролиферативные очаги черепа

Кугушев А.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 66–78. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-66-78

© 2019 by NMRC PHOI

Received 06.06.2019

Accepted 19.08.2019

Infantile cranial fasciitis

A.Yu. Kugushev¹, A.V. Lopatin^{1,2}, S.A. Yasonov¹, D.V. Rogozhin¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Cranial fasciitis (CF) is a rare benign lesion of the skull. Due to the rarity of this disease, prospective studies of it have not been conducted. The first description dedicated of the case of CF was in 1980. Later were descriptions of only clinical cases of observation and treatment of children with this pathology. For these reasons, questions regarding true incidence, genetic risk factors, prognosis and long-term still unanswered. Clinically, CF is represented by a dense, painless, growing mass on the scalp. Given the rarity of the occurrence of CF in differential diagnosis, it is usually not considered. In addition, there are no pathognomonic clinical signs and symptoms, and changes on MRI are often non-specific. Treatment involves removal of the tumor mass, after which a histopathological examination confirms the diagnosis of CF. As a rule, a good result is observed with complete resection, however, in this case it has to necessary to perform auto-bone grafting of the skull bone defect. CF is a rare and underexplored fibroproliferative disease. Because of its locally invasive nature and nonspecific manifestations of CF, it is often difficult to distinguish from malignant neoplasms and infections. Complete surgical removal is the best choice to make diagnosis and successful treatment. Parents gave their consent to use information about the child in the article.

Key words: cranial, fasciitis, infantile, cranial fasciitis, fibroproliferative, primary skull lesion

Kugushev A.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 66–78.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-66-78

Correspondence:
Alexandr Yu. Kugushev, PhD, plastic surgeon, pediatric surgeon, pediatric oncologist of the Department of Maxillofacial Surgery of the Russian Childrens Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 119571, Moscow, Leninsky prosp., 117 E-mail: drkugushev@gmail.com

Краниальный фасциит (КФ) – доброкачественное фибропролиферативное поражение кожи головы ребенка, подтип нодулярного фасциита, который представляет собой реактивный пролиферативный процесс фибробластических клеток, происходящих либо из поверхностной, либо из глубокой фасции. Обычно КФ возникает из глубокой

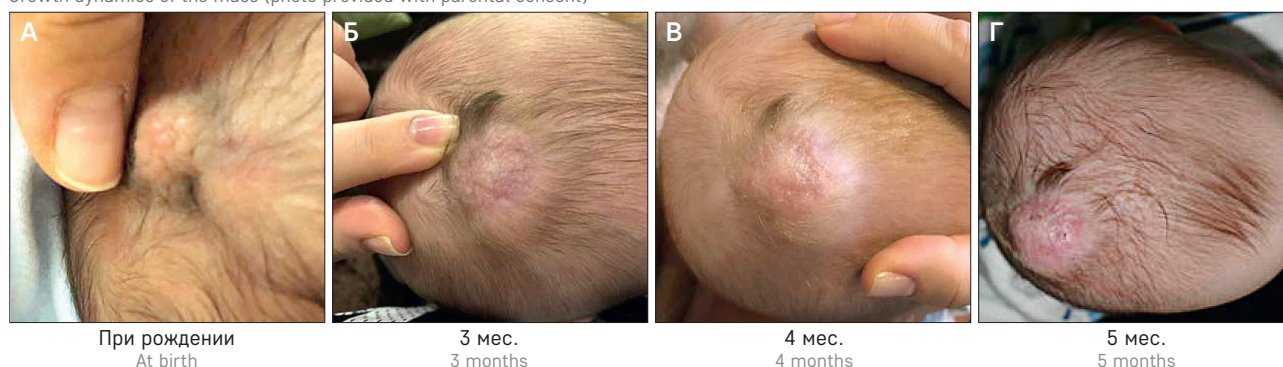
фасции и надкостницы черепа преимущественно у детей, хотя описаны случаи и у взрослых. Кроме того, КФ – это единственное реактивное фибробластическое поражение, свойственное младенческому возрасту. Другие виды фасциита редко встречаются у детей. Несмотря на то что КФ гистологически доброкачественный процесс, он может вызывать

Рисунок 1

Динамика роста образования (фото предоставлено с согласия родителей пациента)

Figure 1

Growth dynamics of the mass (photo provided with parental consent)



локальное разрушение костной ткани, поэтому требуется безотлагательный мультидисциплинарный подход к данным пациентам.

Клинические проявления КФ могут сильно варьировать, однако во всех случаях наблюдается безболезненное и быстрорастущее поражение волосистой части головы с наличием очага в подкожно-жировой ткани или апоневротическом шлеме, который редко вызывает неврологические симптомы или признаки [1–8]. Однако он может иметь симптомы, вторичные по отношению к очагу поражения, включая проптоз, диплопию, паралич лицевого нерва, глухоту и гемипарез [9–12]. Очаги поражения располагаются преимущественно в височной (26%), теменной (20%), затылочной (14%) и лобной (13%) областях черепа [3, 5, 8, 13].

В связи с отсутствием характерных признаков и редкостью данное заболевание может вызывать диагностическую трудность для клиницистов. К сожалению, в настоящий момент нет больших исследований, описывающих течение заболевания, частоту встречаемости и рецидивов или результатов долгосрочного наблюдения. В доступной литературе имеется только 63 статьи, большинство из которых посвящены описанию единичных наблюдений. Путем систематического обзора литературы по краниальному фасцииту проведен сравнительный анализ КФ с другими поражениями кожи головы у детей и предложен диагностический алгоритм, который может помочь клиницистам в диагностическом поиске.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У доношенного ребенка при рождении обнаружено бугристое образование в теменной области до 1 см в диаметре. В качестве первичной диагностики выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ): отмечено образование в правой теменной области размером 10 × 5 мм, с четкими, ровными контурами. Клинически образование плотное, бугристое, интимно сращено с кожей, но подвижное

относительно скальпа черепа. До 4 мес. жизни ребенка наблюдался медленный рост образования, далее его объем начал стремительно увеличиваться, появилось покраснение, что послужило поводом обращения к врачу (рисунок 1). Ребенку по месту жительства выполнили повторное УЗИ: наблюдалось образование с четкими неровными краями, размером 29 × 13 × 30 мм; кровоток по контуру.

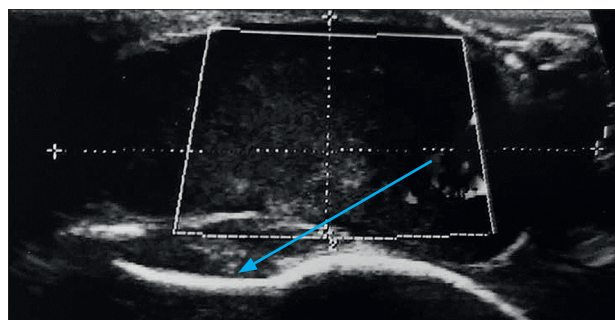
При поступлении в стационар, учитывая наличие у ребенка комбинированной инфантильной гемангиомы верхнего века слева, первично предполагался сосудистый генез образования. Выполнено УЗИ с доплерографией: справа, в теменной области, под кожей образование средней эхогенности, размером 37 × 14 × 35 мм, с довольно ровными четкими контурами; костная ткань черепа имела прогиб с единичными, больше венозными сосудами однородной структуры (рисунок 2).

Рисунок 2

УЗ-картина образования при поступлении ребенка в стационар: «прогиб» костной ткани под действием опухолевых масс

Figure 2

Ultrasound image of the mass at hospital admission: "deflection" of the bone tissue under the weight of the tumors



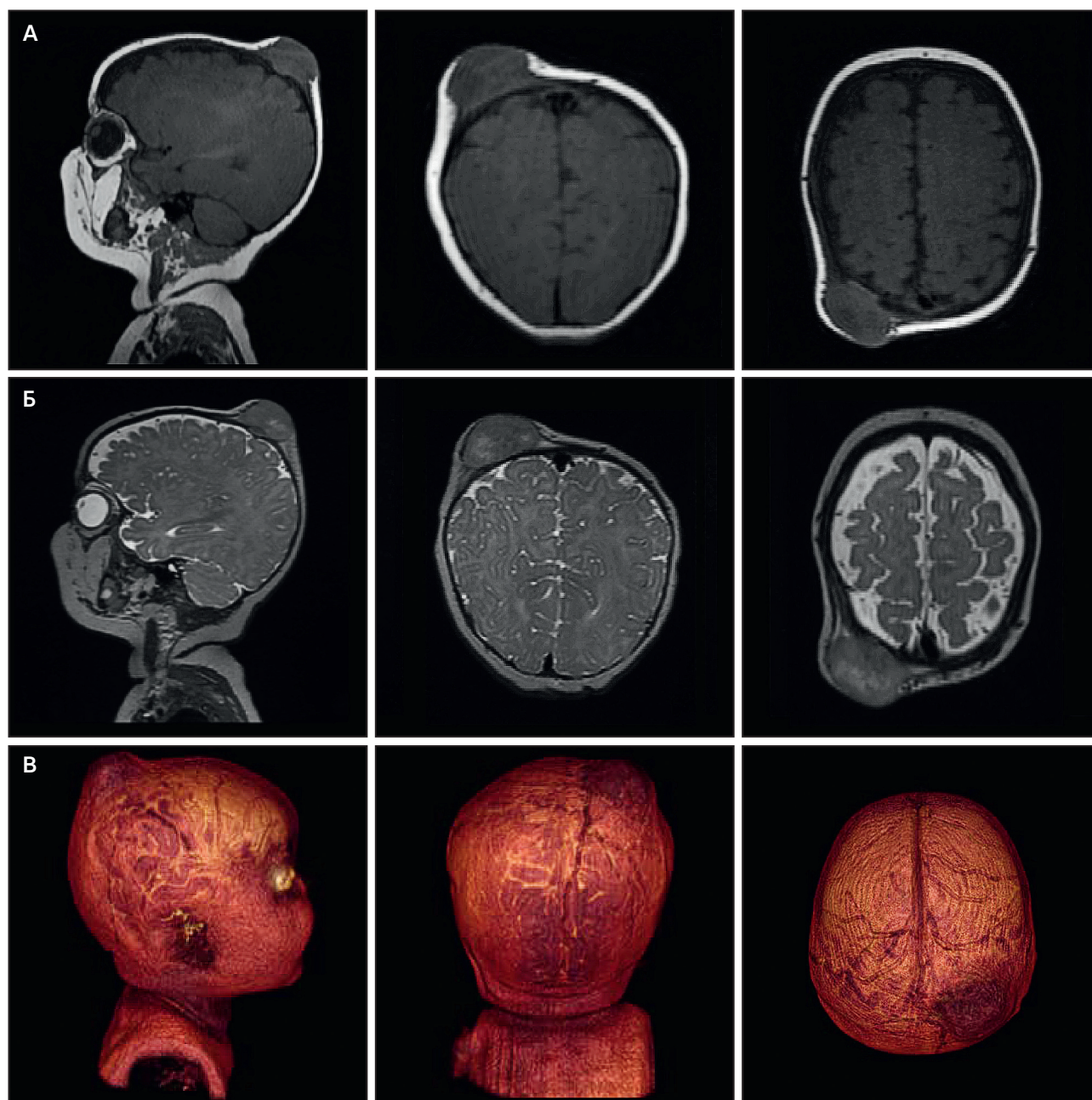
Вторым этапом диагностического поиска проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) в стандартных импульсных последовательностях – FSE и SE, FLAIR в T1 и T2-взвешенном изображении (ВИ) в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях (рисунок 3). На серии МР-изображений подкожно, в правой теменной области наблюдалось

Рисунок 3

МРТ-диагностика в T1 (А), T2-взвешанном режиме (Б) и трехмерная реконструкция (В)

Figure 3

Diagnostic: T1-weighted MRI scans (A), T2-weighted MRI scans (Б) and 3D reconstruction (B)



округлой формы изоинтенсивное, с гиперинтенсивными зонами в T2 ВИ, объемное образование с четкими ровными контурами, максимальный размер – $30 \times 18 \times 30$ мм. Данных за прорастание в паренхиму мозга не получено. Для установления диагноза, учитывая исключенный сосудистый генез и неясный характер по данным МРТ, ребенку выполнена игло-чужая пункционная биопсия из 3 точек. Полученные в результате цитологического исследования данные трудно дифференцировать между опухолеподобным процессом и опухолью фиброгистиоцитарной природы; вероятнее всего, имел место гиалиновый фиброматоз.

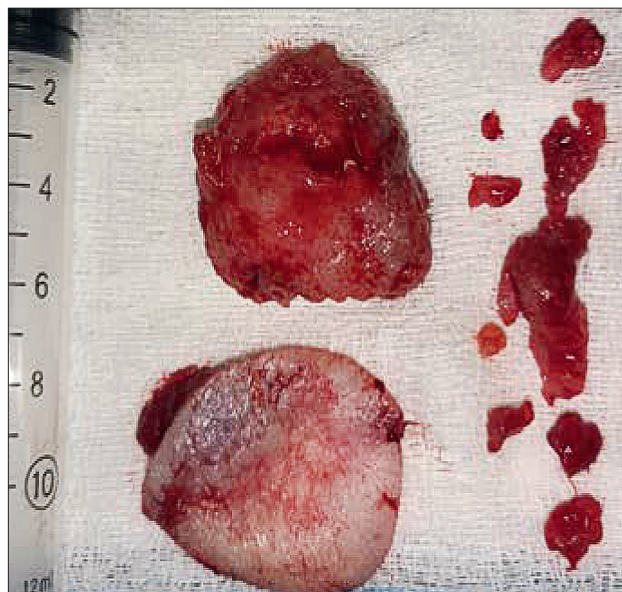
Учитывая отсутствие интракраниальной инвазии, наличие растянутой подвижной кожи над образованием, за исключением «шегрененого» участка в центре над образованием, плотно сращенного с опухолевыми массами, выполнено иссечение образования с пластикой дефекта местными тканями. Интраоперационно обнаружена узурация теменной кости без инвазии в нее. Образование серого цвета имело железистый характер, без капсулы, интимно прирастало к апоневротическому шлему (рисунок 4). Наложенные швы удалены на 10-е послеоперационные сутки; заживление первичным натяжением.

Рисунок 4

Удаленный материал

Figure 4

The resected material



При гистологическом исследовании обнаружена солидная опухоль с четкими контурами без капсулы. Неопластическая ткань состоит из разнонаправленных коротких пучков из мonomорфных веретеновидных и овоидных клеток со средним ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра без признаков атипии. Строма с участками миксоматоза с незначительным количеством коллагена. Просматривался реактивный фон из лимфоцитов, плазматических клеток и лейкоцитов. Митотическая активность крайне низкая. Иммуногистохимическое исследование показало позитивную реакцию к анти-SMA, отрицательные реакции на них к антителам *Desmin*, *S100*, *PCK AE1/AE3*, *CD31*, *CD34*, *EMA*, *CD99*, *bcl2*, *MelanA*, *HMB45*, *Synaptophysin*, *Chromogranin A*. Проллиферативная активность по уровню экспрессии *Ki67* – 20% (рисунок 5).

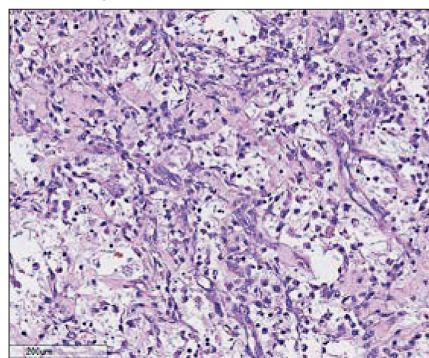
При наблюдении в течение 6 мес. после операции клинических данных за рецидив не получено. Отмечена перестройка рубцовых тканей (рисунок 6).

Рисунок 5

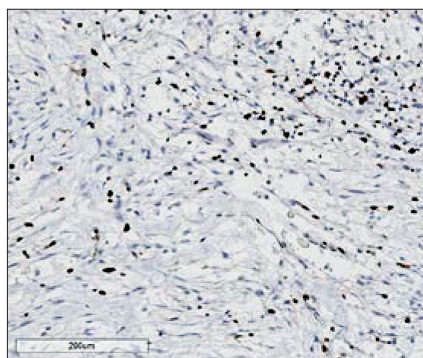
Гистологическая картина образования с иммуногистохимическим исследованием

Figure 5

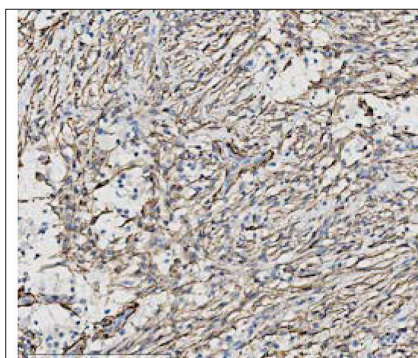
The histological picture of the tumor with immunohistochemical study



HE x100



Ki 100



SMA 100

Рисунок 6

Внешний вид ребенка через 6 мес. после операции (фото предоставлено с согласия родителей пациента)

Figure 6

The appearance of the child after 6 months. after surgery (photo provided with the consent of the patient's parents)



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

С момента первого описания случая краниального фасциита *D.H. Lauer* и *F.M. Enzinger* в 1980 году в англоязычной литературе опубликовано 643 сообщения с описанием 85 пациентов с КФ. Средний возраст пациентов составлял около 5,4 года; медиана – 2 года. КФ поражает мужчин почти в 2 раза чаще, чем женщин (55:30). Очаги чаще располагаются в височной (39%) и теменной (25%) областях; значительно реже встречаются в затылочной и лобной области. В 4 случаях описано изолированное интракраниальное поражение.

Этиология КФ до сих пор не ясна; выдвигались теории о связи КФ с черепно-мозговой травмой [3, 5, 7, 8, 13, 14], с лучевой терапией. Из 49 пациентов с наличием травм головы в анамнезе 14 сообщили о предшествующей травме в месте появления очага КФ (29%) [1, 5, 7, 14–22]. В 4 случаях очаг КФ возник в месте предшествующей лучевой

терапии [5, 7, 23, 24]. Кроме травмы, предполагалась также семейная предрасположенность, однако и эта теория не была доказана из-за малого количества наблюдений [21].

Диагностика заболевания проводится с помощью компьютерной томографии (КТ), однако полученные данные неспецифичны [6]. Литические поражения костей свода черепа описаны при интракраниальной инвазии с компрессией мозговых структур [1, 3, 7]. Часто встречаются склеротические изменения в области очагов поражения [1, 3, 5–7, 19, 25–27]. В отличие от КТ, МРТ головного мозга при КФ позволяет выявить больше специфических изменений: в режиме T1 отмечают гипоинтенсивность, яркое усиление с ослаблением в центральной области; в режиме T2 – гиперинтенсивность в центральной, неусиливающейся области [3, 5, 7]. Рентгеновские снимки и УЗИ используют реже.

Рисунок 7

Диагностический алгоритм дифференциальной диагностики опухолевых масс черепа

Figure 7

Diagnostic algorithm for the differential diagnosis of skull neoplasms

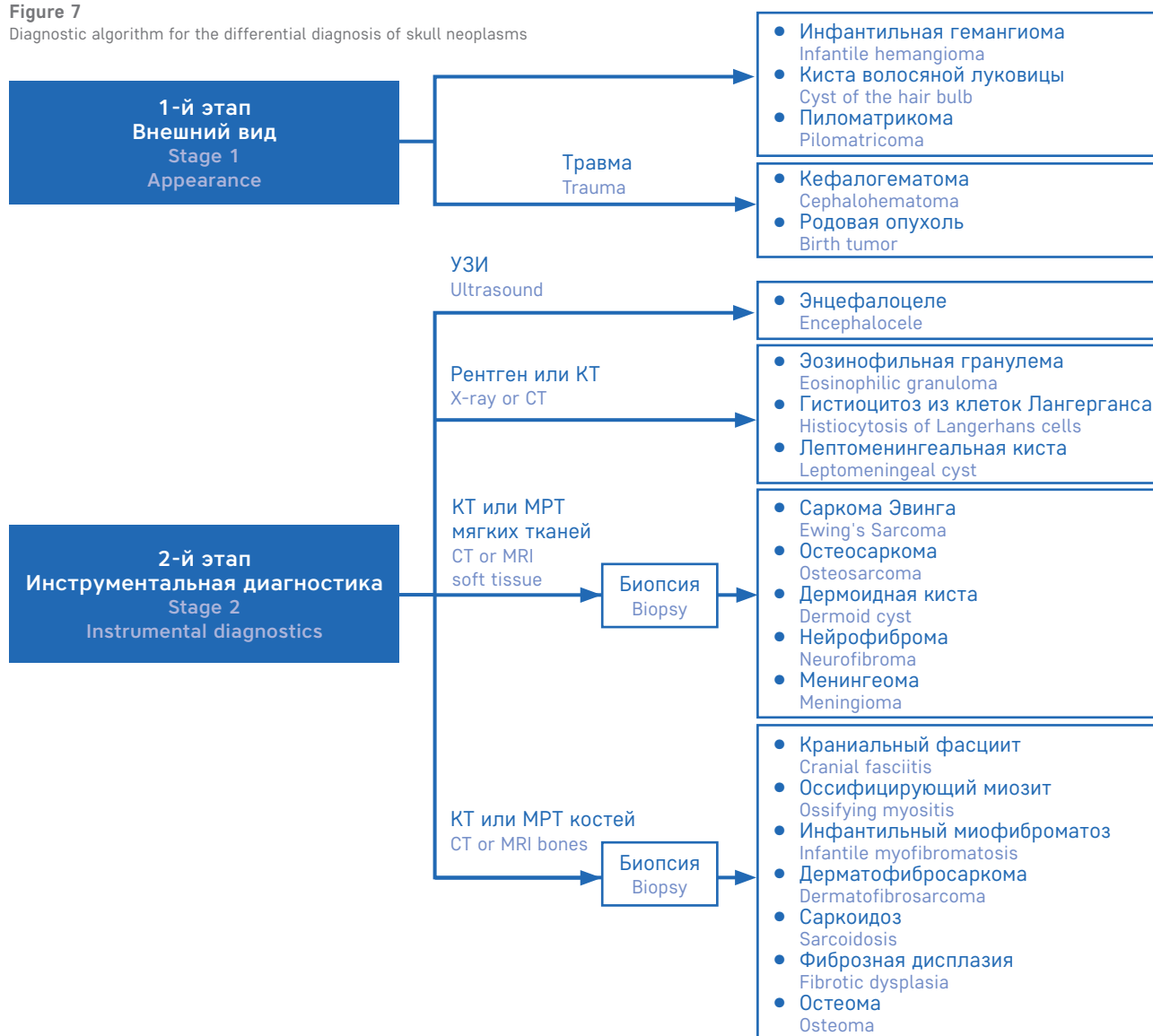


Таблица 1
Сводные данные публикаций по краниальному фасцииту

Table 1
Aggregated data from cranial fasciitis publications

Автор Author	Год Year	Тип исследования Type of study	Возраст, лет Age, years	Пол Sex (m/f)	Локализация очага Localization of focallesion	Травма Injury	Лучевой метод диагностики Diagnostic radiology technique	Глубина инвазии Invasion depth
Flouty O.E.	2017	Клинический случай Clinical case	0,6	М M	Височная слева Left temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Череп Skull
Rui Dai B.S.	2017	Клинический случай Clinical case	0,3	М M	Височная справа Right temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Подкожно Subcutaneous
Wagner R.	2016	Клинический случай Clinical case	0,1	М M	Теменная справа Right parietal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Подкожно Subcutaneous
Curtin E.	2014	Клинический случай Clinical case	2,0	Д F	Височная слева Left temporal area	Нет None	КТ CT	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Fissenden T.M.	2014	Клинический случай Clinical case	1,2	М M	Височная справа Right temporal area	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Череп Skull
Hattab E.M.	2014	Клинический случай Clinical case	2,7	Д F	Лобно-теменная слева Frontal and parietal areas on the left	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Kong W.K.	2014	Клинический случай Clinical case	1,5	Д F	Верхняя челюсть справа Upper jaw on the right	Нет данных No data	КТ CT	Череп Skull
Lecavalier M.	2014	Клинический случай Clinical case	4,0	М M	Височная справа Right temporal area	Нет None	КТ CT	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Gonzalez-Garcia L.	2013	Клинический случай Clinical case	4,0	М M	Височная слева Left temporal area	Да Yes	КТ CT	Подкожно Subcutaneous
Yiu Y.	2013	Клинический случай Clinical case	1,5	Д F	Верхняя челюсть справа Upper jaw on the right	Нет None	КТ CT	Череп Skull
Wu B.	2013	Клинический случай Clinical case	13,0	Д F	Затылочная справа Right occipital area	Нет, облучение None, radiation	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Halder A.	2012	Клинический случай Clinical case	10,0	Д F	Лобно-височная слева Frontal and temporal areas on the left	Нет данных No data	МРТ MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Garza L.	2012	Клинический случай Clinical case	2,0	Д F	Теменно-височная справа Parietal and temporal areas on the right	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Liu C.C.	2011	Клинический случай Clinical case	0,6	Д F	Лобно-теменная справа Frontal and parietal areas on the right	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Imafuku S.	2011	Клинический случай Clinical case	5,0	М M	Лобная слева Left frontal area	Нет None	УЗИ и КТ Ultrasound scan and CT	Апоневротический шлем Epicranial aponeurosis (aponeurotic helmet)
Du Toit L.E.	2009	Клинический случай Clinical case	0,1	М M	Лобная справа Right frontal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Подкожно Subcutaneous
Marshall L.R.	2009	Клинический случай Clinical case	0,2	М M	Теменная справа Right parietal area	Нет None	КТ CT	Череп Skull
Hussein M.R.	2008	Клинический случай Clinical case	2,0	М M	Затылочная Occipital area	Да Yes	УЗИ, КТ, МРТ Ultrasound scan, CT, MRI	Экстракраниально Extracranial
Johnson K.K.	2008	Клинический случай Clinical case	0,3	М M	Лобно-теменная справа Frontal and parietal areas on the right	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			11,0	Д F	Теменная справа Right parietal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			0,3	М M	Затылочная Occipital area	Да Yes	КТ и МРТ CT and MRI	Нет данных No data
			0,3	М M	Затылочная Occipital area	Нет, облучение None, radiation	КТ и МРТ CT and MRI	Периостально Periosteal

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

Автор Author	Год Year	Тип исследования Type of study	Возраст, лет Age, years	Пол Sex (m/f)	Локализация очага Localization of focal lesion	Травма Injury	Лучевой метод диагностики Diagnostic radiology technique	Глубина инвазии Invasion depth
Takeda N.	2008	Клинический случай Clinical case	3,0	Д F	Теменно-затылочная справа Parietal and occipital areas on the right	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Rakheja D.	2008	Генетическое исследование Genetic study	1,0	М M	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			1,0	Д F	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			0,3	Д F	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			5,3	Д F	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			2,2	М M	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			3,3	М M	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
			6,3	М M	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Oh C.K.	2007	Клинический случай Clinical case	0,3	М M	Височная справа Right temporal area	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Череп Skull
Clark M.	2007	Клинический случай Clinical case	2,5	М M	Орбита справа Right orbit	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Экстракраниально Extracranial
Summers L.E.	2007	Клинический случай Clinical case	16,0	Д F	Затылочная слева Left occipital area	Да, облучение Yes, radiation	МРТ MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
		Клинический случай Clinical case	61,0	М M	Затылочная Occipital area	Да Yes	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
SantaCruz L.	2007	Клинический случай Clinical case	27,0	Д F	Теменно-височная справа Parietal and temporal areas on the right	Нет None	МРТ MRI	Череп Skull
Yebeles M.	2007	Клинический случай Clinical case	8,0	М M	Затылочная слева Left occipital area	Нет None	Рентген X-ray	Подкожно Subcutaneous
SantaCruz L.	2007	Клинический случай Clinical case	8,0	Д F	Височная справа Right temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Yebeles M.	2007	Клинический случай Clinical case	22,0	Д F	Затылочная Occipital area	Да Yes	КТ CT	Подкожно Subcutaneous
Delfini R.	2004	Клинический случай Clinical case	11,0	М M	Теменная Parietal area	Нет, облучение No, radiation	МРТ MRI	Подкожно Subcutaneous
Lee J.Y.	2004	Клинический случай Clinical case	3,0	Д F	Затылочная слева Left occipital area	Да Yes	КТ CT	Подкожно Subcutaneous
Longatti P.	2004	Клинический случай Clinical case	11,0	М M	Парасагитально Parasagittal area	Нет, облучение No, radiation	МРТ MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Keyserling H.F.	2003	Клинический случай Clinical case	0,6	М M	Теменно-височная справа Parietal and temporal areas on the right	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Larralde M.	2003	Клинический случай Clinical case	0,2	М M	Височная слева Left temporal area	Нет None	УЗИ и МРТ Ultrasound scan and MRI	Подкожно Subcutaneous
Foureur N.	2002	Клинический случай Clinical case	0,3	М M	Теменная слева Left parietal area	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Rapana A.	2002	Клинический случай Clinical case	45,0	М M	Лобно-теменная слева Frontal and parietal areas on the left	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

Автор Author	Год Year	Тип исследования Type of study	Возраст, лет Age, years	Пол Sex (m/f)	Локализация очага Localization of focal lesion	Травма Injury	Лучевой метод диагностики Diagnostic radiology technique	Глубина инвазии Invasion depth
Govender P.V.	2001	Клинический случай Clinical case	2,0	М М	Лобно-теменная по средней линии Frontal and parietal areas in the middle	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Pollack I.F.	2001	Клинический случай Clinical case	0,1	Д F	Височная справа Right temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Marciano S.	1999	Клинический случай Clinical case	34,0	М М	Височная слева Left temporal area	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Экстракраниально Extracranial
Noguchi O.	1999	Клинический случай Clinical case	0,1	М М	Лобно-теменная Frontal and parietal areas	Нет None	Рентген, КТ, МРТ X-ray, CT, MRI	Череп Skull
Sajben F.P.	1999	Клинический случай Clinical case	1,5	М М	Теменная справа Right parietal area	Нет данных No data	МРТ MRI	Череп Skull
Skoog L.	1999	Клинический случай Clinical case	2,0	Д F	Височная Temporal area	Нет данных No data	Нет данных No data	Нет данных No data
Sarangarajan R.	1999	Ретроспективное Retrospective study	1,5	М М	Лобная Frontal area	Нет данных No data	Нет данных No data	Периостально Periosteal
			2,1	М М	Теменная слева Left parietal area	Нет данных No data	Нет данных No data	Подкожно Subcutaneous
			1,0	М М	Височная Temporal area	Нет данных No data	Нет данных No data	Периостально Periosteal
			14,0	Д F	Теменно-височная Parietal and temporal areas	Нет данных No data	Нет данных No data	Череп Skull
Boddie D.E.	1997	Клинический случай Clinical case	2,5	Д F	Теменная слева Left parietal area	Да Yes	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Clapp C.G.	1997	Клинический случай Clinical case	0,1	М М	Височная слева Left temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Череп Skull
Martinez-Lage J.F.	1997	Клинический случай Clinical case	6,0	М М	Брегма Bregma	Нет None	УЗИ и КТ Ultrasound scan and CT	Периостально Periosteal
Hoya K.	1996	Клинический случай Clinical case	1,2	М М	Лобная справа Right frontal area	Да Yes	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Lang D.A.	1996	Клинический случай Clinical case	0,3	М М	Фронторбитальная справа Right orbitofrontal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Iqbal K.	1995	Клинический случай Clinical case	5,0	Д F	Височная справа Right temporal area	Нет None	КТ CT	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Pagenstecher A.	1995	Клинический случай Clinical case	7,0	Д F	Лобно-теменная справа Frontal and parietal areas on the right	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Sayama T.	1995	Клинический случай Clinical case	0,8	М М	Височная слева Left temporal area	Нет None	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Hoefel J.C.	1993	Клинический случай Clinical case	6,0	Д F	Височная слева Left temporal area	Нет None	УЗИ и КТ Ultrasound scan and CT	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Hunter N.S.	1993	Клинический случай Clinical case	0,8	М М	Височная справа Right temporal area	Нет данных No data	КТ CT	Череп Skull
Sato Y.	1993	Клинический случай Clinical case	7,0	М М	Височная справа Right temporal area	Да Yes	УЗИ и КТ Ultrasound scan and CT	Череп Skull

Таблица 1 (продолжение)

Table 1 (continuation)

Автор Author	Год Year	Тип исследования Type of study	Возраст, лет Age, years	Пол Sex (m/f)	Локализация очага Localization of focal lesion	Травма Injury	Лучевой метод диагностики Diagnostic radiology technique	Глубина инвазии Invasion depth
Kumon Y.	1992	Клинический случай Clinical case	7,0	М M	Лобная слева Left frontal area	Нет данных No data	КТ и МРТ CT and MRI	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Inamura T.	1991	Клинический случай Clinical case	2,0	М M	Затылочная справа Right occipital area	Да Yes	КТ CT	Подкожно Subcutaneous
Coates D.B.	1990	Клинический случай Clinical case	3,4	М M	Лобная слева Left frontal area	Нет None	Нет данных No data	Экстракраниально Extracranial
Mollejo M.	1990	Клинический случай Clinical case	11,0	Д F	Затылочная Occipital area	Нет None	КТ CT	Периостально Periosteal
Patterson J.W.	1989	Клинический случай Clinical case	7,0	М M	Теменно-височная справа Parietal and temporal areas on the right	Нет None	Нет данных No data	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			3,0	Д F	Нет данных No data	Нет данных No data	КТ CT	Экстракраниально Extracranial
Alder R.	1986	Клинический случай Clinical case	1,7	М M	Височная слева и теменно-височная область справа Left temporal area and parietal and temporal areas on the right	Да Yes	Рентген X-ray	Череп Skull
Ringsted J.	1986	Клинический случай Clinical case	6,0	М M	Теменная слева Left parietal area	Нет данных No data	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Pasquier	1984	Клинический случай Clinical case	0,0	М M	Теменная Parietal area	Нет данных No data	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
Barohn R.J.	1980	Клинический случай Clinical case	0,1	М M	Теменная слева Left parietal area	Да Yes	КТ CT	Череп Skull
Lauer	1980	Клинический случай Clinical case	1,8	М M	Височная справа Right temporal area	Нет None	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			6,0	Д F	Затылочная Occipital area	Нет None	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			0,2	М M	Теменная справа Right parietal area	Нет None	Рентген X-ray	Твердая мозговая оболочка Dura mater
			5,0	Д F	Височная справа Right temporal area	Нет None	Рентген X-ray	Экстракраниально Extracranial
			0,1	М M	Лобная Frontal area	Да Yes	Рентген X-ray	Экстракраниально Extracranial
			1,5	Д F	Теменно-височная Parietal and temporal areas	Нет None	Рентген X-ray	Экстракраниально Extracranial
			0,3	М M	Височная слева Left temporal area	Нет None	Рентген X-ray	Экстракраниально Extracranial
			1,5	М M	Лобно-теменная справа Frontal and parietal areas on the right	Нет None	Рентген X-ray	Экстракраниально Extracranial
			0,6	М M	Затылочно-теменная Occipital and parietal areas	Нет None	Рентген X-ray	Нет данных No data

Таблица 2

Дифференциально-диагностические критерии опухолевых масс черепа

Table 2

Criteria for the differential diagnosis of skull neoplasms

Дифференциальный диагноз Differential diagnosis	Клинические методы Clinical methods		Лучевая диагностика Radiodiagnosis	Биопсия Biopsy	
	анамнез medical history	физикальный осмотр physical examination		микроскопия microscopy	дополнительные тесты additional tests
Инфантильная гемангиома Infantile hemangioma	Быстрый рост, затем медленная инволюция Fast growth, followed by a slow involution	Кожные покровы: бледные, с очерченным красным очагом Skin integument: pale-colored with a well-delineated red focal lesion			
Киста волосяного фоликула Hair follicle cyst	Медленно растущие массы на черепе, часто множественные Slowly growing skull neoplasms, often multiple	Ровный узелок, подвижный, хорошо очерченный, цвет кожи A smooth nodule, mobile, well-delineated, skin color			
Пиломатрикома Pilomatricoma	Медленно растущая одиночно масса на черепе A slowly growing single skull neoplasm	Твердая подкожная масса, кожа окрашена в синюшный цвет, ± изъязвление A firm subcutaneous mass, the skin is cyanotic in color, ulceration ±			
Родовой отек Labor tumor	Отек, возникающий после рождения и исчезающий в течение нескольких дней A swelling occurring after birth, which disappears after a few days	Отек мягких тканей пересекает линии швов черепе с плохо очерченными краями A swelling of soft tissues crosses the skull suture lines, with ill-defined contours			
Кефалогематома Cephalohematoma	Отек после стремительных, затяжных родов или использования инструмента, исчезающий в течение нескольких недель A swelling occurring after rapid or prolonged labor or after instrument use, which disappears after a few weeks	Субперостальное образование, ограниченное шовными линиями, с хорошо выраженными краями Subperiosteal mass, limited by suture lines and with well-defined contours			
Энцефалоцеле Encephalocele	Мягкая масса, может увеличиться с плачем A soft neoplasm, may grow larger as a result of crying	Сферическая голубоватая масса, сжимаемая, может просвечиваться A spherical bluish mass, compressible, may be transparent	УЗИ: дефект черепа, киста, дефект головного мозга ± МРТ: максимально подробные данные Ultrasound scan: skull defect, cyst, brain defect ± MRI: the data should be as detailed as possible		
Эозинофильная гранулема Eosinophilic granuloma	Обычно одна область, боли в кости, отек Usually situated in one location, pain in the bone, swelling	Локальное размягчение, отек, разрушение подлежащей кости Local softening, swelling, destruction of the underlying bone	Рентген: литические очаги X-ray: lytic focal lesions		
Лептоменингеальная киста Leptomeningeal cyst	Мягкое образование на месте предыдущей травмы головы A soft neoplasm at the location of a previous head injury	Мягкая кистозная масса, безболезненная, часто пульсирующая A soft cystic mass, painless, often pulsating	Рентген: резкое краевое линейное усиление КТ: перелом, разрыв твердой мозговой оболочки X-ray: sharp linear edge enhancement; CT: fracture, rupture of the dura mater		
Доброкачественное образование черепа (фиброзная дисплазия, остеома и др.) Benign skull neoplasm (fibrous dysplasia, osteoma etc.)	Вариабельно, увеличение костей черепа, ± боль Variable, the skull bones increase in size, pain ±	Вариабельно, ± недостаточность черепных нервов Variable, cranial nerve dysfunction ±	Рентген: преимущественно рентген-прозрачные X-ray: mainly X-ray transparent	Вариабельны, определяют диагноз Variable, these determine the diagnosis	

Таблица 2 (продолжение)

Table 2 (continuation)

Дифференциальный диагноз Differential diagnosis	Клинические методы Clinical methods		Лучевая диагностика Radiodiagnosis	Биопсия Biopsy	
	анамнез medical history	физикальный осмотр physical examination		микроскопия microscopy	дополнительные тесты additional tests
Саркома Эвинга Ewing sarcoma	Болезненная пальпируемая масса, боль в спине, системные проявления A painful palpable neoplasm, back pain, systemic manifestations	«Нежные» наложения на костях, нейропатическая ± боль, ± петехии «Delicate» bone overlay, neuropathic pain ±, petechiae ±	Рентген: литическое поражение, периостальная реакция по типу «луковой кожи» X-ray: lytic lesions, «onion peel» periosteal reaction	Маленькие круглые голубые клетки Small round light blue cells	Иммуногистохимия: CD99+ Immunohistochemistry: elevated CD99
Остеосаркома Osteosarcoma	Боль связана с активностью, часто в колене или бедре, ± отек, предшествующая травма The pain is associated with activity, often knee or hip pain, swelling ±, preceding injury	«Мягкая», часто теплая эритематозная масса, снижение объема движений A «soft», often warm erythematous mass, decreased mobility	Рентген: периостальная реакция КТ и МРТ: стадия опухолевого процесса X-ray: periosteal reaction CT and MRI: tumor development stage	Наличие остеоидных, веретенообразных стромальных клеток The presence of osteoid spindle-shaped stromal cells	Молекулярный: t(11;22) Molecular: t(11;22)
Дермоидная киста Dermoid cyst	Вариабельно, медленно растущая масса с пучком волос Variable, a slowly growing neoplasm with a hair tuft	Кистозная масса или кожные пазухи, часто вокруг глаз, безболезненно Cystic mass or skin sinuses, often around the eyes, painless	МРТ: обнаружение внутрикостной кисты, дифференцировка от других кист MRI: intraosseous cyst detection, differentiation from other cysts	Зрелые эпидермальные придатки, волосные фолликулы, сальные железы Mature epidermal appendages, hair follicles, sebaceous glands	
Дерматофибросаркома Dermatofibrosarcoma	Медленно растущее кожное образование A slowly growing skin neoplasm	Кожа окрашена в красный с налетом, состоящим из узелков, ± изъязвления The skin color is red, with a thin coating consisting of nodules, ulcerations ±	КТ: вовлечение костей или метастазы МРТ: границы опухоли, глубина CT: bone involvement or metastases, MRI: tumor boundaries, depth	Опухолевые веретеновидные клетки в виде пирамиды, часто без четкой границы Spindle-shaped tumor cells in the form of a pyramid, often without a clear boundary	Иммуногистохимия: CD34+ Immunohistochemistry: elevated CD34
Инфантильный миофиброматоз Infantile myofibromatosis	Обычно один узелок при рождении или развивается вскоре после рождения Usually one nodule at birth or shortly after birth	Твердый узелок от цвета кожи до фиолетового с вовлечением кожи или мышц, безболезненный A firm, painless nodule, from skin-coloured to violet, with skin or muscle involvement	УЗИ: анэхогенный центр МРТ: низкий сигнал при T1-режиме Ultrasound scan: anechoic center MRI: low signal during T1-weighted scan	Веретеновидные клетки, коллаген, области некроза и повышенной васкуляризации Spindle-shaped cells, collagen, areas of necrosis and increased vascularization	Иммуногистохимия: Виментин + и гладкомышечный актин + Immunohistochemistry: elevated Vimentin and elevated smooth muscle actin

Гистопатологическое исследование играет важную роль в диагностике КФ. Гистологически КФ имитирует узелковый фасцит, который обычно представлен как доброкачественный узелок одиночной мягкой ткани в подкожной клетчатке, фасции или мышце верхних конечностей у лиц в возрасте от 20 до 35 лет [1, 2, 5, 6]. Краниальный фасцит – пролиферативное поражение миофибробластов и фибробластов, встроенных в коллагеновую и миоидную стромы. Клетки имеют веретенообразную или звездчатую форму и организованы в виде

шаровидной или узелковой структуры. Часто наблюдается сосудистая пролиферация с экстравазацией эритроцитов, инфильтрацией воспалительных клеток и наличием многоядерных гигантских клеток [1, 2, 4, 6]. Возможно обнаружение метапластического окостенения и кальцификации матрикса [6, 9]. Поскольку КФ – это фибропластический пролиферативный процесс, при иммуногистохимическом исследовании определяется положительный эффект на виментин и SMA [2, 5–7, 13, 28], а при иммуногистохимическом окрашивании

бета-катенина, локализованного в цитоплазме, отмечается картина окрашивания нодулярного фасциита. Микроскопическое и иммуногистохимическое исследование удаленных тканей у нашего пациента показало характерные гистологические особенности, изложенные выше, при этом реактивного костеобразования не наблюдалось.

Стандартное лечение КФ – резекция [1, 3, 8, 9, 14, 28]. Для исключения злокачественной опухоли необходима инцизионная биопсия с целью подтверждения диагноза КФ. Если поражение небольшое и рана на голове может быть моментально закрыта местными тканями, возможно выполнение эксцизионной биопсии, которая устранит необходимость во второй операции. При интракраниальном вовлечении возможно использование для реконструкции резекционного дефекта аутокостного трансплантата со свода черепа или из ребра [28]. Рецидив образования после хирургического иссечения описан только в трех случаях [21, 29, 30]. Однако частота рецидивов может быть выше, так как у 18 пациентов, выбывших из под наблюдения, отсутствует долгосрочный мониторинг. У 56 пациентов с КФ, находящихся под наблюдением, частота рецидивов после хирургического удаления составила 5,7%. У одного пациента наблюдался рецидив через 3 недели после резекции очага поражения, но после повторного иссечения в течение 9 мес. данных за рецидив не было [29]. R. Dai описал ребенка, который наблюдался в течение 6 лет с 2,5-месячного возраста. За этот период ребенок перенес 8 хирургических вмешательств по поводу рецидивов КФ [31]. Однако некоторые авторы предполагают, что даже у пациентов с нерадикальными резекциями КФ может самостоятельно регрессировать в послеоперационном периоде [29]. По этой причине простого удаления опухоли может быть недостаточно, если в опухолевый процесс вовлечены важные структуры или опухоль контактирует с ними во время операции [12]. Некоторые авторы рассматривали возможность «наблюдения», особенно при поражении в косметически значимых зонах, таких как лицо, так как в некоторых случаях была описана спонтанная инволюция [32].

Кроме хирургической резекции, описано внутриочаговое введение кортикостероидов, если общая клиническая картина полностью соответствует КФ. В одном случае изолированного мягкотканного поражения было выполнено внутриочаговое введение триамцинолона ацетонида – дважды, с 10-дневным интервалом, без признаков рецидивов в течение 4-месячного наблюдения [16].

Проведение дифференциально-диагностического поиска КФ не может быть ограничено анализом клинических проявлений и требует лучевого

обследования с проведением биопсии, позволяющих отличить КФ от схожих состояний, особенно злокачественных с быстрым ростом. В описанном нами случае клинические проявления у ребенка с плотной, безболезненной, подкожной и увеличивающейся опухолевой массой в теменной области соответствуют ранее описанным в литературе [1–4, 6–9, 33]. Кроме того, при проведении дифференциальной диагностики необходимо включать в диагностический поиск другие состояния, которые приводят к увеличению мягких тканей головы у детей, – это инфантильная гемангиома, киста волосяной луковицы, пилломатриксомы, родовой отек, кефалогематома, энцефалоцеле, эозинофильная гранулема, лептоменингеальная киста, доброкачественные опухоли костей черепа, саркома Юинга, остеосаркома, дермоидная киста, дерматофибросаркома и инфантильный миофиброматоз [1–3, 5, 6, 8, 9, 33].

Диагностический алгоритм дифференциальной диагностики указанных выше состояний от КФ представлен на *рисунке 7*; характерные для них клинические, лучевые и гистопатологические данные приведены в *таблице 2*. Кроме того, дифференциальную диагностику КФ необходимо проводить с менингиомой, остеомиелитом, травматическими поражениями, саркоидозом, поверхностными метастазами и сифилисом [2, 3, 5, 6, 13]. КФ – редкое заболевание, которое следует включать в дифференциальный диагноз при выявлении опухолевых масс на голове у новорожденных и маленьких детей. Клиническое течение, характеризующееся быстрым ростом и локально-инвазивным характером, свойственное КФ, может затруднить его дифференциальную диагностику со злокачественными состояниями, такими как саркомы. Если диагноз КФ поставлен рано, лечение может быть ограничено резекцией очага, позволяющей получить стойкий, безрецидивный результат.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КФ – доброкачественное образование с местным инвазивным ростом, что часто затрудняет его дифференциальную диагностику от злокачественных образований и инфекций. Неспецифические клиничко-рентгенологические проявления требуют проведения хирургической резекции с целью диагностики и лечения этого заболевания. В некоторых случаях в связи с инвазией в кости могут формироваться значительные дефекты черепа, требующие его реконструкции с помощью аутокостного трансплантата, так как КФ – это болезнь детского возраста, которая часто проявляется в периоде активного роста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kugushev A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6881-7709>

Lopatin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0043-9059>

Yasonov S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0319-3103>

Rogozhin D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0777-9152>

Литература

- Lauer D.H., Enzinger F.M. Cranial fasciitis of childhood. *Cancer* 1980; 45: 401–406.
- Patterson J.W., Moran S.L., Konerding H. Cranial fasciitis. *Arch Dermatol* 1989; 125: 674–8.
- Keyserling H.F., Castillo M., Smith J.K. Cranial fasciitis of childhood. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1465–7.
- Larralde M., Boggio P., Schroh R., et al. Cranial fasciitis of childhood. *Int J Dermatol* 2003; 42: 137–8.
- Summers L.E., Florez L., Berberian Z.J.M., et al. Postoperative cranial fasciitis. Report of 2 cases and review of the literature. *J Neurosurg* 2007; 106: 1080–5.
- Yebeles M., Gilaberte M., Romani J., Lloreta J., Pujol R.M. Cranial fasciitis in an 8-year-old boy: clinical and histopathologic features. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 26–31.
- Johnson K.K., Dannenbaum M.J., Bhat-tacharjee M.B., Illner A., Dauser R.C., Whitehead W.E., Jea A., Luerksen T.G. Diagnosing cranial fasciitis based on distinguishing radiological features. *J Neurosurg Pediatr* 2008; 2: 370–4.
- Lecavalier M., Ogilvie L.N., Magee F., Poskitt K.J., Kozak F.K. Cranial fasciitis: a rare pediatric nonneoplastic lesion with 14-year follow-up. *Am J Otolaryngol* 2014; 35: 647–50.
- Clapp C.G., Dodson E.E., Pickett B.P., Lambert P.R. Cranial fasciitis presenting as an external auditory canal mass. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123: 223–5.
- Iqbal K., Saqulain G., Udaipurwala I.H., Ashraf J., Aijaz F., Jalisi M. Cranial fasciitis: presentation as a postauricular mass. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 255–7.
- Kumon Y., Sakaki S., Sakoh M. Cranio-alfasciitis of childhood: a case report. *Surg Neurol* 1992; 38: 68–72.
- Curtin E., Caird J., Murray D.J. Cranial fasciitis located at the temporal region in a 2-year-old girl. *Child's Nerv Syst* 2014; 30: 2163–7.
- Marciano S., Vanel D., Mathieu M.C. Cranial fasciitis in an adult: CT and MR imaging findings. *Eur Radiol* 1999; 9: 1650–2.
- Hussein M.R. Cranial fasciitis of childhood: a case report and review of literature. *J Cutan Pathol* 2008; 35: 212–4.
- Kim S.T., Kim H.-J., Park S.-W., Baek C.H., Byun H.S., Kim Y.M. Nodular fasciitis in the head and neck: CT and MR imaging findings. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 2617–23.
- Lee J.Y., Kim Y.C., Shin J.H. Cranial fasciitis treated with intralesional corticosteroids. *Int J Dermatol* 2004; 43: 453–5.
- Boddie D.E., Distant S., Blaiklock C.T. Cranial fasciitis of childhood: an incidental finding of a lytic skull lesion. *Br J Neurosurg* 1997; 11: 445–7.
- Hoya K., Usui M., Sugiyama Y., Nagashima K. Cranial fasciitis. *Cranial Fasciitis* 1996; 12: 556–8.
- Sato Y., Kitamura T., Suganuma Y., Kotani T., Hata J. Cranial fasciitis of childhood: a case report. *Eur J Pediatr Surg* 1993; 3: 107–9.
- Inamura T., Takeshita I., Nishio S., Fujiwara S., Fukui M. Cranial fasciitis: case report. *Neurosurg* 1991; 28: 888–9.
- Adler R., Wong C.A. Cranial fasciitis simulating histiocytosis. *J Pediatr* 1986; 109: 85–8.
- Barohn R.J., Kasdon D.L. Cranial fasciitis: nodular fasciitis of the head. *Surgical Neurol* 1980; 13: 283–5.
- Wu B., Zhu H., Liu W., Chen L.Y. Occipital diploic cranial fasciitis after radiotherapy for a cerebellar medulloblastoma. *J Neurosurg Pediatr* 2013; 12: 637–41.
- Longatti P., Marton E., Bonaldi L., Orvieto E. Parasagittal cranial fasciitis after irradiation of a cerebellar medulloblastoma: case report. *Neurosurg* 2004; 54: 1263–7.
- Mollejo M., Millan J.M., Ballestin C., Ser-rano C. Cranial fasciitis of childhood with reactive periostitis. *Surg Neurol* 1990; 33: 146–9.
- Clark M., Milford C. Cranial fasciitis: an unusual ethmoidal mass. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol Extra* 2007; 2: 133–6.
- Yiu Y., Chiang T., Lovell M.A., Chan K.H. Nasal congestion and a rapidly enlarging mass at the nasofacial junction. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* 2014; 139: 2013–4.
- Flouty O.E., Piscopo A.J., Holland M.T., Abode-lyamah K., Bruch L., Menezes A.H., Dlouhy B.J. Infantile cranial fasciitis: case-based review and operative technique. *Childs Nerv Syst* 2017; 33: 899. <https://doi.org/10.1007/s00381-017-3417-y>
- Sajben F.P., Eichenfield L.F., O'Grady T.C., Cunningham B.B. Cranial fasciitis of childhood. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 232–4.
- Garza L., Allen L., Eghbaleh N., Palacios E., Neitzschman H. Cranial fasciitis of childhood: a lytic skull lesion. *J Louisiana State Med Soc* 2012; 164: 347–9.
- Dai R., Pien I.J., Brown D.A., Marshall A., Fuchs H.E., Marcus J.R. Multiple Recurrent Fibromatosis With Cranial Fasciitis Characteristics in a Pediatric Patient. *J Craniofac Surg* 2017 Oct; 28 (7): 1821–3. DOI: 10.1097/SCS.0000000000003860. PubMed PMID: 28885439
- Haas A.F. Nodular fasciitis of the forehead. *Dermatol Surg* 1999; 25: 140–2.
- Wagner R.D., Wang E.K., Lloyd M.S., Lam S.K., Khechyan D.Y. Cranial Fasciitis. *Journal of Craniofacial Surgery* 2016; 27 (1), e65–e71. DOI: 10.1097/scs.0000000000002230

Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток

Т.Т. Валиев^{1,4}, Г.З. Серегин¹, И.Н. Серебрякова², О.А. Чернышева², Н.А. Купрышина²,
А.Д. Палладина², Е.Н. Шолохова², Д.И. Чеботарев³, Ж.В. Трацевская³, С.Н. Михайлова¹,
М.Б. Дорошенко¹, Н.Н. Тупицын², Б.В. Курдюков¹, А.В. Попа^{1,5}

¹ НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² НИИ клинической онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток (ОБПДК) – крайне редкий вариант гемобластома. Представления о ее клеточном происхождении драматически менялись по мере появления новых данных о молекулярно-биологических и иммунологических характеристиках опухоли. В работе рассмотрены клинические особенности ОБПДК, цитологические, морфо-иммунологические и молекулярно-генетические критерии диагностики ОБПДК. С учетом редкой встречаемости ОБПДК, весьма сложной диагностики, требующей постановки расширенной диагностической панели антител, стандартные терапевтические подходы не разработаны. Используются протоколы химиотерапии острого лимфобластного и острого миелоидного лейкоза с/без последующей аутологичной/аллогенной трансплантации костного мозга, но результаты остаются неудовлетворительными. Впервые в отечественной литературе приводится описание ОБПДК у ребенка 14 лет. Представлена детальная клиническая характеристика этой редкой опухоли, результаты дерматоскопии, гистологические, иммунологические и ее молекулярные особенности с дифференциально-диагностическими позициями. Родители пациентов дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток, диагностика, лечение

Валиев Т.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 79–89.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-79-89

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 08.07.2019

Принята к печати 19.08.2019

Контактная информация:

Валиев Тимур Теймуразович,
д-р мед. наук, старший научный
сотрудник отделения химиотерапии
гемобластозов, НИИ детской онко-
логии и гематологии Национального
медицинского исследовательского
центра онкологии им. Н.Н. Блохина
Минздрава России.
Адрес: 115478 Москва,
Каширское шоссе, 24
E-mail: timurvaliev@mail.ru

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm

T.T. Valiev^{1,4}, G.Z. Seregin¹, I.N. Serebryakova², O.A. Chernyshova², N.A. Kupryshina²,
A.D. Palladina², E.N. Sholokhova², D.I. Chebotaryov³, Zh.V. Tracetskaya³, S.N. Mikhailova¹,
M.B. Doroshenko¹, N.N. Tupitsyn², B.V. Kurdyukov¹, A.V. Popa^{1,5}

¹ Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

² Clinical Oncology Research Institute of N.N. Blokhin National Research Cancer Center of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

³ National Research Center for Hematology of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Supplementary Vocational Education Russian Medical Academy of Continuous Professional Training of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow

⁵ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) is an extremely rare hematologic malignancy. Our view of the cellular origins of this kind of tumor has been changing dramatically with the emergence of new data on the molecular biological and immunological characteristics of the tumor. This article discusses the clinical features of BPDCN, as well as the cytological, morphological-immunological and molecular genetic criteria for BPDCN diagnosis. Taking into account the rare incidence of BPDCN, as well as its rather complex diagnostic procedure, which requires an extended diagnostic antibody panel, standard methods of therapy have not been developed. Chemotherapy protocols for acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia are used, with/without subsequent autologous/allogeneic bone marrow transplantation, but the results remain unsatisfactory. For the first time in Russian cancer research, this article provides a description of BPDCN in a 14-year-old child. A detailed clinical analysis of this rare tumor is provided, as well as dermatoscopy results and a description of the histological, immunological and molecular features of BPDCN, from the point of view of differential diagnosis. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, diagnosis, treatment

Valiev T.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 79–89.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-79-89

© 2019 by NMRC PHOI

Received 08.07.2019

Accepted 19.08.2019

Correspondence:

Timur T. Valiev, MD, PhD, senior
research scientist, Department
of Hemoblastoses Chemotherapy,
Pediatric Oncology and Hematology
Research Institute of N.N. Blokhin
National Research Cancer Center
of Ministry of Health of Russian.
Address: 115478, Moscow,
Kashirskoe sh., 24
E-mail: timurvaliev@mail.ru

Опухоль из бластных плазмцитоподобных дендритических клеток (ОБПДК) впервые была выделена в классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2017 году. При пересмотре морфоиммунологических данных и клинических особенностей гемопоэтических опухолей, оказалось, что ранее ОБПДК относилась к группе NK-клеточных опухолей и обозначалась как агранулярная CD4⁺/CD56⁺ гематодермальная опухоль, бластная NK-клеточная лимфома, лейкоз из агранулярных CD4⁺ NK-клеток, бластная NK-клеточная лимфома/лейкоз [1, 2]. Тем не менее лимфоидная природа ОБПДК до сих пор вызывает сомнения, поскольку при анализе профиля экспрессии генов показано ее биологическое родство с миелоидными опухолями.

Несмотря на существующие противоречия относительно биологической природы опухоли, совершенно очевидно, что ОБПДК – крайне редкое, агрессивное опухолевое заболевание гемопоэтической природы, происходящее из предшественников плазмцитоподобных дендритических клеток («профессиональные» клетки, продуцирующие интерферон I типа), участвующих во врожденном иммунном ответе [3–5].

В связи с редкой встречаемостью, изменением представлений о патогенезе ОБПДК и меняющейся номенклатурой оценить заболеваемость ОБПДК крайне сложно [6]. В соответствии с разрозненными данными в Европе и США частота ОБПДК в структуре гемопоэтических новообразований среди всех возрастных групп пациентов составляет 0,44%. Заболевают преимущественно мужчины (в 2,5–3,3 раза чаще женщин). Средний возраст заболевших варьирует от 60 до 70 лет [7–9]. Однако описаны случаи возникновения опухоли в более молодом, в том числе детском возрасте [10, 11].

В клинической картине ОБПДК обращают на себя внимание гетерогенные поражения кожи. Элементы могут быть представлены солидными или множественными безболезненными очагами, различающимися по цвету и форме: макулами, узелками или сливными инфильтратами с фиолетовым оттенком, напоминающими синяки, геморрагии. Солидные кожные проявления чаще локализуются на лице и нижних конечностях, достигая более 10 см в диаметре. Во всех случаях без проведения лечения элементы поражения кожи имеют тенденцию к распространению [9, 12, 13]. Среди всех первичных лимфом кожи ОБПДК составляет примерно 0,7%. При этом имеются случаи заболевания без инициального поражения кожи, в том числе лейкоэмические формы (с первичным вовлечением костного мозга), составляющие менее 1% всех острых лейкозов [7, 14–16].

При поражении костного мозга в крови определяются тромбоцитопения, анемия, обнаруживаются опухолевые клетки. Реже при ОБПДК происходит вовлечение лимфатических узлов, селезенки, центральной нервной системы, миндалин, печени, мягких тканей, околоносовых пазух, легких, глаз [9, 17–21].

При гистологическом исследовании пораженной ткани опухолевый инфильтрат представлен плеоморфными клетками. В случаях поражения кожи опухолевые клетки инфильтрируют дерму, в меньшей степени – эпидермис и подкожную клетчатку. Клеткам присуща неправильная форма ядра с равномерным распределением нежного хроматина, 1–3 ядрышками, и скудное или умеренное количество цитоплазмы [22]. При биопсии вовлеченного лимфатического узла гистологически определяется диффузный рост опухоли в интерфолликулярной и медуллярной зонах, при этом В-зоны лимфатического узла интактны. При поражении костного мозга морфологическая картина вариабельна: опухолевые клетки могут располагаться в виде очажков среди элементов миелопоэза, а также диффузно выполнять костномозговые полости. Кроветворная ткань на сохраненных участках – с признаками реактивной дисплазии, в частности, с явлениями реактивного дисмегакариоцитопоза. Для опухолевых клеток, обнаруживаемых в периферической крови или аспиратах костного мозга, характерно присутствие мелких вакуолей вблизи цитоплазматической мембраны [22].

При цитохимическом исследовании опухолевых клеток отмечены негативные реакции с альфа-нафтил бутират эстеразой, хлорацетат эстеразой и миелопероксидазой.

Иммуногистохимическое исследование позволяет определить экспрессию опухолевыми клетками CD4, CD56, CD43, CD45RA в совокупности как минимум с одним маркером, ассоциированным с плазмцитоподобными дендритическими клетками: CD123, TCL1, CD2AP, CD303/BDCA2 и интерферон I тип-зависимая молекула MX1. Кроме того, определяется экспрессия TCF4 (транскрипционного фактора, играющего важную роль в развитии плазмцитоподобных дендритических клеток). Некоторые случаи характеризуются положительной реакцией с CD5, CD2, CD36, CD38, CD79a, CD33, CD68 – маркерами, типичными для зрелых плазмцитоподобных дендритических клеток (ПДК), обнаруживаемыми в 50–80% случаев [6, 8, 23–26]. *Granzyme B*, *perforin*, *TIA1* и другие цитотоксические молекулы при иммуногистохимическом исследовании на клетках опухоли не определяются. Реакции с антителами к миелопероксидазе, CD3, CD13, CD16, CD19, CD20, *lysozyme*; EBV в опухолевых клетках негативны [27]. ОБПДК может

характеризоваться экспрессией и других антигенов, не типичных для нормальных ПДК, таких как BCL6, BCL2, IRF4 [28]. В 25–30% (чаще у детей) определяется S100. Не менее вариабельна экспрессия опухолевыми клетками TdT, которая определяется в 10–80% клеток. По данным иммуногистохимического исследования, экспрессия CD34 на клетках ОБПДК не выявляется, но при проведении проточной цитофлуориметрии в случаях поражения костного мозга экспрессию CD34 обнаруживают у 17% пациентов. Индекс пролиферативной активности, оцениваемый при реакции с антителами к Ki-67, составляет от 20 до 80%. Подобная вариабельная экспрессия маркеров опухолевыми клетками может отражать формирование субклонов, которые появляются в ходе онкогенеза ОБПДК.

Дифференциальная диагностика ОБПДК должна проводиться с лимфомами, острыми лимфобластными и миелоидными лейкозами, а также с широким спектром заболеваний, сопровождающихся пролиферацией зрелых плазмцитоидных дендритических клеток (ПЗПДК). Это состояние отличается морфологической зрелостью ПДК и отсутствием экспрессии CD56; клинически манифестирует поражением кожи: макулами, папулами, реже узелками, в совокупности с вовлечением лимфатических узлов и/или инфильтрацией костного мозга. ПЗПДК неизменно ассоциирована с миелоидным новообразованием – чаще хроническим миеломоноцитарным лейкозом, миелодиспластическим синдромом или ОМЛ [5, 29, 30]. При острых миелоидных лейкозах (ОМЛ) и миелоидных саркомах, особенно вариантах с моноцитоидной дифференцировкой, возможна экспрессия CD4, CD56, CD123, что требует использования расширенной дифференциальной диагностической панели антител при проведении иммуногистохимического исследования и цитогенетического анализа для установления диагноза ОБПДК.

Хромосомные aberrации встречаются примерно у 50–60% пациентов с ОБПДК, при этом в 70% случаев отмечены три и более хромосомные аномалии. Наиболее частые повторяющиеся структурные перестройки обнаруживают в хромосомах 12p (12p13), 9 (9p11-p13 и 9q12-q34), 4 (4q34), 13q (13q12-q31), 5q (5q34 или 5q21), 6q, 15q, что соответствует делециям генов-онкосупрессоров, таких как *CDKN1B*, *CDKN2A/CDKN2B*, *RB1* и др. [17, 31, 32]. Отмечены мутации генов, участвующих в процессах метилирования ДНК, – это еще один фактор, патогенетически сближающий ОБПДК с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом (МДС).

В ходе онкогенеза при ОБПДК происходит активация сигнальных путей Notch, BCL2 и NF-κappaB. Анализ экспрессии генов подтверждает сходство ОБПДК с ОМЛ. J. Menezes и соавт. провели

сравнение «молекулярного портрета» ОБПДК с 368 генами, дифференцировано экспрессированными в миелоидных и лимфоидных клетках-предшественниках. Исследование продемонстрировало большее сходство молекулярного профиля ОБПДК с миелоидными предшественниками, однако сравнение профилей ОБПДК, ОМЛ и острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) не позволило однозначно отнести опухоль к ОМЛ, поскольку опухоль разделяет с ОМЛ и ОЛЛ два разных набора deregulированных генов [33]. По результатам таргетного секвенирования выявлены мутации генов, совпадающие с таковыми при миелоидных опухолях. Среди них мутации TET2, TP53, ASXL1, факторов сплайсинга РНК, генов, участвующих в метилировании ДНК и ремоделировании хроматина [34, 35]. В исследовании J. Taylor и соавт. изучена мутация с потерей функции фактора сплайсинга ZRSR2 у пациентов с ОБПДК. Исследователи предположили, что более частая встречаемость заболевания у мужчин связана с локализацией ZRSR2 в X-хромосоме [36].

Этиология, лежащая в основе опухолевой трансформации гемопоэтических предшественников при ОБПДК, остается неясной. У 10–20% заболевших до манифестации ОБПДК диагностировались иные клональные гематологические заболевания, включая МДС, хронический миелоидный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, ОМЛ. В совокупности это не исключает возможности трансформации опухолевого клона в ряде случаев и косвенно подтверждает близость заболевания к опухолям миелоидного ряда [9, 12, 17, 37].

Прогноз для ОБПДК крайне неблагоприятный. В настоящее время не существует общепринятого стандарта лечения ОБПДК в связи с редкой встречаемостью заболевания и малым количеством проспективных/ретроспективных исследований применения существующих режимов химиотерапии. Большинство имеющихся сообщений свидетельствует об эффективном достижении полной ремиссии при использовании схем лечения, подобных ОЛЛ (*ALL-like*), ОМЛ (*AML-like*) и неходжкинских лимфом (*CHOP-like*, *hyper-CVAD*) у взрослого контингента, однако рецидивы с последующей лекарственной устойчивостью неминуемы в абсолютном большинстве случаев с достижением медианы общей выживаемости (ОВ) 12–14 мес. Аллогенная и аутологичная трансплантация ГСК (ТГСК) позволяет продлить общую выживаемость в среднем до 2–4 лет [1, 38, 39].

ОБПДК клинически менее агрессивна при возникновении в раннем возрасте (< 18 лет). В сообщении A.G. Jegalian и соавт. среди 25 заболевших детей ОВ составила 75%; бессобытийная выживаемость (БВ) – 64% при средней продолжительности

наблюдения 30 мес. (от 9 мес. до 13 лет). Среди 7 пациентов без инициальных кожных проявлений выживаемость составила 100%, при этом пятеро живы на протяжении 5 лет после установления диагноза, а ТГСК была проведена только двум из них. В числе 18 пациентов с изначальными кожными проявлениями заболевания и доступными данными о периоде наблюдения живы 11 (61%). При этом лечение по ОЛЛ-подобным схемам, соответствующим высокому риску, было проведено 14 пациентам; по НХЛ-подобным – 6; по ОМЛ-подобным режимам – 2 пациентам. Аллогенную ТГСК провели 6 детям; ОВ составила 67% (4 из 6 детей), а у 2 из 4 пациентов ТГСК выполнили после достижения второй полной ремиссии [40]. Факторами неблагоприятного прогноза при ОБПДК оказались низкая экспрессия TdT, CD303⁺, низкий уровень Ki-67, делеции с вовлечением *CDKN2A/B* и мутации генов, ответственных за процессы метилирования ДНК.

Активно изучаются возможности таргетной терапии ОБПДК. Так, в связи с экспрессией BCL2 оказалось биологически оправданно назначение ингибитора BCL2 – препарата венетоклакс, который позволяет получить частичный/полный противоопухолевый ответ (период наблюдения за больными – от 3 до 10 мес.) [41, 42]. Сообщается об эффективности бортезомида и леналидомида в лечении ОБПДК [43, 44]. С учетом крайне редкой встречаемости ОБПДК и сложностей ее диагностики каждый новый случай представляет большой интерес с клинических и диагностических позиций.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной У., 14 лет, заболел в августе 2018 года: на ягодичной области слева после травмы появилось гиперемированное уплотнение около 2 см в диаметре, которое в течение 2 мес. увеличилось примерно в 2 раза. Одновременно происходило снижение аппетита и массы тела (за 5 мес. на 15 кг). В ноябре 2018 года у ребенка появилось затруднение носового дыхания, он был консультирован педиатром, ЛОР-врачом по месту жительства. При осмотре обнаружено разрастание аденоидных вегетаций; проведена аденэктомия без последующего гистологического исследования (06.12.2018). Через 2 недели после операции появились высыпания на теле, напоминающие синяки. При обращении к дерматологу был рекомендован дексаметазон – 8 мг/сут. Лечение в течение 2 дней (30 и 31 декабря 2018 г.) – без эффекта; пятна распространились на кожу лица, отмечалась выраженная слабость и боли в суставах. Больной обратился в приемное отделение РДКБ по месту жительства, где при обследовании в общем анализе крови было выявлено снижение гемоглобина и тромбоцитов, лимфоцитоз:

гемоглобин – 93 г/л; эритроциты – $3,1 \times 10^{12}/л$; тромбоциты – $128 \times 10^9/л$; лейкоциты – $4,4 \times 10^9/л$; гранулоциты – 11,6%; моноциты – 6,2%; лимфоциты – 82,2%; СОЭ – 16 мм/ч. Пациента осмотрели педиатр, детский онколог: предположено заболевание кроветворной системы. Для дообследования, установления диагноза и определения лечебной тактики больной был направлен в НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (далее – НИИ ДОГ).

При поступлении в НИИ ДОГ (09.01.2019) состояние ребенка тяжелое, обусловленное интоксикационным и анемическим синдромами, опухолевым процессом. Сознание ясное. Отмечены потливость, субфебрилитет. Гиперплазия десен. Кожные покровы бледно-серые. На коже груди, плеч, нижних конечностей диссеминированная сыпь: синюшные сливные макуло-папулезные элементы, петехии, без

Рисунок 1

Внешний вид пациента У. при поступлении в отделение:

А – поражение кожи лиц; Б – поражение кожи левой ягодичной области (фото предоставлено с согласия родителей пациента)

Figure 1

The outward appearance of patient У. involvement on presentation:

A – facial skin; B – left gluteal region skin (photo provided with parental consent)



зуда и шелушения. На коже щек – серо-цианотичные пятна, напоминающие синяки (рисунки 1 А). На левой ягодичной области – опухолевое образование в виде узла с ровными, четкими краями, округлой формы, синюшно-багрового цвета, неравномерной пигментации, возвышающееся над поверхностью кожи, диаметром около 5 см. Поверхность образования без шелушения, сухая (рисунки 1 Б). При дерматоскопии отмечены полиморфные крупные синюшно-багровые пятна, сливающиеся между собой; признаки поражения кожи меланоцитарной природы отсутствовали (рисунки 2).

Периферические лимфатические узлы при пальпации не увеличены. Со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой систем при осмотре патологии не выявлено. Живот при пальпации мягкий, безболезненный; печень при пальпации и перкуссии не увеличена; селезенка при пальпации +1 см из-под края реберной дуги, край закруглен, плотно-эластический, безболезненный. Физиологические отправления в норме.

Общий анализ крови (09.01.2019): лейкоциты – $3,08 \times 10^9/\text{л}$; гемоглобин – 68 г/л; гематокрит – 20%; тромбоциты – $125 \times 10^9/\text{л}$; нейтрофилы – 23,4%; лимфоциты – 58,7%; моноциты – 9,7%; эозинофилы – 5,1%; базофилы – 1,1%; бласты – 2%.

Показатели коагулограммы (09.01.2019) оставались нормальными: АЧТВ – 30 сек; фибриноген – 280 мг/дл; протромбин по Квику – 83%, протромбиновое время – 12,4 сек.

Биохимический анализ крови (09.01.2019): глюкоза – 5,1 ммоль/л; креатинин – 80 мкмоль/л; билирубин общий – 23 мкмоль/л; билирубин

прямой – 7,7 мкмоль/л; общий белок – 63,8 г/л; АЛТ – 41,2 Ед/л; АСТ – 28 Ед/л; ЛДГ – 413 Ед/л; щелочная фосфатаза – 95 Ед/л; калий – 4,62 ммоль/л; кальций – 2,23 ммоль/л.

Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки (09.01.2019): патологических изменений со стороны легочной ткани, органов средостения и костной системы на исследованном уровне не отмечено. В правой и левой верхнечелюстных пазухах, в лобной пазухе определялось пристеночное утолщение слизистой – максимально до 0,7 см. Отмечалось снижение воздушности клеток решетчатого лабиринта справа. Патологических объемных образований в носо- и ротоглотке не выявлено. Деструктивных и периостальных изменений в костях черепа не было.

Ультразвуковое исследование (УЗИ): периферические и забрюшинные лимфатические узлы не увеличены. В области верхушки сердца – жидкость слоем 0,9 см. В брюшной полости свободной жидкости, дополнительных объемных образований не выявлено. Печень средней эхогенности, однородная, сосудистый рисунок не усилен, контуры ровные. Нижняя полая вена проходима без признаков тромбоза. Поджелудочная железа нормальных размеров и структуры. Селезенка увеличена – $17,6 \times 7,7$ см; средней эхогенности, структура однородная. Почки расположены типично: правая – $9,2 \times 3,4$ см; левая – $9,6 \times 3,5$ см. Чашечно-лоханочная система не расширена, кровоток – до капсулы. Мочевой пузырь выполнен слабо, стенки тонкие, просвет анэхогенный.

УЗИ опухолевого образования левой ягодичной области: кровоток в нем как артериального, так и венозного спектра; распределение сосудов – диффузное, неравномерное; размер узлового образования – $4,6 \times 1,5 \times 4,7$ см; за границы подкожно-жирового слоя не выходит.

Цитологическое исследование костного мозга (09.01.2019) показало, что пунктат костного мозга среднеклеточный, полиморфный. Бластные клетки составляли 16% (макро- и мезоформы, с высоким и умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми и складчатыми ядрами, слабой базофилией цитоплазмы, в единичных – вакуолизация). Увеличено количество лимфоцитов (49%), значительная часть которых – широкоплазменные. По морфологическим признакам часть лимфоцитов крайне сложно было дифференцировать с бластными клетками. Гранулоцитарный росток уменьшен (24,6%); эритроидный – снижен (9,4%). Мегакарициты присутствовали в достаточном количестве (рисунки 3 А).

10.01.2019: проведено радикальное иссечение в пределах здоровых тканей опухолевого образования

Рисунок 2

Дерматоскопическая картина опухолевого образования левой ягодичной области

Figure 2

Dermatoscopic image of the tumor in the left buttock area

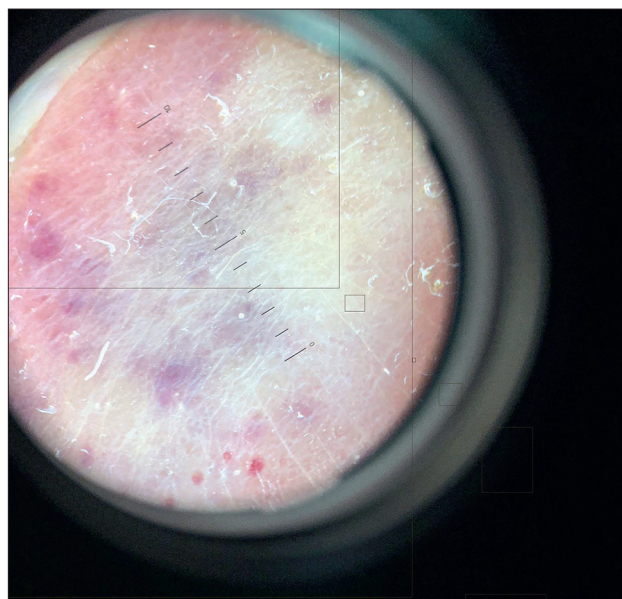
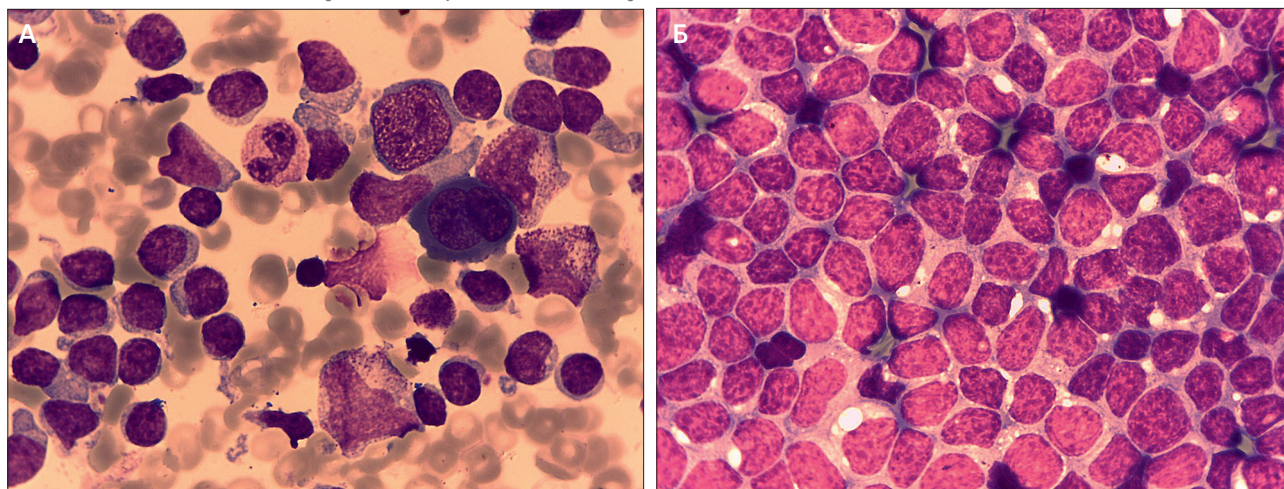


Рисунок 3

Цитологическая картина: **А** – костного мозга пациента У. (окраска по Романовскому–Гимзе, ув. $\times 1000$); **Б** – опухолевого образования кожи левой ягодичной области пациента У. (окраска по Романовскому–Гимзе, ув. $\times 1000$)

Figure 3

Patient Y.: cytological picture of the bone marrow. Staining: Romanowsky–Giemsa stain, enlargement: $\times 1000$ (**A**). Patient Y.: cytological picture of the skin tumor in the left buttock area. Staining: Romanowsky–Giemsa stain, enlargement: $\times 1000$ (**B**)



левой ягодичной области. По результатам цитологического исследования опухоли в мазках-отпечатках цитологический состав мономорфный, представлен пролиферацией атипичных лимфоцитов (клетки в основном среднего размера, с высоким и умеренным ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами с комковатой структурой хроматина; в единичных клетках – вакуолизация) (рисунки 3 А, Б).

Гистологическое исследование биоптата кожи позволило выявить пролиферат из клеток среднего

размера с ядрами округло-овальной и неправильной формы, бластоидной структурой хроматина, мелкими ядрышками. Проллиферат опухолевых клеток располагался во всех слоях дермы с вовлечением гиподермы, но был отделен от эпидермиса прослойкой соединительной ткани. Структура придатков кожи сохранена (рисунки 4 А, Б).

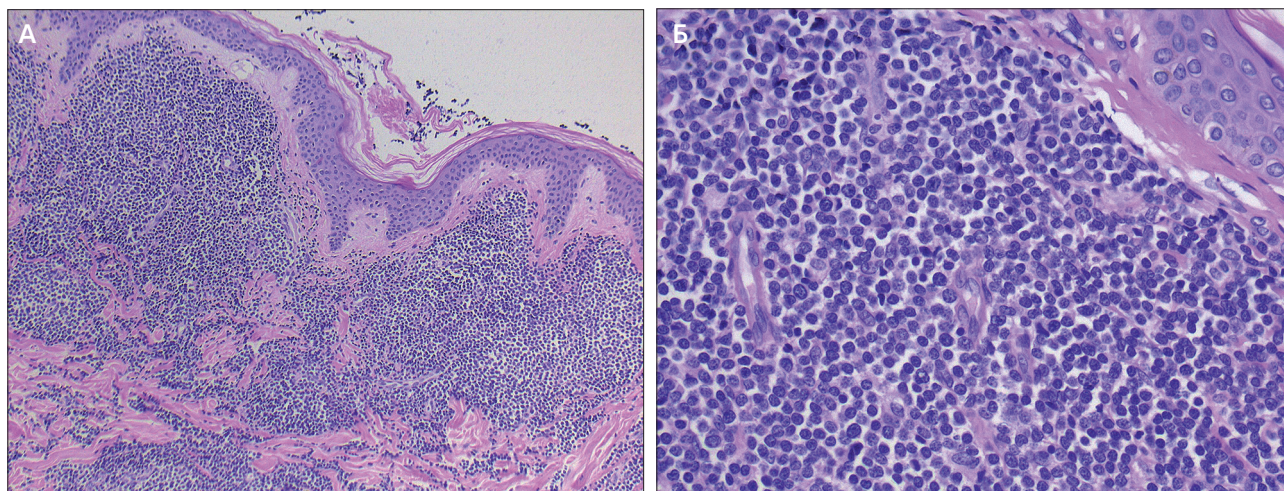
Клеточный состав в большей степени соответствовал Т-клеточной лимфоме кожи, но при иммунологическом исследовании на криостатных срезах

Рисунок 4

Гистологическая картина опухоли из бластных плазмацитоидных дендритических клеток с поражением кожи: **А** – во всех отделах дермы с вовлечением гиподермы присутствует массивный опухолевый пролиферат, отделенный от эпидермиса прослойкой фиброзной ткани; отмечается сохранность структуры придатков кожи (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 100$); **Б** – опухолевый пролиферат представлен клетками средних размеров с ядрами округло-овальной и неправильной формы, бластоидной структурой хроматина с наличием мелких ядрышек (окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$)

Figure 4

Histological picture of the blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with a skin lesion. In all the layers of the dermis, as well as in the hypodermis, there is a massive area of proliferating tumor tissue, separated from the epidermis by a layer of fibrous tissue. The structure of the skin appendages is intact. Staining: hematoxylin and eosin stain, enlargement: $\times 100$ (**A**). Histological picture of the blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. The area of proliferating tumor tissue consists of medium-sized cells with round to oval and irregularly shaped nuclei, as well as blastoid chromatin structure with the presence of small nucleoli. Staining: hematoxylin and eosin stain, enlargement: $\times 400$ (**B**)



опухолевые клетки мономорфно экспрессировали CD4, CD56, отсутствовала экспрессия CD19, CD20, CD10, CD30 и CD23. Большинство опухолевых клеток несли HLA-DR и CD45. Единичные клетки опухоли экспрессировали CD13. Отдельные Т-лимфоциты характеризовались экспрессией CD3, CD5, CD7. Присутствовавшие среди реактивного микроокружения единичные гистиоциты экспрессировали CD163, плазмциты – CD38.

По данным иммуногистохимического исследования на срезах с парафиновых блоков, парафиновых срезах клетки опухолевого инфильтрата экспрессировали CD123 (мембранная реакция),

Рисунок 5

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD123 (мономорфная мембранная реакция); иммуноферментный метод, ув. $\times 200$

Figure 5

The cells in the area of proliferating tumor tissue express CD123 (monomorphic membrane reaction). Immunoenzymometric method, enlargement: $\times 200$

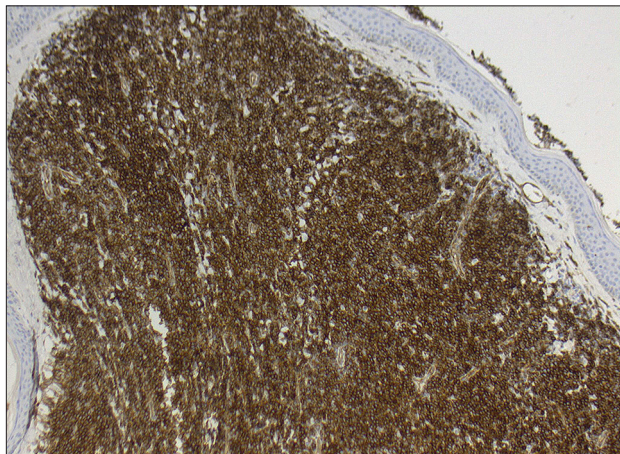
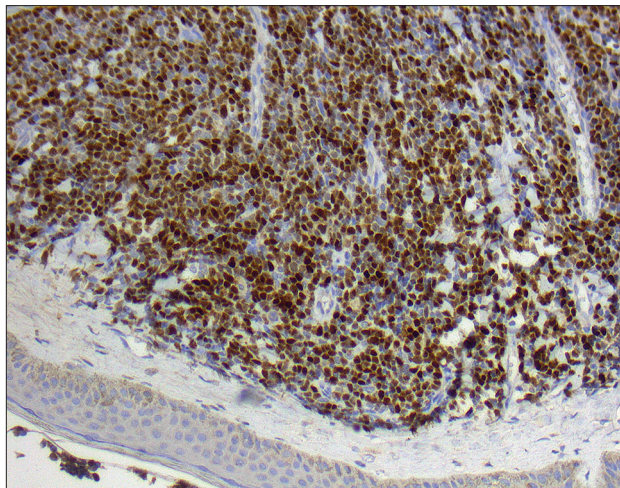


Рисунок 6

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют TdT (ядерная реакция в значительной части клеток); иммуноферментный метод, ув. $\times 200$

Figure 6

The cells in the area of proliferating tumor tissue express TdT (nuclear reaction in a significant proportion of the cells). Immunoenzymometric method, enlargement: $\times 200$



CD56 (мембранная реакция), TCL-1 (фокально, ядерная реакция). Значительная часть опухолевых клеток характеризовалась экспрессией TdT (ядерная реакция), CD43 (мембранная реакция), BCL-2 (мономорфная цитоплазматическая реакция). Часть клеток экспрессировала CD68 (цитоплазматическая гранулярная реакция). Индекс пролиферативной активности оказался гетерогенным и составлял на разных участках от 10 до 30–40%. При реакции с антителами к CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD13, CD14, CD15, CD16, CD20, CD33, CD34, CD38, CD117, TIA-1, *Myeloperoxidase*, *Lysozyme*, *Granzyme B* экспрессии указанных антигенов опухолевыми клетками

Рисунок 7

Клетки опухолевого пролиферата экспрессируют CD56 (мембранная реакция в значительной части клеток); иммуноферментный метод, ув. $\times 200$

Figure 7

The cells in the area of proliferating tumor tissue express CD56 (membrane reaction in a significant proportion of the cells). Immunoenzymometric method, enlargement: $\times 200$

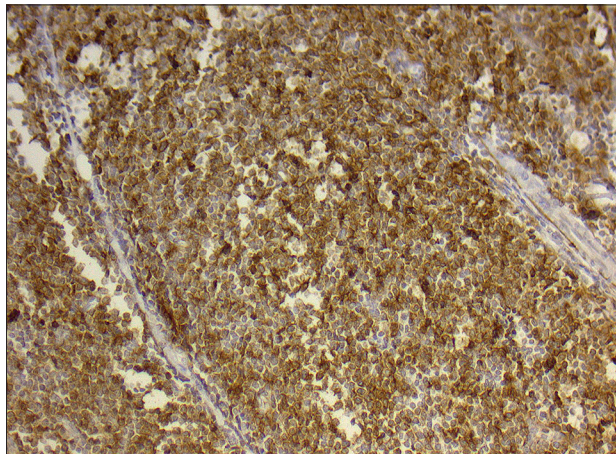


Рисунок 8

Индекс пролиферативной активности Ki-67 гетерогенен, на разных участках – от 10 до 40%; иммуноферментный метод, ув. $\times 200$

Figure 8

The Ki-67 index of proliferative activity is heterogeneous and constitutes from 10% to 40% in different areas. Immunoenzymometric method, enlargement: $\times 200$

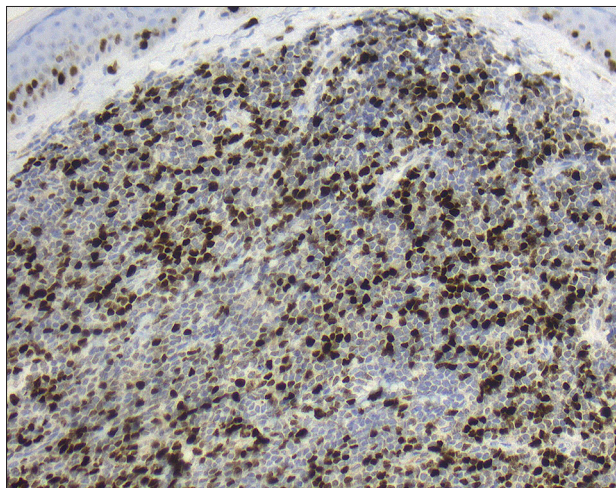
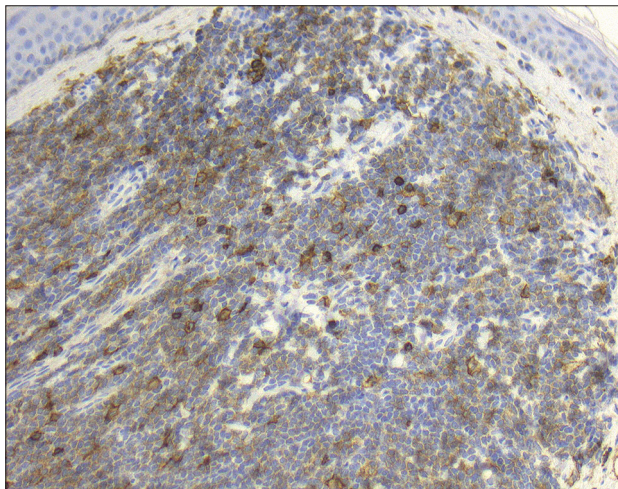


Рисунок 9

Реакция с антителами к CD4 в клетках опухолевого пролиферата негативна (при наличии позитивного «внутреннего» контроля); иммуноферментный метод, ув. $\times 200$

Figure 9

The reaction with CD4 antibodies in the cells of the area of proliferating tumor tissue is negative (in the presence of a positive "internal" control). Immunoenzymometric method, enlargement: $\times 200$



не обнаружено при наличии позитивных «внутренних» контролей (рисунки 5–9).

С учетом высказанного предположения о Т-клеточной природе опухоли проведено исследование Т-клеточной клональности методом ПЦР по генам гамма- и бета-цепей Т-клеточного рецептора, но моноклональность по цепям Т-клеточного рецептора не выявлена: картина поликлональная.

При повторном исследовании миелограммы (14.01.2019) определялось увеличение количества бластных клеток/атипичных лимфоцитов до 59,8%, в основном – мезоформы с умеренным и высоким ядерно/цитоплазматическим соотношением, округлыми ядрами с комковатой структурой хроматина, слабой базофилией цитоплазмы, в единичных клетках – кружевная вакуолизация цитоплазмы; лимфоциты – 19,4%; ганулоцитарный росток уменьшен (15%); эритроидный – редуцирован (5,4%); выражены явления дизэритропоэза; мегакариоциты присутствовали в достаточном количестве. При цитохимическом исследовании реакции на миелопероксидазу, липиды, нафтилэстеразу оказались отрицательными. PAS-реакция положительная (каплевидная), в части клеток – мелкогранулярная.

По результатам цитогенетического исследования костного мозга установлен кариотип опухолевой популяции клеток – 46XY с транслокациями t(1;6)(q24;q25), t(7;8)(p14;q24), der(12)add(p12)[cp2]/46,XY [18]. При исследовании методом FISH делеция 17p(p53) не обнаружена. Методом проточной цитофлуориметрии опухолевых клеток костного мозга установлено, что иммунофенотип бластных клеток характеризуется присутствием CD56, CD123, CD43. Экспрессия CD45 была низкой. Часть клеток

(26%) несла на своей поверхности CD7, маркеры клеток-предшественников, зрелых В-клеток; миелоидные антигены отсутствовали.

Таким образом, на основании клинических, морфо-иммунологических, цитогенетических и молекулярно-биологических данных, сопоставления иммунологических особенностей клеток костного мозга и биоптата кожи, в соответствии с классификацией опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ (2017) был установлен клинический диагноз: «опухоль из бластных плазмацитоидных дендритических клеток с поражением кожи, костного мозга, селезенки».

С учетом большего биологического сродства ОБПДК с миелоидными опухолями было решено проводить терапию по протоколу для лечения детей, больных острыми миелоидными лейкозами, – НИИ ДОГ ОМЛ 2012 с эпигенетическими препаратами (депакин, весаноид, дакоген). В соответствии с критериями протокола лечения больной отнесен в группу высокого риска.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоль из бластных плазмацитоидных дендритических клеток представляет собой крайне редкое заболевание гемопоэтической/лимфоидной природы кроветворной системы, впервые описанное в отечественной литературе в данной статье. Гетерогенность клинических проявлений с поражением кожи, селезенки, лимфатических узлов, костного мозга, печени, миндалин, околоносовых пазух и др. требует внимания со стороны врача любой специальности, но окончательный диагноз можно установить только на основании анализа расширенной диагностической панели антител, сопоставления результатов иммунофенотипирования костного мозга и иммуногистохимического исследования опухолевой ткани.

Иммунологическая диагностика опухолей гемопоэтической природы в большинстве случаев основывается на сопоставлении иммунофенотипа злокачественных клеток с нормальными неопухолевыми аналогами различных этапов дифференцировки. Ввиду противоречивой биологической природы опухоли для ОБПДК такой предшественник до сих пор не определен. Это обуславливает широкий спектр нозологий, включенных в дифференциально-диагностический поиск. В представленном нами клиническом случае бластоидные клетки характеризовались слабой экспрессией CD45. Иммунологически методом проточной цитометрии не выявлено четкой линейной направленности бластных клеток в связи с отсутствием экспрессии В-клеточных антигенов (CD19, CD20, мембранной CD22), основных Т-клеточных маркеров (мембранной и

цитоплазматической детерминант CD3, выявленных на основании специфических клеток SK7 и UCHT1 соответственно, CD5, CD1a, CD2), а также маркеров миелоидных линий дифференцировки (MPO, CD117, CD13, CD33). Маркеры клеток-предшественников (CD34, CD10, суCD79a, nuTdT) также отсутствовали. В качестве дополнительных направлений дифференциальной диагностики исследована экспрессия CD61, гликофорина А и CD30, которые также были отрицательны. В проточно-цитометрическую панель вошли CD7, CD4, CD8, CD56, CD16, CD45RA, CD43. Был выявлен CD45^{low}CD56⁺CD43⁺CD123⁺CD4⁺CD7⁺-иммунофенотип, что с учетом всех данных позволило предположить ОБПДК.

Патоморфологически при диагностике ОБПДК следует учитывать характерную особенность частой клинической манифестации в коже, что отражено в одном из устаревших синонимов названия опухоли: гематодермическая агранулярная CD4⁺ CD56⁺ неоплазия/опухоль. Для ОБПДК характерна бластоидная морфология опухолевых клеток, напоминающая лимфо- или миелобласты, однако следует учитывать, что в части опухолей гемопоэтической/лимфоидной природы с подобной морфологией может быть отмечена экспрессия CD123, CD4 и CD56 (например, в случаях ОМЛ с моноцитоидной дифференцировкой), потому при иммуногистохимическом исследовании на парафиновом материале в случаях, когда есть подозрение на принадлежность к ОБПДК, необходимо использовать широкую панель антител. Отметим, что согласно данным классификации ВОЗ (2017) в 8% случаев наблюдается отсутствие экспрессии опухолевыми клетками CD4 или CD56, что в условиях экспрессии маркеров, характерных для нормальных плазмацитоидных дендритических клеток (CD123, TCL-1, CD68, характерная реакция в виде мелких гранул в цитоплазме), не противоречит диагнозу ОБПДК; при этом случаи сочетания отсутствия

экспрессии CD4 и маркеров плазмацитоидных клеток следует относить к острому билинейному лейкозу. В части случаев возможно также наличие коэкспрессии BCL6, IRF4 (MUM1), BCL2, S100, а в трети случаев отмечают экспрессию TdT.

Таким образом, несмотря на отсутствие в рассмотренном случае экспрессии CD4, наличие экспрессии маркеров плазмацитоидных дендритических клеток в сочетании с экспрессией TdT, BCL-2 и манифестацией новообразования с кожных проявлений, в соответствии с классификацией ВОЗ (2017) и учетом всех прочих данных сделано патоморфологическое заключение о принадлежности морфологической картины и иммунофенотипа опухоли из бластных плазмацитоидных дендритических клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартные программы лечения ОБПДК не разработаны, но с учетом большего молекулярно-биологического сродства ОБПДК с острыми миелоидными лейкозами предпочтение при выборе программы терапии следует отдавать ОМЛ-подобным протоколам.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Valiev T.T. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Seregin G.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3880-4402>

Mikhailova S.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>

Popa A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

Литература

- Pagano L., Valentini C.G., Grammatico S., Pulsoni A. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: Diagnostic criteria and therapeutical approaches. *Br J Haematol* 2016; 174: 188–202.
- Facchetti F., Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Revised 4th ed. Lyon France: IARC Press 2017: 174–7. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
- Petrella T., Comeau M.R., Maynadié M., Couillault G., De Muret A., Maliszewski C.R., et al. Agranular CD4⁺ CD56⁺ hematodermic neoplasm' (blastic NK-cell lymphoma) originates from a population of CD56⁺ precursor cells related to plasmacytoid monocytes. *Am J Surg Pathol* 2002 Jul; 26 (7): 852–62.
- Jegalian A.G., Facchetti F., Jaffe E.S. Plasmacytoid dendritic cells: physiologic roles and pathologic states. *Adv Anat Pathol* 2009; 16 (6): 392–404.
- Petrella T., Facchetti F. Tumoral aspects of plasmacytoid dendritic cells: what do we know in 2009? *Autoimmunity* 2010; 43 (3): 210–4.
- Facchetti F., Jones D.M., Petrella T. Blastic plasmacytoid dendritic cells neoplasm. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al., eds. *WHO Classification*

- of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon France: IARC Press; 2008: 146–147. World Health Organization Classification of Tumours; vol 2.
7. Jacob M.C., Chaperot L., Mossuz P., Feuillard J., Valensi F., Leroux D., et al. CD4⁺ CD56⁺ lineage negative malignancies: a new entity developed from malignant early plasmacytoid dendritic cells. *Haematologica* 2003 Aug; 88 (8): 941–55.
 8. Petrella T., Bago M., Willemze R., Beylot-Barry M., Vergier B., Delaunay M., et al. Blastic NK-cell lymphomas (agranular CD4⁺ CD56⁺ hematodermic neoplasms): a review. *American Journal of Clinical Pathology* 2005; 123: 662–75.
 9. Feuillard J., Jacob M.C., Valensi F., Maynadie M., Gressin R., Chaperot L., et al. Clinical and biologic features of CD4 + CD56 + malignancies. *Blood* 2002; 99: 1556–63.
 10. Garnache-Ottou F., Feuillard J., Saas P. Plasmacytoid dendritic cell leukaemia/lymphoma: towards a well defined entity? *British Journal of Haematology* 2007; 136: 539–48.
 11. Jegalian A.G., Buxbaum N.P., Facchetti F., Raffeld M., Pittaluga S., Wayne A.S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–79.
 12. Julia F., Petrella T., Beylot-Barry M., Bagot M., Lipsker D., Machet L., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: clinical features in 90 patients. *The British Journal of Dermatology* 2013; 169: 579–86.
 13. Julia F., Dalle S., Duru G., Balme B., Vergier B., Ortonne N., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms: clinico-immunohistochemical correlations in a series of 91 patients. *The American Journal of Surgical Pathology* 2014; 38: 673–80.
 14. Bueno C., Almeida J., Lucio P., Marco J., Garcia R., de Pablos J.M., et al. Incidence and characteristics of CD4(+)/HLA DRhi dendritic cell malignancies. *Haematologica* 2004; 89 (1): 58–69.
 15. Wang H., Cao J., Hong X. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm without cutaneous lesion at presentation: case report and literature review. *Acta Haematol* 2012; 127 (2): 124–7.
 16. Ng A.P., Lade S., Rutherford T., McCormack C., Prince H.M., Westerman D.A. Primary cutaneous CD4⁺/CD56⁺ hematodermic neoplasm (blastic NK-cell lymphoma): a report of five cases. *Haematologica* 2003; 91: 143–4.
 17. Pagano L., Valentini C.G., Pulsoni A., Fisogni S., Carluccio P., Mannelli F., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with leukemic presentation: an Italian multicenter study. *Haematologica* 2013; 98: 239–46.
 18. Tsagarakis N.J., Kentrou N.A., Papadimitriou K.A., Pagoni M., Kokkini G., Papadaki H., et al. Acute lymphoplasmacytoid dendritic cell (DC2) leukemia: results from the Hellenic Dendritic Cell Leukemia Study Group. *Leukemia Research* 2010; 34: 438–46.
 19. Feng Z., Zhou J., Bentley G. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: report of a case presenting with lung and central nervous system involvement and review of the literature. *The Journal of the Louisiana State Medical Society* 2014; 166: 2–9.
 20. Martin-Martin L., Lopez A., Vidriales B., Caballero M.D., Rodrigues A.S., Ferreira S.I., et al. Classification and clinical behavior of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms according to their maturation-associated immunophenotypic profile. *Oncotarget* 2015; 6: 19204–16.
 21. Lee S.E., Park H.Y., Kwon D., Jeon Y.K., Kim W.Y. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm with unusual extracutaneous manifestation: Two case reports and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (6): 1–4.
 22. Shi Y., Wang E. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a clinicopathologic review. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138 (4): 564–9.
 23. Facchetti F. Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasms. In: Knowles Neoplastic Hematopathology, 3rd Edition (eds. by Orazi A., Weiss L.M., Foucar K.A., Knowles D.M.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017, p. 223.
 24. Facchetti F., Cigognetti M., Fisogni S., Rossi G., Lonardi S., Vermi W. Neoplasms derived from plasmacytoid dendritic cells. *Modern Pathology* 2016; 29: 98–111.
 25. Petrella T., Meijer C.J., Dalac S., Willemze R., Maynadie M., Machet L., et al. TCL1 and CLA expression in agranular CD4/CD56 hematodermic neoplasms (blastic NK-cell lymphomas) and leukemia cutis. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 307–13.
 26. Gopcsa L., Banyai A., Jakab K., Kormos L., Tamaska J., Matolcsy A., et al. Extensive flow cytometric characterization of plasmacytoid dendritic cell leukemia cells. *Eur J Haematol* 2005; 75: 346–51. PMID:16146542
 27. Cronin D.M., George T.I., Reichard K.K., Sundram U.N. Immunophenotypic analysis of myeloperoxidase-negative leukemia cutis and blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Am J Clin Pathol* 2012; 137 (3): 367–76.
 28. Cota C., Vale E., Viana I., Requena L., Ferrara G., Anemona L., et al. Cutaneous manifestations of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm-morphologic and phenotypic variability in a series of 33 patients. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 75–87. PMID: 19956058
 29. Vermi W., Facchetti F., Rosati S., Vergoni F., Rossi E., Festa S., et al. Nodal and extranodal tumor-forming accumulation of plasmacytoid monocytes/interferon-producing cells associated with myeloid disorders. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 585–95. PMID: 15105645
 30. Vitte F., Fabiani B., Bénet C., Dalac S., Balme B., Delattre C., et al. Specific skin lesions in chronic myelomonocytic leukemia: a spectrum of myelomonocytic and dendritic cell proliferations: a study of 42 cases. *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 1302–16. PMID: 22895265
 31. Lucioni M., Novara F., Fiandrino G., Riboni R., Fanoni D., Arra M., et al. Twenty-one cases of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: focus on biallelic locus 9p21.3 deletion. *Blood* 2011; 118 (17): 4591–4.
 32. Wiesner T., Obenaus A.C., Cota C., Fried I., Speicher M.R., Cerroni L. Alterations of the cell-cycle inhibitors p27(KIP1) and p16(INK4a) are frequent in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasms. *J Invest Dermatol* 2010; 130 (4): 1152–7.

33. Sapienza M.R., Fuligni F., Agostinelli C., Tripodo C., Righi S., Laginestra M.A., et al. Molecular profiling of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm reveals a unique pattern and suggests selective sensitivity to NF- κ B pathway inhibition. *Leukemia* 2014; 28: 1606–16.
34. Menezes J., Acquadro F., Wiseman M., Gomez-Lopez G., Salgado R.N., Talavera-Casanas J.G., et al. Exome sequencing reveals novel and recurrent mutations with clinical impact in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Leukemia* 2014; 28: 823–9.
35. Stenzinger A., Endris V., Pfarr N., Andrulis M., Johrens K., Klauschen F., et al. Targeted ultra-deep sequencing reveals recurrent and mutually exclusive mutations of cancer genes in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Oncotarget* 2014; 5: 6404–13.
36. Taylor J., Kim S.S., Stevenson K.E., Yoda A., Kopp N., Louissaint A., et al. Loss-of-function mutations in the factor ZRSR2 are common in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm and have male predominance [ASH abstract 741]. *Blood* 2013; 122 (21) (suppl).
37. Lebecque B., Vial J.P., Pigneux A., Lechevalier N. Chronic myelomonocytic leukaemia followed by blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Br J Haematol* 2019 Feb 19. DOI: 10.1111/bjh.15794
38. Roos-Weil D., Dietrich S., Boumendil A., Polge E., Bron D., Carreras E., et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation Lymphoma, Pediatric Diseases, and Acute Leukemia Working Parties. Stem cell transplantation can provide durable disease control in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2013; 121 (3): 440–6.
39. Aoki T., Suzuki R., Kuwatsuka Y., Kako S., Fujimoto K., Taguchi J., et al. Long-term survival following autologous and allogeneic stem cell transplantation for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Blood* 2015; 125 (23): 3559–62.
40. Jegalian A.G., Buxbaum N.P., Facchetti F., Raffeld M., Pittaluga S., Wayne A.S., et al. Blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm in children: diagnostic features and clinical implications. *Haematologica* 2010; 95: 1873–9.
41. Grushchak S., Joy C., Gray A., Opel D., Speiser J., Reserva J., et al. Novel treatment of blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017 Dec; 96 (51): e9452. DOI: 10.1097/MD.0000000000009452
42. Montero J., Stephansky J., Cai T., Griffin G.K., Cabal-Hierro L., Togami K., et al. Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm Is Dependent on BCL2 and Sensitive to Venetoclax. *Cancer Discov* 2017 Feb; 7 (2): 156–64. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0999. Epub 2016 Dec 16.
43. Yang C., Fu C., Feng Y., Zhao S., Weng H., Zhang L., et al. Clinical efficacy of bortezomib and lenalidomide in blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Ann Hematol* 2019; 98 (6): 1525–7. DOI: 10.1007/s00277-019-03623-z
44. Philippe L., Ceroi A., Bôle-Richard E., Jenvrin A., Biichle S., Perrin S., et al. Bortezomib as a new therapeutic approach for blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm. *Haematologica* 2017 Nov; 102 (11): 1861–8.

Диссеминированное поражение мозговых оболочек при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации

Л.Л. Казакова¹, Н.В. Жуков^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Казакова Лилия Леонидовна, врач – детский онколог отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Развитие лептоменингеального канцероматоза (ЛМК) – достаточно частое событие при рабдомиосаркоме параменингеальной локализации (РМС ПМ). Однако диагностика и лечение данного вида прогрессирования до сих пор представляют трудности для педиатров и детских онкологов, что связано с малым абсолютным числом больных с РМС ПМ, не позволяющим накопить достаточный клинический опыт, отсутствием патогномичной клинической картины и стандартизированной специфической терапии. В статье представлены описания трех клинических случаев развития ЛМК при РМС ПМ и обзор литературы, посвященный этой проблеме. Родители пациентов дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: лептоменингеальный канцероматоз, диссеминированное поражение мозговых оболочек, рабдомиосаркома параменингеальной локализации, опухоли головы и шеи, дети

Казакова Л.Л. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 90–98. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98

© 2019 by NMRC PHOI

Received 20.08.2019

Accepted 07.10.2019

Correspondence:

Lilia L. Kazakova, MD, doctor – pediatric oncologist of the department of hematology/oncology of older age and neuro-oncology of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

Leptomeningeal canceromatosis in patient with parameningeal rhabdomyosarcoma

L.L. Kazakova¹, N.V. Zhukov^{1,2}

¹ Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The development of leptomeningeal carcinomatosis (LC) is quite a frequent event during a rhabdomyosarcoma with parameningeal localization, usually known as a parameningeal rhabdomyosarcoma (PM RMS). However, the diagnosis and treatment of this kind of progression are still difficult for pediatricians and pediatric oncologists due to the small absolute number of PM RMS patients, which makes it impossible to accumulate sufficient clinical experience, as well as due to the absence of a pathognomonic clinical picture and a standardized specific therapy. The article describes 3 clinical cases of LC during PM RMS and provides an overview of existing literature focusing on this problem. Parents patients agreed to use personal data in research and publications.

Key words: leptomeningeal carcinomatosis, a disseminated lesion of the meninges, parameningeal rhabdomyosarcoma, head and neck tumors, children

Kazakova L.L., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (4): 90–98. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-90-98

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее распространенная саркома мягких тканей детского возраста [1, 2]. Заболеваемость РМС составляет 0,45 на 100 тыс. детей [3]. До 20% РМС приходится на параменингеальную (ПМ) локализацию, одна из неблагоприятных особенностей которой – возможность контактного распространения на мозговые оболочки с последующей интракраниальной диссеминацией [4, 5]. Диссеминированное поражение мягкой и паутинной оболочек головного и спинного мозга при злокачественных новообразованиях разных локализаций принято обозначать термином «лептоменингеальный канцероматоз» (ЛМК) [5, 6]. Прогноз больных с ЛМК обычно неблагоприятен,

однако во многом зависит от вида опухоли и ее чувствительности к лекарственной терапии. К сожалению, при РМС до сих пор не существует методов профилактики развития поражения мозговых оболочек (как, например, при остром лимфобластном лейкозе), а отсутствие патогномичной клинической картины, методов ранней диагностики и эффективной специфической терапии ведет к крайне неблагоприятному прогнозу. Однако в силу редкости РМС, значимо уступающей по частоте встречаемости другим заболеваниям с частым развитием ЛМК (рак молочной железы, легкого и др.), ЛМК при РМС изучен явно недостаточно, что требует проведения дополнительных исследований.

Описание клинических случаев

За период 2012–2018 годов (72 мес.) 246 пациентов с РМС получили программное лечение в НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, в том числе 50 случаев пришлось на долю ПМ локализации. Данные о развитии ЛМК в этой группе пациентов доступны лишь для детей старше 10 лет ($n = 17$); у троих из них отмечен ЛМК. Таким образом, в нашем Центре частота развития ЛМК при РМС ПМ локализации в возрастной категории старше 10 лет составила 17,6%. В связи с недостаточной изученностью данного вида осложнения при РМС мы рассмотрим отдельно каждый клинический случай. Родители всех пациентов дали согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

Пациент № 1. Симптомы диссеминированного поражения мозговых оболочек появились после трех курсов программной терапии. На тот момент в пользу ЛМК указывало прогрессирование экстракраниальных процессов, паралич черепных нервов, положительные менингеальные знаки, плеоцитоз в ликворе, поражение мозговых оболочек по данным МРТ (рисунок 1), отсутствие «следов» патогенов в ликворе. Однако присутствие у пациента лихорадки, позитивной культуры из областей потенциального контакта с мозговыми оболочками, перемежающейся неврологической симптоматики на фоне системного противоопухолевого и противомикробного лечения в большей степени указывали на инфекционный процесс. Состояние пациента прогрессивно ухудшалось, и вскоре в связи с остро

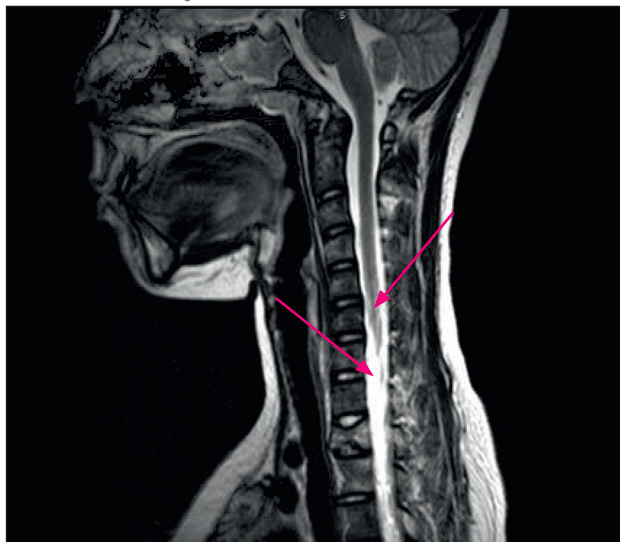
возникшей сердечно-сосудистой недостаточностью он скончался. В ходе аутопсии обнаружена опухоль параменингеальной локализации с интракраниальным распространением и инфильтративным поражением мозговых оболочек. Неверная трактовка процесса не позволила начать локальную терапию, которая, возможно, могла продлить жизнь пациенту (таблица).

Пациент № 2. Первые клинические симптомы (тошнота, рвота без очевидных причин) появились спустя более двух недель после окончания 7-го курса программной терапии. Данная симптоматика была расценена как проявление эзофагогастродуоденита. Но ПМ локализация опухолевого процесса и прогрессирующая неврологическая симптоматика сподвигли задуматься о диссеминации злокачественного процесса на мозговые оболочки. Результаты визуализации (рисунок 2) и ликворограммы дали возможность прижизненно идентифицировать ЛМК. Однако диагностический путь от появления первых симптомов до установления диагноза составил две недели. К сожалению, учитывая агрессивный характер данного процесса и очевидную химиорезистентность опухоли на данном этапе (отсутствие нарастания эффекта на фоне химиолучевого лечения), попытки сдержать распространение процесса (интратекальное введение метотрексата) не привели к положительному результату. Отмечена прогрессирующая отрицательная динамика неврологической симптоматики в виде пареза нижних конечностей, нарушения функции тазовых органов. Через месяц после установления прогрессии основного заболевания пациент скончался (таблица).

Рисунок 1

Пациент № 1, инициальная МРТ: диффузное неравномерное накопление контрастного вещества по мозговым оболочкам
Figure 1

Patient 1. Initial MRI scan. A diffuse uneven distribution of contrast medium in the meninges



Пациент № 3. Этот клинический случай значительно отличается от первых двух. Данному пациенту в полном объеме проведена программная терапия, констатирован полный ответ. Однако через 9 мес. от окончания лечения у пациента появилось двоение в глазах, локальная болезненность, левосторонний экзофтальм, периодические головные боли, боли в области спины. Контрольные обследования (цитологическое исследование ликвора, магнитно-резонансная томография ЦНС) подтвердили билатеральный интраорбитальный рецидив с метастатическим поражением подчелюстных слюнных желез, шейных лимфоузлов с обеих сторон, оболочек головного и спинного мозга (рисунок 3).

В связи с массивным метастатическим поражением, выраженным болевым синдромом, нарушением функции тазовых органов, сенсорным и моторным дефицитом нижних конечностей, несмотря на тяжелое состояние пациента, был начат цикл

Таблица

Сравнительная характеристика пациентов

Table

A comparison of patient characteristics

Пациент Patient	№ 1	№ 2	№ 3
Возраст, лет Age, years	14	15	17
Тип РМС Total resection	Альвеолярная Alveolar	Альвеолярная Alveolar	Альвеолярная Alveolar
Локализация основного образования Localization of the main neoplasm	Полость носа, решетчатый лабиринт, медиальные отделы глазниц, левая гайморова пазуха, интракраниальное и интрадуральное распространение Nasal cavity, ethmoidal labyrinth, medial orbits, left maxillary sinus, intracranial and intradural spread	Полость носа, правая верхнечелюстная пазуха, правая глазница, правые отделы передней черепной ямки Nasal cavity, right maxillary sinus, right orbit, right anterior cranial fossa	Решетчатый лабиринт, медиальный отдел левой орбиты, левая верхнечелюстная пазуха, левая подвисочная ямка, интракраниальное распространение Ethmoidal labyrinth, medial part of the left orbit, left maxillary sinus, left infratemporal fossa, intracranial spread
FOXO1	+	–	–
Инициальные метастазы Initial metastases	В костный мозг, грудные позвонки, ребра To the bone marrow, the thoracic vertebrae and the ribs	В шейные лимфоузлы To the cervical lymph nodes	В легкие To the lungs
Прогностическая группа, стадия Prognostic group, stage	Стадия по IRS IV. T2bN1M1. Группа очень высокого риска IRS stage IV. T2bN1M1. Very high-risk group	Стадия по IRS III. T2bN1M0. Группа очень высокого риска IRS stage III. T2bN1M0. Very high-risk group	Стадия по IRS IV. T2bN0M1. Группа очень высокого риска IRS stage IV. T2bN0M1. Very high-risk group
Схема терапии Treatment scheme	CEVAIE	VAIA	CEVAIE
Ответ на терапию Response to treatment	Прогрессия на терапии Progression during treatment	Прогрессия на терапии Progression during treatment	Полный ответ Complete response
Клинические симптомы, свидетельствующие о ЛМК Clinical symptoms pointing to LC	Головная боль, тошнота, положительные менингеальные знаки Headache, nausea, positive meningeal signs	Тошнота, многократная рвота, возникшие спустя более двух недель после окончания химиотерапии Nausea and multiple vomiting occurring more than two weeks after the end of chemotherapy	Двоение в глазах, левосторонний экзофтальм, головокружение, в дальнейшем присоединение нижней паралигии, нарушений функций тазовых органов Diplopia, exophthalmos of the left eye, vertigo, later also paraplegia and pelvic floor dysfunction
Трактовка процесса на основании ранних симптомов Interpretation of the process on the basis of early symptoms	Инфекционный процесс (менингит?) Infectious disease process (meningitis?)	Эзофагогастродуоденит? Esophagogastrroduodenitis?	ЛМК? LC?
Диагностические мероприятия Diagnostic tests	МРТ и КТ ЦНС, ликворограмма CNS MRI and CT scans, myelogram	ФГДС, МРТ и КТ ЦНС, ликворограмма Fibrogastroduodenoscopy, CNS MRI and CT scans, myelogram	МРТ ЦНС, КМП, ликворограмма CNS MRI scan, bone marrow punctures, myelogram
Время от первых симптомов до диагноза ЛМК Time elapsed between the first symptoms and LC diagnosis	6 недель 6 weeks	2 недели 2 weeks	Менее 1 недели Less than 1 week
Диагноз ЛМК LC diagnosis	Установлен посмертно Established post mortem	Через 2 недели от начала диагностических мероприятий на фоне появления оболочечных симптомов (головная боль, нарушение функций тазовых органов) установлен диагноз ЛМК The LC diagnosis is established two weeks after the start of diagnostic tests against the background of the onset of meningeal symptoms (headache, pelvic floor dysfunction)	Подтвержден диагноз ЛМК LC diagnosis confirmed
Терапия Treatment	Массивная противомикробная терапия Massive antimicrobial therapy	Инtrateкальное введение метотрексата Intrathecal methotrexate administration	Три противорецидивных курса Carbo/VP16 + три интравентрикулярных введения метотрексата с последующей метромомной терапией 3 anti-relapse cycles of Carbo/VP16 + 3 intraventricular methotrexate administrations with subsequent metronomic therapy
Исход Outcome	Прогрессивное ухудшение состояния – смерть Progressive deterioration of the patient's condition – death	Дальнейшая прогрессия основного заболевания – смерть Further progression of the primary disease – death	Жив; продолжительность наблюдения – 7 мес. Стабилизация The patient is alive. The monitoring duration is 7 months. Stabilization

химиотерапии 2-й линии согласно протоколу CWS 2009 (карбоплатин + этопозид) в полных дозах. Во многом попытка проведения интенсивной терапии у этого больного была обусловлена исходной химиочувствительностью опухоли, надеждой на достижение выраженного противоопухолевого эффекта и улучшение его состояния.

В течение первых двух недель лечения была отмечена положительная динамика: улучшение общего состояния пациента; со стороны

неврологического статуса – появление чувствительности и увеличение объема движений в нижних конечностях. Учитывая лептоменингеальное опухолевое распространение, было принято решение добавить к системной терапии интравентрикулярное введение метотрексата в суммарной дозе 12 мг (2 мг, 2 раза в сутки, в течение 3 дней).

Наличие противоопухолевого эффекта было подтверждено инструментально: по результатам контрольной МРТ после первого же противорецидивного

Рисунок 2

Пациент № 2, инициальная МРТ: диффузное поражение оболочек головного (А) и спинного мозга (Б) с признаками вовлечения в процесс вещества головного мозга в лобных и теменных областях

Figure 2

Patient 2. Initial MRI scan. A diffuse lesion of the cranial (A) and spinal (Б) meninges with signs of brain matter involvement in the frontal and parietal areas

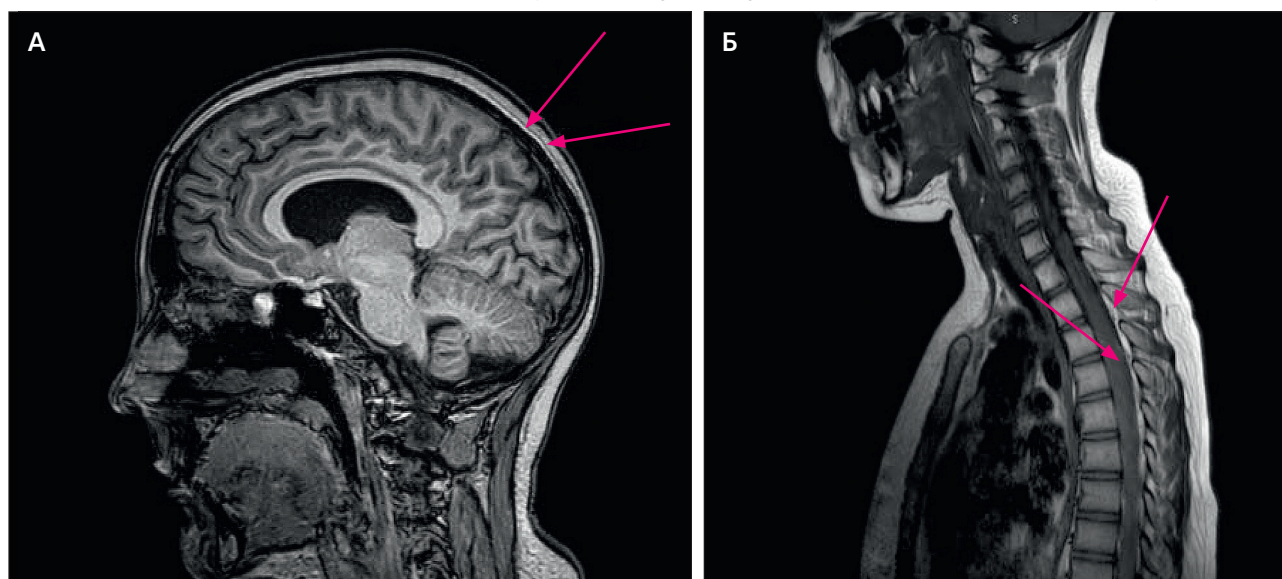
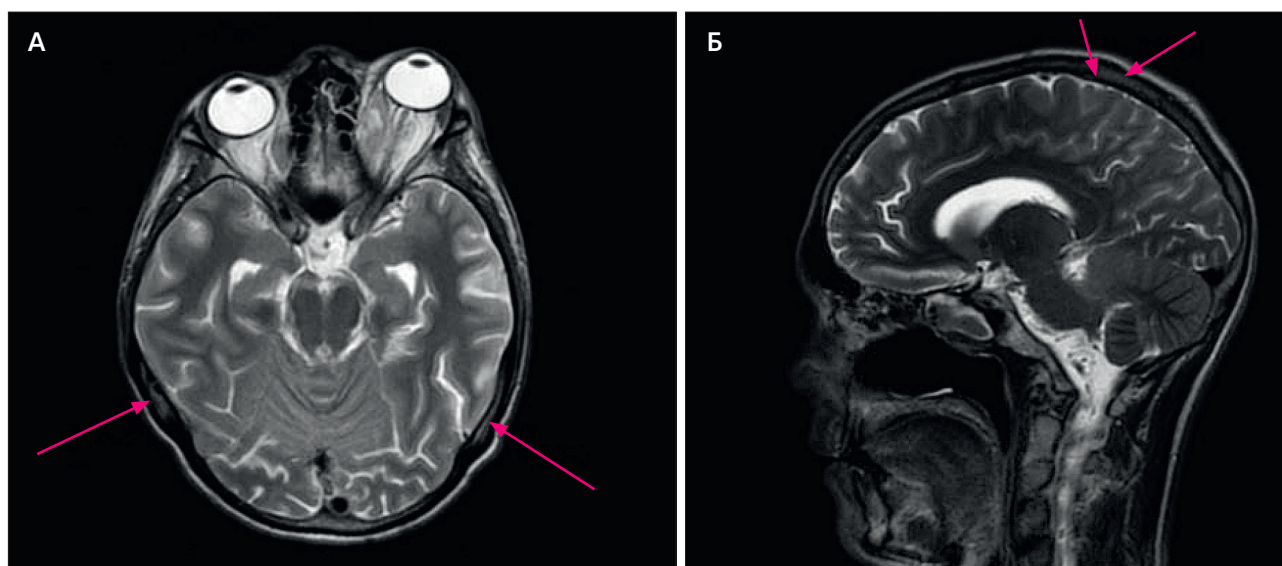


Рисунок 3

Пациент № 3, инициальная МРТ: интенсивное диффузное контрастирование по мягким мозговым оболочкам; крупные контраст-позитивные мягкотканые патологические образования в полости глазниц (слева в нижне-медиальных отделах – 4,5 × 3,5 × 2,2 см; справа в нижних отделах – 2,3 × 2,0 × 1,2 см): А – аксиальный срез, Б – сагиттальный срез

Figure 3

Patient 3. Initial MRI scan. Intense diffuse contrast in the pia mater. Large contrast-positive soft-tissue pathological masses in the orbits (on the left in the lower medial part: 4.5 × 3.5 × 2.2 cm, on the right in the lower part: 2.3 × 2.0 × 1.2 cm): А – the axial slice, Б – sagittal slice



курса отмечена положительная динамика – уменьшение размеров интраорбитальных опухолевых компонентов и степени накопления контраста мозговыми оболочками, сокращение шейных лимфоузлов и подчелюстных слюнных желез (*рисунок 4*).

Выполнены еще два курса противорецидивной терапии по схеме «карбоплатин + этопозид» с интравентрикулярным введением метотрексата.

По результатам контрольной МРТ ЦНС было отмечено сохранение достигнутого эффекта, однако его нарастания не было. Наблюдалась также стабилизация неврологического статуса и общего состояния больного. Остаточная неврологическая симптоматика проявлялась парезом мимической мускулатуры слева, синдромом верхней глазничной щели слева, шаткостью походки, неравномерным тетрапарезом, нижним вялым парапарезом и слабостью по центральному типу в левой руке; со стороны моторных функций отметили выраженную положительную динамику.

Таким образом, остаточная неврологическая симптоматика у ребенка сохранялась, однако она не мешала жизнедеятельности; статус по ECOG – 1. В связи с этим (отсутствие нарастания противоопухолевого эффекта, регресс клинических проявлений с последующей стабилизацией состояния), учитывая заведомо паллиативный характер лечения и высокую токсичность стандартной терапии II линии, было принято решение отказаться от дальнейшего агрессивного лечения в пользу непрограммной метрономной терапии по схеме винорельбин/циклофосфан (внутривенное введение винорельбина – 25 мг/кг, 1 раз в неделю; пер-

оральный прием циклофосфана в дозе 25 мг/кг, ежедневно) с целью сдерживания роста опухоли и сохранения при этом качества жизни больного за счет снижения токсичности терапии.

На данный момент на фоне продолжающейся метрономной терапии период наблюдения за пациентом составляет 7 мес. По данным контрольной МРТ и объективного осмотра сохраняется стабилизация опухолевого процесса и неврологического статуса, больной полностью амбулаторен, находится дома, не имеет выраженных проявлений токсичности, нарушающих качество жизни (*таблица*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наши клинические наблюдения показывают, что ЛМК – не редкое осложнение при РМС ПМ локализации: этот вариант прогрессирования заболевания развился у 3 из 17 больных в возрасте старше 10 лет. При этом диссеминация опухоли на мозговые оболочки может возникнуть как на этапе специфической терапии, так и после ее окончания.

Карциноматоз мозговых оболочек может протекать под маской других заболеваний, длительно оставаясь нераспознанным. Однако, учитывая ПМ локализацию опухоли, высокую вероятность контактного распространения на оболочки мозга, ко всем необъяснимым клиническим симптомам следует относиться с большой настороженностью и рассматривать их как возможное проявление ЛМК.

Очевидно, что ЛМК изучен недостаточно. Как было сказано выше, лептоменингеальный канцероматоз – это диссеминированное поражение мягкой и

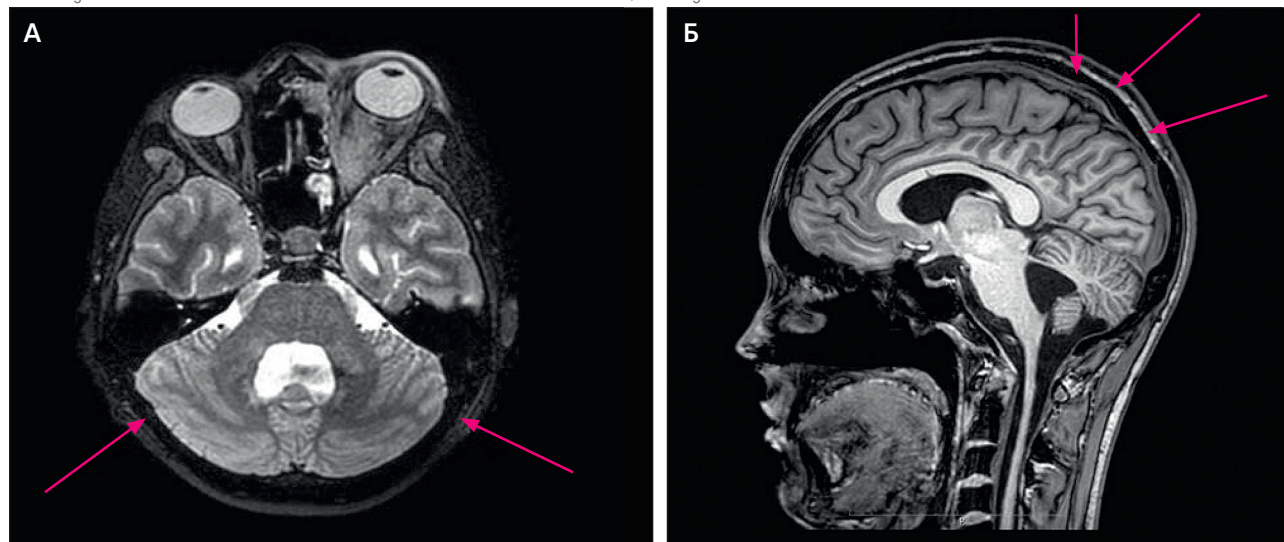
Рисунок 4

Пациент № 3, контрольная МРТ после первого противорецидивного блока: положительная динамика в виде уменьшения степени накопления контраста мозговыми оболочками; патологические образования в полости глазниц без отрицательной динамики:

А – аксиальный срез; **Б** – сагиттальный срез

Figure 4

Patient 3. Control MRI scan after the first anti-relapse cycle. Positive dynamics in the form of reduced contrast medium distribution in the meninges. Pathological masses in the orbits without deterioration: **A** – the axial slice, **B** – sagittal slice



паутинной оболочек головного и спинного мозга при злокачественных новообразованиях разных локализаций [5, 6]. Данный вариант опухолевого поражения может встречаться при многих злокачественных опухолях, однако в доступной литературе информация чаще представлена небольшими по объему сериями наблюдений. В одной из наиболее крупных обобщающих работ описаны 2765 случаев ЛМК у больных с различными видами опухолей, среди них на долю РМС пришлось лишь 0,1% наблюдений, при этом доля лейкозов составила 19,7%; лимфом – 16,8%; рака легкого – 14,4%; опухолей ЦНС – 11,3%; опухолей головы и шеи – 0,7% [5]. Однако такое распределение, скорее всего, отражает не только встречаемость ЛМК при конкретном диагнозе, но и частоту самого первичного заболевания. Скорее всего, малое представительство РМС среди больных с поражением оболочек в данном исследовании обусловлено редкостью самой РМС по сравнению с другими заболеваниями.

Среди больных с РМС ПМ локализации поражение оболочек – отнюдь не редкое событие. Так, например, *C. Rafael и соавт.* сообщают о 27 пациентах с параменингеальной рабдомиосаркомой, проходивших лечение с 1961 по 1976 год. В этой группе диссеминированное поражение мозговых оболочек развилось у 2 (7%) из 27 пациентов. В нашей группе исследования у детей старше 10 лет частота встречаемости ЛМК при РМС ПМ локализации оказалась выше в сравнении с литературными данными – у 3 (17,6%) из 17 пациентов с РМС ПМ локализации отмечен ЛМК [7].

Описания ЛМК при РМС в доступной литературе весьма ограничены, однако все они свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе этого варианта прогрессирования. По данным зарубежных источников, медиана продолжительности жизни пациентов с ЛМК – от 6–8 нед. до 3–9 мес. в зависимости от типа опухоли и проводимой терапии [8–10]. В нашем наблюдении продолжительность жизни первых двух пациентов с момента появления первых симптомов, свидетельствующих о диссеминированном поражении мозговых оболочек, не превысила 1,5 мес.; третий пациент на данный момент жив, проявления болезни у него стабильны на фоне продолжающейся терапии сдерживания; период наблюдения с момента констатации рецидива заболевания составляет 7 мес.

Описанные нами случаи подтверждают также, что излечивающей специфической терапии ЛМК при РМС нет, все возможные попытки сдерживания опухолевого распространения не приводят к излечению. Однако, как показало наше исследование, у пациентов с инициальной химиочувствительной опухолью (наличие эффекта инициальной терапии в

отношении экстракраниальных проявлений заболевания) все же есть шанс на временный контроль над опухолевым процессом, что оправдывает попытки проведения противоопухолевой терапии при развитии ЛМК при РМС. Этот вывод согласуется с имеющимися в литературе описаниями [11–14].

В патогенезе первым этапом развития данной формы прогрессии злокачественного процесса является попадание опухолевых клеток на мозговые оболочки. Это может произойти гематогенно (распространение через сосудистые сплетения мозга и сосуды мягкой мозговой оболочки), периневрально или периваскулярно, контактно (распространение из экстракраниальных или интракраниальных опухолей) или инициально с вовлечением мозговых оболочек при их первичных злокачественных поражениях. Далее опухолевые клетки распространяются с током ликвора, контаминируя структуры ЦНС и приводя к прогрессии заболевания [9, 15]. Очевидно, что для РМС ПМ скорее всего характерен прямой контактный путь распространения. Основа профилактики ЛМК – в первую очередь действенная системная терапия основного заболевания. К сожалению, попытки дополнительного использования лучевой терапии и/или интратекального введения цитостатиков еще на ранних этапах специфической терапии с целью предотвращения лептоменингеального распространения опухолевых клеток, как это, к примеру, делают при лимфомах и лейкозах, при ПМ РМС оказались неэффективны. По данным исследований CWS 2002P [16], подобный подход не привел к уменьшению риска развития ЛМК и других видов интракраниального прогрессирования.

Как при РМС, так и при других опухолях для ЛМК не существует характерной патогномичной клинической картины, более того, во многих случаях диссеминированное поражение мозговых оболочек может протекать под маской других заболеваний. В большей степени клиническая картина зависит от степени и характера вовлеченности отдельных мозговых структур. Вследствие нарушенного оттока ликвора и повышения внутричерепного давления может появиться общемозговая симптоматика в виде головной боли, тошноты, рвоты, нарушения сознания. При воздействии на корковые структуры больших полушарий возможны эпилептические пароксизмы. «Классическая» менингеальная симптоматика в виде ригидности затылочных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского присутствует в клинической картине лишь у 13% пациентов. При вовлечении черепно-мозговых нервов возможны диплопия, снижение слуха, нарушение чувствительности лица, дисфагия. Инфильтрация/сдавление отделов спинного мозга, воздействие опухолевых эмболов на

субарахноидально расположенные нервные корешки сопровождаются радикулопатией, асимметричной слабостью конечностей, парестезиями и нарушением функции тазовых органов. Характер и степень выраженности изменений внутричерепных анатомических образований в отдельных наблюдениях неодинаковы, следовательно, и клиническая картина при этих опухолях у различных больных может варьировать. Особенно осложняется диагностика в случае развития ЛМК на фоне проведения противоопухолевого лечения, так как многие ранние симптомы могут напоминать проявления токсичности [8, 9, 15]. В нашем наблюдении в связи с многогранностью и неоднозначностью клинических проявлений в первых двух случаях ЛМК скрывался под маской других заболеваний – менингита и эзофагогастродуоденита. В третьем случае, когда ЛМК возник вне проведения противоопухолевой терапии, неврологический статус пациента уже при объективной оценке наталкивал на мысль о рецидиве основного заболевания с поражением мозговых оболочек, а отсутствие «конкурирующих» причин наблюдаемых симптомов позволило достаточно быстро поставить правильный диагноз.

Традиционные методы установления диагноза «леptomенингеальный канцероматоз» – результаты МРТ ЦНС и цитологическое исследование ликвора. Реже прибегают к стереотаксической биопсии мозговых оболочек. Первый диагностический шаг для распознавания карциноматоза – МРТ головного и спинного мозга. МРТ следует проводить до исследования спинномозговой жидкости, так как люмбальная пункция вызывает реакцию оболочек и приводит к накоплению ими контрастного вещества, что по данным МРТ-исследования может быть неправильно истолковано. МРТ демонстрирует множественные массы в пределах субарахноидального пространства, гидроцефалию без видимой причины или диффузное леptomенингеальное контрастирование (рисунки 1–3). Рисунок накопления контраста по мягким мозговым оболочкам обозначен термином «*cake icing*» (в пер. с англ. – облепелый торт) или «*zuckerguss*» (в пер. с нем. – сахарная глазурь) и может быть обнаружен как в головном, так и спинном мозге. Рисунок роста леptomенингеальной опухоли представляет собой либо плаstopодобное распространение вдоль поверхности мягкой мозговой оболочки, периодически со вторичной воспалительной реакцией, либо множественные узелки разного размера, расположенные в виде шипов на поверхности головного, спинного мозга и нервных корешков. КТ-исследование, используемое как скрининговый инструмент для выявления метастазов у многих онкологических пациентов, менее чувствительно по сравнению с МРТ, особенно в определении

ЛМК. Результаты КТ с контрастным усилением могут неверно трактовать злокачественный процесс в 1/3 случаев, путая его с другими видами патологии, а в другой трети случаев – неправильно характеризовать леptomенингеальные опухолевые отсевы как интрапаренхимальные. Ложно-негативные результаты КТ связаны с более низким контрастным разрешением по сравнению с МРТ, прилежащими костными структурами и лучевыми артефактами, особенно в задней черепной ямке [17, 18].

К сожалению, обнаружить опухолевые клетки в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) тоже удается далеко не всегда. Считается, что частота обнаружения клеток опухоли в первой пункции не превышает 60%, но повышается до 90%, если проводить цитологическое исследование в трех последовательных порциях ЦСЖ. Цитологические исследования чаще дают положительные результаты, если пробы берут в непосредственной близости от зоны поражения, поэтому если пробы, взятые при люмбальной пункции, негативны, по возможности следует произвести цервикальную или субокципитальную пункцию. Цитологические исследования должны быть основаны на данных цитоспиновых проб, а не окрашенных мазков. Однако примерно у 40% больных, имевших на аутопсии поражение оболочек, в ликворе никогда не обнаруживали опухолевые клетки [19, 20]. В описанном нами клиническом случае № 1, несмотря на выявленные изменения по данным МРТ (контрастное усиление по оболочкам головного мозга), отсутствие опухолевых клеток в ликворе привело к тому, что имеющиеся проявления были расценены как инфекционное поражение оболочек и послужили поводом для проведения активной противоинфекционной, а не противоопухолевой терапии.

Во втором наблюдении немотивированные тошнота и рвота, возникшие спустя более 2 недель после проведения химиотерапии, были расценены как гастродуоденит. К сожалению, о возможности иного генеза этих симптомов (несмотря на наличие ПМ РМС с неудовлетворительным ответом на противоопухолевую терапию и отсутствие эффекта от рутинной противорвотной терапии и терапии гастродуоденита) задумались только после появления явной неврологической симптоматики. Лишь после этого пациенту была выполнена МРТ ЦНС (головной мозг + спинной мозг) с контрастом, по данным которой описана МР-картина диффузного поражения оболочек головного и спинного мозга с признаками вовлечения в процесс вещества головного мозга в лобных и теменных областях, нарастания гидроцефалии, появления очагов по эпендиме. В ЦСЖ обнаружены опухолевые клетки. По данным проведенных обследований и ранее описанной клинической картины установлен диагноз ЛМК. Оба случая

свидетельствуют об отсутствии настороженности в отношении риска развития ЛМК у больных с ПМ РМС.

У пациента № 3 предположение о наличии ЛМК возникло сразу (во многом благодаря тому, что уже был накоплен опыт при наблюдении первых двух пациентов, а также из-за отсутствия явных конкурирующих причин имеющихся клинических проявлений); выполнены стандартные диагностические обследования (МРТ ЦНС, ликворограмма), по данным которых подтверждено диссеминированное поражение оболочек мозга.

К сожалению, стандартного лечения ЛМК не существует ввиду редкости этой патологии, а также явной зависимости вида лечения и его эффективности от варианта опухоли, поразившей оболочки. За исключением высокочувствительных к противоопухолевой терапии заболеваний (острый лимфобластный лейкоз, некоторые лимфомы), лечение лептоменингеальных метастазов в основном паллиативное. С целью сдерживания и временной стабилизации процесса применяют интратекальное и системное введение химиопрепаратов, лучевую терапию [12–14, 21]. В нашем наблюдении у пациента № 1 из-за неправильной трактовки процесса противоопухолевую терапию, направленную на лечение ЛМК, не проводили, так как предполагалось, что проявления обусловлены инфекционным поражением оболочек. Диагноз ЛМК был установлен посмертно. В то же время очевидно, что попытки проведения противоопухолевой терапии в этом случае были бы безуспешны в связи с резистентностью экстракраниальных проявлений заболевания к ранее проведенному лечению (прогрессия опухоли на фоне терапии по протоколу CWS).

Во втором клиническом случае диагностический путь от появления первых симптомов диссеминированного поражения до верификации диагноза ЛМК составил 2 недели, но все же этот диагноз был поставлен прижизненно. К сожалению, попытка интратекального введения метотрексата не дала положительного эффекта, а попытки проведения системной противоопухолевой терапии были признаны нецелесообразными в связи с химиорезистентностью экстракраниальных проявлений опухоли и плохим общим состоянием больной. В результате пациентка скончалась в ближайшие сроки после постановки диагноза ЛМК от его прогрессирования.

В третьем клиническом наблюдении пациент получил комбинированное лечение с использованием системной противорецидивной терапии РМС (терапии 2-й линии) и интратекального введения цитостатиков. Возможность проведения такой терапии была обусловлена относительно удовлетворительным (по сравнению с двумя другими

больными) состоянием, учитывая наличие промежутка между предшествующей терапией и началом лечения ЛМК, а также более ранней постановкой диагноза ЛМК. Лечение привело к значительному улучшению состояния больного, регрессу неврологической симптоматики, уменьшению опухолевого поражения с последующей стабилизацией злокачественного процесса. Очевидно, что этот пациент явно выиграл благодаря попытке проведения противоопухолевой терапии. Однако ключевое преимущество этого больного состоит в том, что его опухоль была химиочувствительна, о чем свидетельствует ответ экстракраниальных проявлений заболевания на инициальную терапию. Скорее всего, именно это (сохранение химиочувствительности опухоли) и обусловило успех терапии на этапе развития ЛМК.

ВЫВОДЫ

ЛМК – нередкий вариант прогрессирования РМС ПМ локализации, однако может длительно оставаться нераспознанным, скрываясь под маской осложнений. Но учитывая ПМ локализацию, любые проявления со стороны ЦНС следует рассматривать как возможное проявление диссеминированного поражения мозговых оболочек. К сожалению, агрессивность и химиорезистентность данного вида прогрессии необратимо ведут к летальному исходу. Однако описанный нами клинический случай, в котором пациент на данный момент жив с контролируемыми проявлениями болезни, свидетельствует о том, что при инициальной химиочувствительности основного заболевания терапия ЛМК может иметь положительный эффект.

Благодарности

Авторы благодарят коллектив отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии: зав. отделением Д.В. Литвинова зам. зав. отделением Е.С. Тютикову врача – детского онколога А.Е. Сысоева врача – детского онколога Н.П. Петрову

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Литература

1. Carli M., Cecchetto G., Sotti G. Soft Tissue Sarcomas In: Pediatric Oncology. R Pinkerton, PN Plowman, R Pieters (Eds). 2004; London. Arnold, 339–70.
2. Miller R.W., Young J.L. Jr., Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75: 395–405. DOI: 10.1002/1097-0142.
3. Siegel R.L., Miller K.D., Ahmedin J. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
4. Yang B.A., Wexler L.H., Meyers P.A., Wolden S.L. Parameningeal Rhabdomyosarcoma: Outcomes and Opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013; 61–6. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.08.019
5. Grewal J., Harpreet K., Grewal M.D. Leptomeningeal metastasis Copyright© 2001–2018 MedLink Corporation. All rights reserved.
6. Li Y.-S., Jiang B.-Y., Yang J.-J., Tu H.Y., Zhou Q., Guo W.B. Leptomeningeal meta-stases in non-small cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Journal of Thoracic Oncology* 2016. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.06.029.
7. Chan R.C., Wataru W. Parameningeal Rhabdomyosarcoma. *Radiology* 1979 Apr; 131: 211–4. DOI: 10.1148/131.1.211.
8. Kesari S., Batchelor T.T. Leptomeningeal metastases. *Neurol Clin N Am* 2013; 21: 25–66. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00032-4.
9. Gleissner B., Chamberlain M.C. Neoplastic meningitis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 443–52. DOI: 10.1016/s1474-4422(06)70443-4
10. O'Meara W.P., Borkar S.A., Stambuk H.E., Lymberis S.C. Leptomeningeal metastasis. *Curr Probl Cancer* 2007; 31: 372–424. DOI: 10.1016/j.cuprproblcancer.2007.07.001.
11. Siegal T., Lossos A., Pfeffer M.R. Leptomeningeal metastases: analysis of 31 patients with sustained off-therapy response following combined-modality therapy. *Neurology* 1994; 44: 1463–9. DOI: 10.1212/wnl.44.8.1463.
12. Chamberlain M.C., Kormanik P.A., Barba D. Complications associated with intraventricular chemotherapy in patients with leptomeningeal metastases. *J Neurosurg* 1997; 87: 694–9. DOI: org/10.3171/jns.1997.87.5.0694.
13. Berg S.L., Chamberlain M.C. Current treatment of leptomeningeal metastases: systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy and symptom management. *Cancer Treat Res* 2005; 125: 121–46. DOI: 10.1007/0-387-24199-x_8.
14. Berg S.L., Chamberlain M.C. Systemic chemotherapy, intrathecal chemotherapy, and symptom management in the treatment of leptomeningeal metastasis. *Curr Oncol Rep* 2003; 5: 29–40. DOI: 10.1007/s11912-003-0084-9.
15. Leal T., Chang J.E., Mehta M., Robins H.I. Leptomeningeal Metastasis. Challenges in Diagnosis and Treatment. *Current Cancer Therapy Reviews* 2011; 7: 319–27. DOI: 10.2174/157339411797642597.
16. Meazza C., Ferrari A., Casanova M. Evolving treatment strategies for parameningeal Rhabdomyosarcoma: the experience of the istituto Nazionale tumori of milan. Accepted 18 June 2004. Published online 4 November 2004 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/hed.20117
17. Harris P., Diouf A., Guilbert F., Ameer F., Letourneau-Guillon L., Ménard C. Diagnostic Reliability of Leptomeningeal Disease Using Magnetic Resonance Imaging. *Cureus* 2019 Apr 9; 11 (4): e4416. DOI: 10.7759/cureus.4416
18. Ho-Shin Gwak, Sang Hyun Lee, Weon Seo Park, Sang Hoon Shin, Heon Yoo, Seung Hoon Lee. Recent Advancements of Treatment for Leptomeningeal Carcinomatosis. *Journal of Korean Neurosurgical Society* 2015; 58: 1. DOI: 10.3340/jkns.2015.58.1.1
19. Jorda M., Ganjei-Azar P., Nadji M. Cytologic characteristics of meningeal carcinomatosis. Increased diagnostic accuracy using carcinoembryonic antigen and epithelial membrane antigen immunocytochemistry. *Arch Neurol* 1998; 55: 181–4. DOI: 10.1001/archneur.55.2.181
20. Bruna J., Gonzalez L., Miro J., Velasco R., Gil M., Tortosa A. Leptomeningeal carcinomatosis: prognostic implications of clinical and cerebrospinal fluid features. *Cancer* 2009, 115: 381–9. DOI: 10.1002/cncr.24041
21. Le Rhun E., Preusser M., van den Bent M., Andratschke N., Weller M. How we treat patients with leptomeningeal metastases. *ESMO Open* 2019. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000507

Гранулематозное воспаление в манифестации хронической гранулематозной болезни: клинический случай

Д.В. Юхачева, Д.Е. Першин, Н.Г. Ускова, Г.В. Терещенко, Н.Б. Кузьменко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Хроническая гранулематозная болезнь – первичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением кислородозависимых механизмов фагоцитоза, так как при мутациях в генах, кодирующих белки НАДФН-оксидазного комплекса, происходит нарушение респираторного взрыва. Клинические проявления этой болезни – рецидивирующие бактериальные и грибковые инфекции, а также развитие гранулематозных осложнений вследствие дефекта аутофагии, сопровождающееся повышением уровня интерлейкина-1 в крови. Лечение данного заболевания заключается в постоянной профилактической противомикробной терапии, а также специфической терапии для лечения гранулематозных осложнений. При этом единственным радикальным методом лечения этого заболевания считается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от аллогенного родственного или неродственного донора. В статье представлен клинический случай манифестации X-сцепленной формы хронической гранулематозной болезни с гранулематозных проявлений при отсутствии инфекционного анамнеза. Родители дали согласие на использование информации ребенка в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: хроническая гранулематозная болезнь, ХГБ, CYBB, НАДФН-оксидазный комплекс, респираторный взрыв, тест с родамином, гранулематозное воспаление

Юхачева Д.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 99–104.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 29.09.2019

Принята к печати 28.10.2019

Контактная информация:

Юхачева Дарья Валерьевна, врач – аллерголог-иммунолог отделения иммунологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1

E-mail: yukhachevadvg@gmail.com

Granulomatous inflammation in the manifestation of chronic granulomatous disease: a clinical case report

D.V. Yuhacheva, D.E. Pershin, N.G. Uskova, G.V. Tereshchenko, N.B. Kuzmenko

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Chronic granulomatous disease is a primary immunodeficiency, characterized by a violation of the oxygen-dependent mechanisms of phagocytosis. Mutations in the genes encoding proteins of the NADPH-oxidase complex lead to a violation of the respiratory burst. Clinical manifestations are recurrent bacterial and fungal infections, and the development of granulomatous complications due to a defect in autophagy, accompanied by an increase in the level of interleukin-1 in the blood. The treatment of this disease is continuous preventive antimicrobial therapy, and specific therapy for the treatment of granulomatous complications. Hematopoietic stem cell transplantation from an allogeneic or unrelated donor is currently considered to be only radical treatment for CGD. This article presents a clinical case of the manifestation of an X-linked form of chronic granulomatous disease with granulomatous manifestations in the absence of an infectious history. Parents patient agreed to use personal data in research and publications.

Key words: chronic granulomatous disease, CGD, CYBB, NADPH - oxidase complex, respiratory burst, rhodamine test, granulomatous inflammation

Yukhacheva D.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 99–104.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-99-104

© 2019 by NMRC PHOI

Received 29.09.2019

Accepted 28.10.2019

Correspondence:

Daria V. Yuhacheva, MD, Department of Clinical Immunology of Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: yukhachevadvg@gmail.com

В 1954 году С.А. Janeway с коллегами сообщили о пяти клинических случаях у детей с повторяющимися тяжелыми инфекциями, вызванными определенными бактериальными возбудителями [1]. Спустя три года ученые описали еще шесть случаев у мальчиков с рецидивирующими инфекциями легких, лимфатических узлов и кожи, сопровождающихся гранулематозным поражением [2, 3]. Учитывая клинические проявления и высокую смертность в течение первых 10 лет жизни, данное

состояние было названо «фатальной гранулематозной болезнью детского возраста» [2]. Сегодня, после 60 лет исследований, это заболевание известно как «хроническая гранулематозная болезнь» (ХГБ) – первичный иммунодефицит, характеризующийся нарушением работы никотинамидадениндинуфосфат-нуклеотид (НАДФН)-оксидазного комплекса, которое приводит к дефекту киллинга бактериальных и грибковых микроорганизмов, а также развитию гранулематозных осложнений [4].

В течение многих лет складывалось представление о X-сцепленном наследовании данного заболевания. С 1980-х годов установлена генетическая основа ХГБ: наиболее частая форма – связанная с X-хромосомой и обусловленная мутацией в гене *CYBB*, который кодирует белок gp91phox; остальные формы имеют аутосомно-рецессивный тип наследования и возникают из-за мутаций генов *CYBA*, *NCF2*, *NCF1* или *NCF4*, кодирующих соответственно p22phox, p67phox, p47phox и p40phox (таблица 1) [5]. Эти пять субъединиц – три цитозольные (p47phox, p67phox и p40phox) и две мембраносвязанные (gp91phox и p22phox, которые объединяются в цитохром b558) – образуют НАДФН-оксидазный комплекс. В процессе фагоцитоза происходит активация данного комплекса, во время которой цитоплазматические компоненты мигрируют к цитохрому b558; как только все субъединицы объединятся, образуется активный фермент, приводящий к развитию респираторного (кислородного) взрыва (рисунок 1) [6].

Таблица 1

Классификация хронической гранулематозной болезни в зависимости от генетического дефекта

Table 1

Classification of chronic granulomatous disease

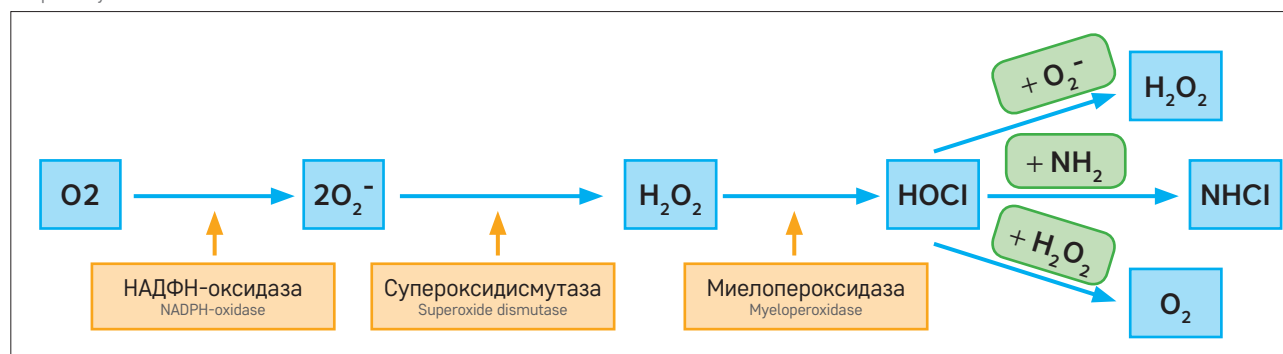
Тип наследования Mode of Inheritance	Ген Gene	Белок Protein
X-сцепленный X-linked	<i>CYBB</i>	gp91phox цитохрома b558 gp91phox – cytochrome b558
Аутосомно-рецессивный Autosomal recessive	<i>CYBA</i>	p22phox цитохрома b558 p22phox – cytochrome b558
	<i>NCF2</i>	p67phox цитозольного компонента p67phox – component of cytosol
	<i>NCF1</i>	p47phox цитозольного компонента p47phox – component of cytosol
	<i>NCF4</i>	p40phox цитозольного компонента p40phox – component of cytosol

Рисунок 2

Схема респираторного взрыва

Figure 2

Respiratory burst



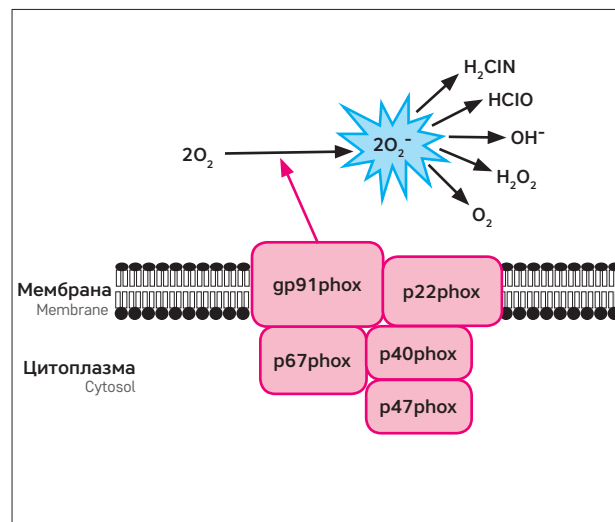
Первичный продукт, образующийся из кислорода, – супероксидный анион (O_2^-), обладающий слабым бактерицидным эффектом. Однако под действием фермента супероксиддисмутазы из него формируется перекись водорода (H_2O_2), обладающая выраженным цитотоксическим действием и приводящая к образованию других сильных окислителей – гипохлорной кислоты ($HClO$), гидроксильного радикала ($OH^\cdot$), производного монохлорамина (H_2ClN) или синглетного кислорода (O_2) (рисунок 2) [7]. Все эти вещества лежат в основе кислородозависимого этапа фагоцитоза, способствуя уничтожению и перевариванию определенных видов микроорганизмов [8]. Фагоциты пациентов с ХГБ могут мигрировать в очаги инфекции, поглощать возбудителей инфекции и выделять в фагосомы переваривающие ферменты. При этом у них отсутствует механизм продукции цитотоксических метаболитов кислорода, в связи с чем невозможно уничтожение грибов и бактерий, продуцирующих каталазу [9].

Рисунок 1

Активация НАДФН-оксидазного комплекса

Figure 1

NADPH-oxidase complex activation



Таким образом, основное клиническое проявление данного заболевания – инфекции кожи, костей, лимфатических узлов, головного мозга, легких и печени, вызванные рядом бактериальных (*Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli* и др.) и грибковых (*Candida albicans*, *Aspergillus niger* и др.) возбудителей (таблица 2) [10].

В дополнение к инфекционным осложнениям характерная черта ХГБ – гранулематозное воспаление, которое может возникать в полых органах, лимфатических узлах, коже, легких и печени без течения инфекционного процесса [11]. Последние исследования свидетельствуют о том, что развитие гранул связано с дефицитом активных форм кислорода и увеличением активации инфламмом и является проявлением гиперовоспалительной реакции с высвобождением интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [12].

Для постановки диагноза ХГБ применяют следующие лабораторные методы оценки функциональной активности нейтрофилов: хемилюминесценция нейтрофилов, исследующая продукцию активных форм кислорода [13], и тест с родамином [14]. Данный тест с помощью проточной цитометрии оценивает окислительный взрыв в гранулоцитах (CD45⁺ SSChigh CD16⁺ популяция клеток) в образце цельной гепаринизированной крови после стимуляции поликлональным активатором форбол-12-мири-стат-13-ацетатом (ФМА). В присутствии ФМА в фагоците активируется НАДФН-оксидаза, которая опосредует продукцию активных форм кислорода

(респираторный взрыв). Продукты кислорода внутри фагоцита окисляют дигидрородамин-123 (DHR123) – центральный субстрат данного функционального теста и превращают его в флуоресцентный родамин-123, доступный к детекции с помощью проточного цитофлуориметра.

Основная опция терапии ХГБ – постоянная профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия [15], а также специфическое лечение гранулематозных осложнений [16]. При лечении гранул долгое время применяют глюкокортикостероидные средства, что приводит к развитию большого числа побочных эффектов и предрасполагает к развитию инвазивной суперинфекции [17, 18]. Описаны также случаи применения ингибиторов фактора некроза опухоли – эффективных противовоспалительных средств, но они значительно увеличивают риск серьезных инфекционных осложнений [19]. Последние данные о гиперовоспалительной природе гранул с высвобождением ИЛ-1 послужили основанием для применения ингибитора рецептора ИЛ-1 (анакина), который уменьшает секрецию ИЛ-1 β и приводит к восстановлению нормальной аутофагии и постепенному улучшению клинической симптоматики в течение нескольких месяцев [20].

Тем не менее единственным радикальным методом лечения данного заболевания остается трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) от аллогенного родственного или неродственного донора [21].

Представляем клинический случай нетипичной манифестации заболевания с гранулематозных проявлений при отсутствии инфекционного анамнеза. Родители дали согласие на использование информации о ребенке в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик М., рожден от 5-й беременности, четвертых самостоятельных срочных родов. Течение беременности – без особенностей. Рост и масса тела ребенка при рождении – в пределах нормы. В родильном доме вакцинирован БЦЖ. Из семейного анамнеза: три старшие сестры – здоровы, старший брат погиб в возрасте 3 мес. от кишечной инфекции.

С рождения из инфекционных проблем неоднократно перенес ОРВИ (в 3 мес.). Однако в возрасте 1 года на фоне полного здоровья у ребенка отмечали подъемы температуры тела до 40 °С. Амбулаторно он получал симптоматическое лечение без значимого эффекта. Через неделю мама отметила у ребенка вздутие живота.

Мальчик был госпитализирован по месту жительства с предварительным диагнозом: «Кишечная непроходимость? Острый живот? Аппендикулярный

Таблица 2

Возбудители инфекционных осложнений у пациентов с хронической гранулематозной болезнью

Table 2
Pathogens of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease

Бактериальные возбудители Bacterial pathogens	Грибковые возбудители Fungal pathogens
Грам+ бактерии: Gram-positive bacteria: ● <i>Staphylococcus aureus</i> ● <i>Mycobacterium</i> (<i>M. tuberculosis</i>, <i>M. bovis</i>, <i>M. goodii</i>) ● <i>Nocardia</i> (<i>N. asteroides</i>, <i>N. nova</i>, <i>N. farcinica</i>, <i>N. otitidis</i>)	● <i>Aspergillus</i> (<i>A. nidulans</i>, <i>A. flavus</i>, <i>A. niger</i>, <i>A. fumigatus</i>, <i>A. terreus</i>, <i>A. viridinutans</i>) ● <i>Paecilomyces</i> (<i>P. variotti</i>, <i>P. lilacinus</i>) ● <i>Geosmithia argillacea</i> ● <i>Cephalosporium species</i> ● <i>Chaetomium strumarium</i> ● <i>Phialophora richardsiae</i> ● <i>Scedosporium apiospermum</i> ● <i>Cladosporium species</i> ● <i>Zygomycete species</i> ● <i>Acremonium species</i> ● <i>Neosartorya udagawae</i> ● <i>Phellinus species</i> ● <i>Candida</i> (<i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. lusitanae</i>) ● <i>Trichosporon</i> (<i>T. beigeli</i>, <i>T. inkin</i>) ● <i>Arthrographis kalrae</i>
Грам- бактерии: Gram-negative bacteria: ● <i>Serratia marcescens</i> ● <i>Burkholderia</i> (<i>B. cepacia</i>, <i>B. pseudomallei</i>, <i>B. gladioli</i>) ● <i>Granulibacter bethesdensis</i> ● <i>Chromobacterium violaceum</i> ● <i>Francisella philomiragia</i>	

инфильтрат?» При поступлении отмечен анемический синдром со снижением показателя гемоглобина до 62 г/л. При ультразвуковом исследовании получены данные о гепатоспленомегалии, очаговых изменениях паренхимы печени (до 3–5 мм) и селезенки (до 5 мм), гипоехогенном образовании забрюшинного пространства слева размером 13 × 8 мм.

По результатам обследования ребенок был направлен на госпитализацию в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с диагнозом: «новообразование брюшной полости (нейробластома с метастазами?)». При поступлении – жалобы на ежедневные подъемы температуры тела до фебрильных цифр (в течение последних 2–3 недель – до 2–3 раз в сутки), купирующиеся анальгетиками. При осмотре: живот увеличен в размере за счет гепатоспленомегалии, асцита, вздут, при пальпации безболезненный. Достоверно оценить размеры и структуру печени, селезенки и забрюшинно расположенного образования невозможно из-за вздутия живота и асцита.

Лабораторно сохранялась анемия средней степени тяжести; С-реактивный белок – 123,8 мг/л (норма 0–5 мг/л). При исследовании онкомаркеров: нейронспецифическая енолаза – 21,5 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл); лактатдегидрогеназа, бета-хорионический гонадотропин, альфа-фетопротеин – в пределах нормы. По данным компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза отмечены увеличенные лимфатические узлы среднего и заднего средостения, конгломераты увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости и забрюшинном пространстве, гиподенсивные очаги в паренхиме селезенки, гепатоспленомегалия (рисунк 3).

После консультации онколога с целью верификации диагноза проведено оперативное вмешательство в объеме лапароскопической биопсии лимфатических узлов ворот печени. По результатам

Рисунок 3

Компьютерная томография органов брюшной полости: конгломерат увеличенных лимфатических узлов в брюшной полости

Figure 3

Abdomen CT: revealing lymph node conglomerate

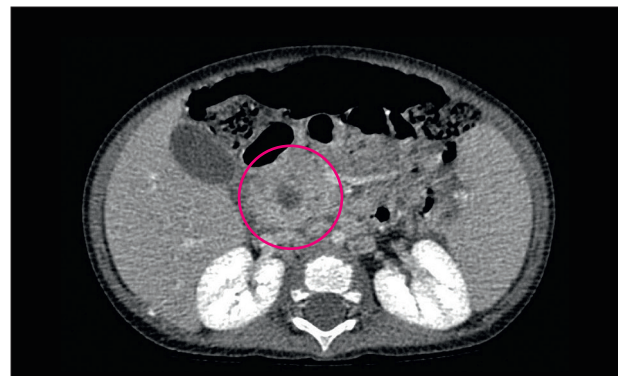


Рисунок 4

Результат теста с родамином, выполненного методом проточной цитометрии после стимуляции ФМА: **пик А** демонстрирует должностные значения флуоресценции родамин-123 (здоровый контроль); **пик В** – фоновую флуоресценцию в клетках, инкубированных в присутствии субстрата дигидродиамина-123, но без стимулирующего агента (отрицательный контроль); **пик С** – отсутствие флуоресценции в образце, указывающее на явную недостаточность НАДФН-оксидазы в популяции гранулоцитов (пациент с ХГБ)

Figure 4

The result of rhodamine test by flow cytometry after PMA-stimulated. This histogram shows: **peak A** – healthy control; **peak B** – negative control; **peak C** – patient with CGD

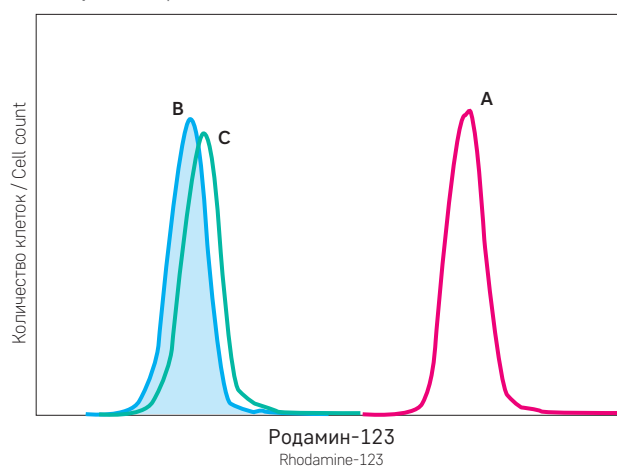
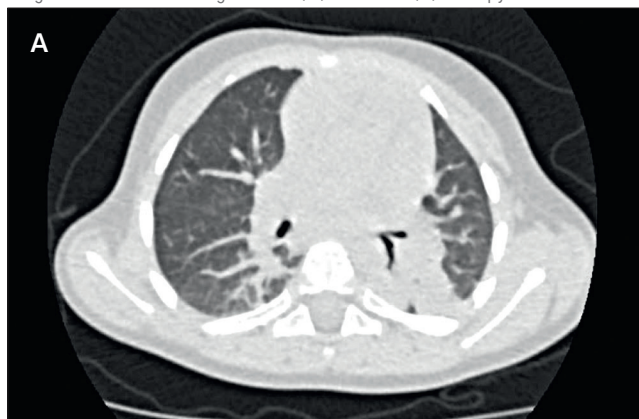


Рисунок 5

КТ-картина гранулематозных очагов до (А) и после (Б) терапии кинеретом

Figure 5

CT granulomas in the lungs before (A) and after (B) therapy with Kineret



гистологического исследования выявлено неспецифическое гранулематозное некротизирующее поражение немикобактериальной природы.

По рекомендации иммунолога выполнен функциональный тест с родамином: выявлено снижение образования продукта флуорогенного субстрата (рисунок 4).

Таким образом, по совокупности данных семейного анамнеза (смерть старшего брата в возрасте до 1-го года от кишечной инфекции), результатов теста с родамином, а в дальнейшем – молекулярно-генетического исследования (в гене *CYBB* обнаружена замена одного нуклеотида в экзоне 3 с.252G > A в гомозиготном состоянии) ребенку установлен диагноз «первичный иммунодефицит: хроническая гранулематозная болезнь (X-сцепленный вариант)».

При контрольном обследовании через 2 месяца выявлены гранулематозные изменения в легких. Пациенту назначена комплексная противомикробная терапия и специфическая терапия гранулематозных очагов препаратом ингибитора рецептора IL-1 (кинрет) (*ClinicalTrials.gov* ID: NCT04136028), на фоне которой в течение 2 недель отмечена стабилизация состояния и нивелирование гранулематозных очагов (рисунок 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы продемонстрировали случай X-сцепленной формы хронической гранулематозной болезни с нетипичной манифестацией – развитие гранулематозного воспаления на фоне отсутствия инфекционного анамнеза, что потребовало оперативного вмешательства для уточнения диагноза. Назначение специфической терапии способствовало стабилизации состояния ребенка и возможности проведения аллогенной ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yukhacheva D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9078-8206>

Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Tereshchenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kuzmenko N.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Хроническая гранулематозная болезнь – один из частых видов первичных иммунодефицитов: по данным мировой литературы, частота встречаемости ХГБ – 1:200 000 новорожденных [22], однако, по данным различных регистров, может быть выше [23]. Наиболее частым симптомом принято считать инфекционные проявления. Однако знание наиболее опасных возбудителей инфекций при ХГБ, современные бактериологические методы, широкий спектр противомикробных средств помогают контролировать большинство инфекционных процессов, в то время как воспалительные, в первую очередь гранулематозные осложнения ХГБ, отличаются гиподиагностикой, их лечение – проблема, до конца не решенная.

Сложность диагностики гранул при ХГБ заключается в том, что их локализация в легких, печени, желудочно-кишечном тракте и лимфатических узлах не имеет специфических особенностей при инструментальных методах визуализации и диагностируется лишь при проведении биопсии соответствующих очагов. При этом нередко дифференциальный диагноз проводится не только с инфекционными, но и онкологическими заболеваниями, особенно когда гранулематозные проявления еще не сопровождаются инфекционной симптоматикой.

Вопрос терапии гранулематозных осложнений также остается открытым. По мнению многих авторов, применение стероидов – стандарт лечения гранул при ХГБ. Однако очевидно, что длительный прием ГКС сопряжен с развитием побочных эффектов, в том числе с увеличением риска инфекционных осложнений.

В недавних исследованиях на мышинных моделях и клетках пациентов с ХГБ продемонстрировано, что дефект аутофагии вследствие уменьшения продукции активных форм кислорода у пациентов с ХГБ ведет к увеличению синтеза ИЛ-1 β , что нередко приводит к состоянию хронического воспаления. При этом активация каспазы-1 и секреция ИЛ-1 β из моноцитов пациентов были повышены до развития симптомов и еще значительно повысились при наличии гранулематозных осложнений [24].

Таким образом, терапия гранулематозного воспаления с применением ингибиторов провоспалительных цитокинов – в первую очередь ИЛ-1 – логичное следствие данных находок. Эффективное использование ингибитора рецептора ИЛ-1 кинерета описано ранее при гранулематозном поражении желудочно-кишечного тракта [25]. Данный клинический пример демонстрирует эффективность ингибитора ИЛ-1 и при лечении гранул других органов при ХГБ.

Литература

- Janeway C.A., Craig J., Davidson M., Downey W., Gitlin D., Sullivan J.C. Hypergammaglobulinemia associated with severe, recurrent and chronic non-specific infection. *Am J Dis Child* 1954; 88: 388–92.
- Bridges R.A., Berendes H., Good R.A. A fatal granulomatous disease of childhood; the clinical, pathological, and laboratory features of a new syndrome. *AMA J Dis Child* 1959; 97: 387–408.
- Landing B.H., Shirkey H.S. A syndrome of recurrent infection and infiltration of viscera by pigmented lipid histiocytes. *Pediatrics* 1957; 20: 431–8.
- Seger R.A. Chronic granulomatous disease: recent advances in pathophysiology and treatment. *Neth J Med* 2010; 68 (11): 334–40.
- Rider N.L., Jameson M.B., Creech C.B. Chronic granulomatous disease: epidemiology, pathophysiology, and genetic basis of disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S2–S5.
- Segal B.H., Leto T.L., Gallin J.I., Malech H.L., Holland S.M. Genetic, biochemical, and clinical features of chronic granulomatous disease. *Medicine* 2000; 79: 170–200.
- Harrison R.E., Touret N., Grinstein S. Microbial killing: oxidants, proteases and ions. *Curr Biol* 2002; 12: 357–9.
- Fang F.C. Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microbiol* 2004; 2: 820–32.
- Meischl C., Roos D. The molecular basis of chronic granulomatous disease. *Springer Semin Immunopathol.* 1998; 19: 417–34.
- Jennifer W.L., Steven M.H. Chronic granulomatous disease. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. Initial Posting: 09.082012; Last Update: 11.02.2016.
- Segal A.W. The NADPH oxidase and chronic granulomatous disease. *Mol Med Today* 1996; 2 (3): 129–35.
- Rieber N., Hector A., Kuijpers T., Roos D., Hartl D. Current concepts of hyperinflammation in chronic granulomatous disease. *Clin Dev Immunol* 2012; Article ID 252460. Published online 25.07.2011.
- Allen R.C., Stjernholm R.L., Reed M.A., Harper T.B., Gupta S., Steele R.H., Waring W.W. Correlation of metabolic and chemiluminescent responses of granulocytes from three female siblings with chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 136: 510–8.
- Emmendorffer A., Hecht M., Lohmann-Matthes M.L., Roesler J. A fast and easy method to determine the production of reactive oxygen intermediates by human and murine phagocytes using dihydrorhodamine 123. *J Immunol Methods* 1990; 131 (2): 269–75.
- Slack M.A., Thomsen I.P. Prevention of infectious complications in patients with chronic granulomatous disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S25–S30.
- Henrickson S.E., Jongco A.M., Thomsen K.F., Garabedian E.K., Thomsen I.P. Noninfectious Manifestations and Complications of Chronic Granulomatous Disease. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7: S18–S24.
- Kobayashi S., Murayama S., Takanaishi S., Miyatsuka S., Fujita T., Ichinohe S., et al. Clinical features and prognoses of 23 patients with chronic granulomatous disease followed for 21 years by a single hospital in Japan. *Eur J Pediatrics* 2008; 167 (12): 1389–94.
- Vinh D.C., Freeman A.F., Shea Y.R., Malech H.L., Abinun M., Weinberg G.A., Holland S.M. Mucormycosis in chronic granulomatous disease: association with iatrogenic immunosuppression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123 (6): 1411–3.
- Uzel G., Orange J.S., Poliak N., Marciano B.E., Heller T., Holland S.M. Complications of tumor necrosis factor- α blockade in chronic granulomatous disease-related colitis. *Clin Infect Dis* 2010; 15; 51 (12): 1429–34.
- van de Veerdonk F.L., Dinarello C.A. Deficient autophagy unravels the ROS paradox in chronic granulomatous disease. *Autophagy* 2014; 10 (6): 1141–2.
- Seger R.A. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic granulomatous disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010; 30 (2): 195–208.
- Kuhns D.B., Alvord W.G., Heller T., Feld J.J., Pike K.M., Marciano B.E., et al. Residual NADPH oxidase and survival in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2010; 363 (27): 2600–10.
- Мухина А.А., Кузьменко Н.Б., Родина Ю.А., Кондратенко И.В., Бологов А.А., Латышева Т.В. и др. Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости. *Педиатрия* 2019; 98 (3): 24–31.
- Meissner F., Seger R.A., Moshous D., Fischer A., Reichenbach J., Zychlinsky A. Inflammasome activation in NADPH oxidase defective mononuclear phagocytes from patients with chronic granulomatous disease *Blood* 2010; 116 (9): 1570–3.
- de Luca A., Smeekens S.P., Casagrande A., Iannitti R., Conway K.L., Gresnigt M.S., et al. IL-1 receptor blockade restores autophagy and reduces inflammation in chronic granulomatous disease in mice and in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(9): 3526–31.

Evolution in the Management of Childhood Low-Grade Gliomas and Neuronal/Mixed Neuronal-Glial Tumors

R.J. Packer

*Center for Neuroscience and Behavioral Medicine,
Gilbert Family Neurofibromatosis Institute,
Brain Tumor Institute, Children's National Hospital,
Washington, D.C., USA*

Key words: *low-grade gliomas, gangliogliomas, neurofibromatosis type 1, molecularly-targeted therapy, MEK inhibitors*

Packer R.J. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (4): 105–108.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-105-108

© 2019 by NMRC PHOI

Received 06.11.2019

Accepted 18.11.2019

Correspondence:

Roger J. Packer, MD, Center for Neuroscience and Behavioral Medicine, Gilbert Family Neurofibromatosis Institute, Brain Tumor Institute, Children's National Hospital, 111 Michigan Ave, NW, Washington, DC, 20010, Phone: 202-476-5973, Fax: 202-476-2864, rpacker@childrensnational.org

Gliomas comprise the majority of tumors occurring in those less than 18 years of age and unlike the situation in adulthood, the majority of pediatric gliomas are low-grade. Since demonstration of the benefits of chemotherapy by multiple single-arm and randomized prospective studies, there has been a shift in management of unresectable, progressive low-grade gliomas (LGGs) from initial treatment with radiation therapy to the employment of chemotherapy in attempts to delay and in some cases obviate the need for radiation therapy or potentially damaging «definitive» surgery [1, 2]. A variety of different chemo-therapeutic approaches have been utilized, most attempting to use relatively non-mutagenic agents such as the combination of carboplatin and vincristine, carboplatin alone or vinblastine alone [1, 2].

Although such therapies are successful in delaying the need for radiation therapy or other interventions in 80% or more patients with LGGs while on treatment or during the first 1–2 years off treatment, 5-year progression-free survival rates for children with sporadic LGGs after treatment with chemotherapy are only 30–40% [1, 2]. The degree of disease control is better in patients with NF1, as children with NF1-associated pilocytic astrocytomas (PAs) have approximately a 70% 5 years progression-free survival after treatment with chemotherapy [1, 2]. The benefits of chemotherapy as regards functional improvements are less well documented and the majority of patients do not clinically improve after treatment [1–3]. This is especially true for children with tumors of the visual pathway [3]. Also, for many patients with LGGs, because of the tendency of these tumors to relapse within the first 5 years after treatment, patients may cycle from one form of chemotherapy to another or ultimately receive

radiation therapy in attempts to gain longer term tumor control.

For those children with the closely aligned neuronal and mixed neuronal glial tumors, approaches to treatment are even less straightforward. Lesions such as gangliogliomas (GGs) and dysembryoplastic neuroepithelial tumors (DNETs) often present with seizures. The mainstay of treatment is surgery and complete surgical removal results in excellent long-term control and often complete cessation of seizures. However, in those tumors in eloquent regions of brain not amenable to complete or near total resections, management is less straightforward. Many tumors seem to remain quiescent for years, while others slowly progressed with suboptimal seizure control. Given the benign nature of these tumors, there is reluctance to utilize radiotherapy unless the tumor had anaplastic features. The relative rarity of progressive GGs, DNETs, or other neuro-glial low-grade tumors makes prospective clinical trials difficult to mount and the benefits of chemotherapy as regards tumor control or control of symptomatology are very unclear.

Introduction of Molecular-Targeted Therapies

The therapeutic landscape for pediatric LGGs and mixed neuronal glial tumors has dramatically and rapidly evolved over the past two decades, especially in the last 10 years. Approaches that were introduced 15–20 years ago included the use of mTOR inhibitors and antiangiogenic agents. The mTOR inhibitor rapamycin was shown to have dramatic benefits for patients with tuberous sclerosis and giant cell astrocytomas; demonstrable tumor shrinkage was noted in the majority of patients, which was durable as long as the medication was maintained [4, 5]. Rapamycin

treatment also resulted in clinical benefit for patients, including, in some, improved seizure control [6, 7]. A second generation mTOR inhibitor everolimus (RAD001), has also benefited some patients with sporadic and NF1-associated PAs and possibly other LGGs [8]. However, the objective response rate to everolimus (RAD001) is only approximately 20%, with the majority of responding patients having stable disease on treatment [8].

Bevacizumab, an antiangiogenic agent, was first utilized for progressive LGGs, including PAs, in the late 1990s. The drug either used singly or in combination with irinotecan resulted in objective radiographic responses in 50% or more of tumors [9, 10]. Probably even more importantly, treatment resulted in clinical improvement, including visual improvement in some patients, who had failed «standard» chemotherapy and/or radiotherapy [9, 11]. Dramatic recovery of vision, including acuity and visual field, was seen after relatively long-standing dysfunction [11]. Bevacizumab remains an important part of the armamentarium for patients with recurrent PAs, especially those with acute neurologic or visual deterioration. However, many patients lose disease control when stopping the drug. Given the potential of severe side effects including hemorrhage, blood clotting and kidney damage, as well as more common side effects such as hypertension and proteinuria, long-term use of bevacizumab can be problematic. Dose schedules extending the duration between treatments from 2 to 3 weeks and reducing dose per treatment (one-half dose) have been occasionally successful in allowing longer term treatment. A prospective trial is ongoing in newly diagnosed patients with progressive LGGs randomizing between treatment with vinblastine alone and bevacizumab and vinblastine with the bevacizumab being utilized for the first six months of treatment. This trial is not only assessing disease control but clinical, especially visual, outcomes.

Inhibitors of the RAS-MAPK Pathway

However, the greatest enthusiasm for the alternative treatment of LGGs has been engendered by early results of the use of inhibitors which directly inhibit the RAS-MAPK signaling pathway. Ground breaking work by multiple researchers has demonstrated that at least 80%, if not a higher percentage of children with sporadic PAs, have a demonstrable mutation in the RAS-MAPK pathway, the most common of which are either a BRAF activating fusion or a V600E mutation [12, 13]. Other mutations, including other activating BRAF fusions, FGFR1 mutations [13], NTRK fusions and mutations have been discovered in the signaling pathway underlying sporadic PAs and other LGGs [14]. NF1-associated PAs have NF1 loss and resultant in

aberrant RAS-MAPK signaling [15]. BRAF V600E mutations have been identified in some apparent PAs but also in diffuse LGGs and increasingly in the neuronal and mixed neuronal glial tumors, such as GGs and pleomorphic xanthoastrocytomas [12, 13]. Soon after these discoveries, both the MEK inhibitors and the BRAF V600E mutation inhibitors were employed and have been remarkably effective in appropriate molecular subsets of patients with LGGs who have failed standard form of therapies.

Selumetinib was the first MEK inhibitor widely tested and has demonstrated activity in both BRAF fusion and V600E mutated LGGs [16]. Some degree of radiographic response was seen in approximately 70% of sporadic BRAF-fusion LGGs and nearly 40% had greater than a 50% shrinkage of tumor. The results were even more impressive in patients with NF1-related progressive PAs, as some degree of radiographic response was seen in over 90% and a 50% reduction seen in 40–50% of patients [17]. Anecdotally, some patients responding to treatment also had clinical improvement, although this information was not well gathered by the largest prospective study done to date. Other MEK inhibitors have been tested, such as trametinib and binimetinib and early results have also been favorable [18, 19]; trials are ongoing and definitive reporting of results is pending.

For those tumors with BRAF V600E mutations both dabrafenib and vemurafenib have been tested. The results of dabrafenib and vemurafenib therapeutic trials have not yet been fully reported, but abstracts and case reports have demonstrated frequent benefit [20, 21]. The selumetinib phase I trial also showed benefit for children with sporadic V600E mutated LGGs. In contradistinction, the V600E inhibitor sorafenib demonstrated a paradoxical effect, with increased tumor growth in sporadic BRAF-fusion and NF1-associated PAs; this highlights the need for biopsy and molecular study to determine the presence of and type of mutation in the tumor [22].

All this information has generated tremendous interest in both the patient and physician community and calls for utilizing these drugs earlier in the course of illness, not only for PAs or diffuse LGGs, but also in the mixed neuronal glial tumors where there is little prospective information demonstrating the benefits of chemotherapy. However, some limitations must be acknowledged concerning these new therapeutic options. The RAS-MAPK pathway is a critical pathway in development and the impacts of inhibitor treatment, especially in young children as regards brain development, neurologic function and for that matter, other organs' development and function are unclear. These inhibitors have different toxicities than those that generally occur with chemotherapy.

Bone marrow toxicity is relatively infrequent, but rash which can be severe, especially in pubertal patients (with the MEK inhibitors), skin cancer (with the V600E inhibitors) may occur. The development of the MEK inhibitors was initially slowed by the infrequent, but potentially devastating occurrence of retinal venous occlusion, which can result in irreversible visual loss. This visual risk, although rare, is of significant concern in all of patients receiving this class of drug and is especially problematic in children with visual pathway tumors and already impaired vision. The durability of response of both MEK and V600E inhibitors is also just being clarified [17]. The impact of these drugs on senescence, a mechanism by which these low-grade tumors seem, in many cases to, eventually turn themselves off in older childhood and adolescence is unknown. Also the relative benefit of these drugs compared to that of chemotherapy in newly-diagnosed patients has never been evaluated. Adding to the complexity of MEK-inhibitor use is that there are multiple MEK inhibitors presently either available or in testing and the relative value of one compared to another as regards disease control, durability of response and tolerance of side effects is unknown. As effective as MEK and V600E inhibitors are, other selective agents, including those inhibiting NTRK, FGFR1 and other mutations are now in trial and are likely more effective in the correct biologic subtype.

Even with all of these cautions, there seems to be little question that these and other drugs which dampen signaling through the RAS-MAPK signaling pathway are a potential great advance for the treatment of LGGs and low-grade mixed neuronal glial tumors. Randomized prospective trials are underway in children with NF1-associated LGGs and are soon to open in children with sporadic LGGs, comparing chemotherapy with carboplatin and vincristine to selumetinib through the Children's Oncology Group. Studies are also underway evaluating dabrafenib in

newly diagnosed patients with LGGs which are driven by V600E mutations. Given the potential benefits of these drugs and also their potential toxicities (some of which may not even be known at the present time), it is of utmost importance for these trials to be completed before these drugs are routinely utilized in treatment naive patient. Such trials should measure not only the radiographic benefit of these new agents, but also their impact on neurologic function and in those with visual pathway tumors, visual function.

Other studies are underway in children and adults with low-grade tumors coupling these drugs with chemotherapy or other molecular-targeted therapies in attempts to increase the frequency of and to prolong duration of response. It will likely essentially become mandatory for patients with sporadic low-grade tumors to have the tumor tissue assessed molecularly to determine the type of mutation present, so as to best guide therapy. Even in those with NF1, given the new data that some older children and adults may have not only tumor NF1 mutation but other concomitant mutations, such as CDKN2A and ATRX mutations, biopsy is likely to play an increasing role [15, 23].

There is no question that the treatment of pediatric LGGs and low-grade neuroglial tumors is rapidly evolving and the armamentarium of potential treatments is growing rapidly. Harnessing this new knowledge and reaping the potential benefits of these new therapies are an exciting and an ongoing challenge.

ACKNOWLEDGEMENT

We would like to thank the Gilbert Family Foundation for its support.

CONFLICT OF INTEREST

Advisory Board, AstraZeneca; Advisory Board, Novartis.

ORCID

Packer R.J. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9413-7531>

References

1. Packer R.J., Pfister S., Bouffet E., Avery R., Bandopadhyay P., Bornhorst M., et al. Pediatric low-grade gliomas: implications of the biologic era. *Neuro Oncol* 2017; 19 (6): 750–61. PMID: 27683733
2. Jones D.T.W., Kieran M.W., Bouffet E., Alexandrescu S., Bandopadhyay P., Bornhorst M., et al. Pediatric Low-Grade Gliomas: Next Biologically Driven Steps. *Neuro Oncol* 2018; 20 (2): 160–73. PMID: 29016845
3. Fisher M.J., Loguidice M., Gutmann D.H., Listernick R., Ferner R.E., Ullrich N.J., et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. *Neuro Oncol* 2012; 14: 790–7. PMID: 22474213
4. Franz D.N., Belousova E., Sparagana S., Bebin E.M., Frost M., Kuperman R., et al. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2013 Jan 12; 381 (9861): 125–32. PMID: 23158522
5. Krueger D.A., Care M.M., Holland K., Agricola K., Tudor C., Mangeshkar P., et al. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis.

- rosis. *N Engl J Med* 2010 Nov 4; 363 (19): 1801–11. PMID: 21047224
6. Chung T.K., Lynch E.R., Fiser C.J., Nelson D.A., Agricola K., Tudor C., et al. Psychiatric comorbidity and treatment response in patients with tuberous sclerosis complex. *Ann Clin Psychiatry* 2011 Nov; 23 (4): 263–9. PMID: 22073383
7. Krueger D.A., Franz D.N. Targeting mTOR complex 1 to treat neurological and psychiatric manifestations of tuberous sclerosis complex. *Future Neurology* 2011; 6: 261–71.
8. Kieran M.W., Yao X., Macy M., Leary S., Cohen K., MacDonald T., et al. A prospective multi-institutional Phase II study of everolimus (RAD001), an mTOR inhibitor, in pediatric patients with recurrent or progressive low-grade glioma. A POETIC Consortium trial. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (Suppl 3): 19–20.
9. Packer R.J., Jakacki R., Horn M., Rood B., Vezina G., MacDonald T., et al. Objective response of multiply recurrent low-grade gliomas to bevacizumab and irinotecan. *Ped Blood and Cancer* 2009; 52: 791–5. PMID: 19165892
10. Gururangan S., Fangusaro J., Pous-saint T.Y., McLendon R.E., Onar-Thomas A., Wu S., et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas – a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2014 Jan; 16 (2): 310–7. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24311632
11. Avery R.A., Hwang E.I., Jakacki R.I., Packer R.J. Marked Recovery of Vision in Children with Optic Pathway Gliomas Treated with Bevacizumab. *Archives Ophthalmology. JAMA Ophthalmol* 2014 Jan 1; 132 (1): 111–4. PMID: 24232489
12. Pfister S., Janzarik W.G., Remke M., Ernst A., Werft W., Becker N., et al. BRAF gene duplication constitutes a mechanism of MAPK pathway activation in low-grade astrocytomas. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1739–49 PMID: 18398503
13. Jones D.T., Kocalkowski S., Liu L., Pearson D.M., Bäcklund L.M., Ichimura K., et al. Tandem duplication producing a novel oncogenic BRAF fusion gene defines the majority of pilocytic astrocytomas. *Cancer Res* 2008; 68 (21): 8673–7. PMID: 18974108
14. Collins V.P., Jones D.T., Giannini C. Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015; 129 (6): 775–88. PMID: 25792358
15. D'Angelo F., Ceccarelli M., Tala, Garofano L., Zhang J., Frattini V., et al. The molecular landscape of glioma in patients with Neurofibromatosis 1. *Nat Med* 2019; 25 (1): 176–87. PMID: 30531922
16. Banerjee A., Jakacki R.I., Onar-Thomas A., Wu S., Nicolaides T., Young Poussaint T., et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017; 19 (8): 1135–44. PMID: 28339824
17. Fangusaro J., Onar-Thomas A., Young Poussaint T., Wu S., Ligon A.H., Lindeman N., et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (7): 1011–22. PMID: 31151904
18. Bouffet E., Kieran M., Hargrave D., Roberts S., Aerts I., Broniscer A., et al. Trametinib therapy in pediatric patients with low-grade gliomas (LGG) with BRAF gene fusion; a disease-specific cohort in the first pediatric testing of trametinib. *Neuro Oncol* 2018; 20: i114.
19. Robison N., Pauly J., Malvar J., Gruber-Filbin M., de Mola R.L., Dorris K., et al. A phase I dose escalation trial of the MEK1/2 inhibitor MEK162 (binimetinib) in children with low-grade gliomas and other RAS/RAF pathways-activated tumors. *Neuro Oncol* 2018; 20: i114.
20. Kieran M., et al. in ESMO LBA19_PR. Copenhagen, Denmark, 2016.
21. Lassaletta A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V., Zapotocky M., McKeown T., et al. Profound clinical and radiological response to BRAF inhibition in a 2-month-old diencephalic child with hypothalamic/chiasmatic glioma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (11): 2038–41. PMID: 27398937
22. Karajannis M.A., Legault G., Fisher M.J., Milla S.S., Cohen K.J., Wisoff J.H., et al. Phase II study of sorafenib in children with recurrent or progressive low-grade astrocytomas. *Neuro Oncol* 2014; 16 (10): 1408–16. PMID: 24803676
23. Reinhardt A., Stichel D., Schrimpf D., Sahm F., Korshunov A., Reuss D.E., et al. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol* 2018; 136 (2): 273–91. PMID 29564591

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

Молекулярно-генетические характеристики глиом у детей

М.А. Зайцева¹, Л.А. Ясько¹, Л.И. Папуша¹, А.Е. Друй^{1,2}¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва² ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Глиомы – самые распространенные опухоли центральной нервной системы с чрезвычайно вариабельным клиническим течением. Широкое распространение высокопроизводительных технологий в исследовательской практике позволило расширить знания о молекулярной биологии глиальных опухолей, а также определить новые патогенетические и прогностические маркеры для подбора персонализированной противоопухолевой терапии. В обзоре обсуждается роль соматических мутаций в генах *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2*, транслокаций с участием генов *BRAF*, *NTRK1/2/3* и нарушений числа копий генов *CDKN2A/B* в патогенезе глиом у детей, а также возможность стратификации пациентов на группы риска в соответствии с прогностической значимостью патогенных вариантов.

Ключевые слова: дети, глиомы, молекулярные маркеры

Зайцева М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 109–117.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 10.09.2019

Принята к печати 07.11.2019

Контактная информация:

Зайцева Маргарита Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,

ул. Саморы Машела, 1

E-mail: astice@list.ru

Molecular genetic features of pediatric gliomas

M.A. Zaytseva¹, L.A. Yasko¹, L.I. Papusha¹, A.E. Druy^{1,2}¹ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow² Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg, Russia

Gliomas are the most common central nervous system tumors demonstrating an extremely broad range of clinical behavior. Over last few decades the understanding of molecular genetic mechanisms of tumor initiation and progression increased significantly. Furthermore, the identification of prognostic and predictive biomarkers aids the development of personalized and risk-adapted therapeutic approaches. In this review, we summarize the molecular findings in pediatric gliomas, both low and high grade (LGG and HGG), focusing on recurrent somatic mutations. There are nucleotide substitutions in *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2* genes, *BRAF* and *NTRK1/2/3* fusions, and *CDKN2A/B* copy-number aberrations, known to be clinically relevant in the prognosis defining or predicting the efficacy of targeted therapy. We also describe how these findings could pave the way towards the novel genetic classification and risk-group stratification for pediatric patients with glial tumors.

Key words: children, gliomas, molecular markers

Zaytseva M.A., et al. Pediatric hematology/oncology and immunopathology, 2019; 18 (4): 109–117.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-109-117

© 2019 by NMRC PHOI

Received 10.09.2019

Accepted 07.11.2019

Correspondence:

Margarita A. Zaytseva, MD, clinical laboratory diagnostics, laboratory of molecular oncology of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation. Address: Russia 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1
E-mail: astice@list.ru

Глиомы представляют собой гетерогенную группу опухолей нейроэпителиального происхождения. Интерес к проблеме глиальных опухолей у детей обусловлен двумя основными причинами: стабильно высоким удельным весом в структуре онкологической патологии [1] и отсутствием значимых достижений в результатах лечения, несмотря на впечатляющие успехи в области фундаментальной нейроонкологии и накопленные знания о молекулярном патогенезе глиом.

Низкозлокачественные глиомы (*low grade gliomas* – LGG) – самые распространенные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) у детей и подростков, составляющие 30–35% всех интракраниальных опухолей. К ним относятся пилоцитарная астроцитома (ПА), пиломиксоидная астроцитома (ПМА), диффузная астроцитома (ДА), ганглиоглиома (ГГ), плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) и др. [1, 2]. LGG характеризуются индолентным клиническим течением и имеют благоприятный

прогноз с 5-летней выживаемостью 80–95% в зависимости от локализации и радикальности удаления [3]. Однако некоторые LGG более агрессивны, склонны к продолженному росту и в редких случаях – к злокачественной трансформации, что, вероятно, обусловлено дополнительными молекулярными аномалиями в геноме опухоли.

Глиомы высокой степени злокачественности (*high grade gliomas* – HGG), к которым относятся анапластическая астроцитома (АА), анапластическая ПКА, анапластическая ГГ и глиобластома (ГБ), составляют 10% всех опухолей ЦНС у детей; чаще поражают срединные структуры головного мозга (зрительный бугор, ствол), что обуславливает их крайне агрессивное течение, а также сложность радикального хирургического удаления ввиду инвазивного роста и локализации вблизи витальных центров [1]. Несмотря на современные стандарты лечения, HGG в детском возрасте имеют неблагоприятный исход заболевания.

На сегодняшний день благодаря широкому распространению высокопроизводительных технологий известны некоторые молекулярные события, которые задействованы в злокачественной трансформации клеток нейроглии. В качестве наиболее значимых молекулярно-генетических маркеров глиом у детей рассматривают соматические мутации в генах *BRAF*, *H3F3A*, *Hist1H3B/C*, *IDH1/2*, транслокации с участием генов *BRAF* и *NTRK1/2/3*, а также нарушение копийности генов *CDKN2A/B*.

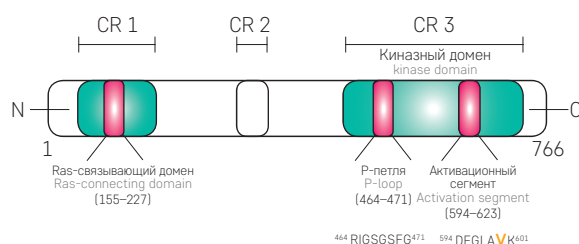
Роль протоонкогена *BRAF* в молекулярной этиологии глиом низкой степени злокачественности. Ведущая роль в молекулярной этиологии LGG у детей принадлежит протоонкогену *BRAF* из семейства *RAF*-генов (*ARAF*, *BRAF* и *CRAF*). Ген *BRAF* расположен на длинном плече хромосомы 7 в хромосомном регионе 7q34, имеет протяженность ~190 kb и содержит 18 экзонов. Белковый продукт гена *BRAF* – серин-треониновая киназа B-Raf, участвующая в передаче митогенных сигналов от клеточной мембраны к ядру в сигнальном пути RAS/MAPK. Протеинкиназа B-Raf состоит из 766 аминокислот, образующих три консервативных фрагмента (*Conserved Region*). Фрагменты CR1 и CR2 образуют регуляторный домен, необходимый для связывания RAS и активации B-Raf. Фрагмент CR3 содержит киназный домен, в его составе выделяют N-участок, связывающий аденозинтрифосфат (АТФ), и С-участок, связывающий субстратные белки MEK1 и MEK2. N-участок содержит фосфатный домен (Р-петлю), который при связывании АТФ стабилизирует его фосфатную группу. С-участок содержит активационный сегмент (А-петлю), функция которого заключается в поддержании протеинкиназы в неактивном состоянии, пока Р-петля вновь не свяжет молекулу АТФ (рисунк). Фрагмент CR1 – аутоингибитор киназного домена B-Raf [4].

Рисунок

Схематическое изображение первичной структуры протеинкиназы B-Raf; отмечены консервативные фрагменты (*Conserved Region*) CR1, CR2, CR3, киназный домен, области Р-петли и активационного сегмента. Остаток аминокислоты валин (V600) в активационном сегменте, наиболее часто подверженной заменам, выделен красным цветом

Figure

Scheme of the B-raf protein kinase primary structure. The following regions are marked: conserved region (CR1, CR2, CR3), kinase domain, P-loop and activation segment. The amino acid residue valine in the position 600, which is most prone to substitutions, is highlighted by red color



Механизмы aberrантной активации протеинкиназы B-Raf в разных гистологических вариантах LGG принципиально отличаются. Наиболее частая причина aberrантной активации RAS/MAPK сигнального пути – точечные мутации гена *BRAF*. Большинство из идентифицированных соматических мутаций *BRAF* сосредоточены в области активационного и АТФ-связывающего доменов. Эти мутации нарушают взаимодействие Р- и А-петель, приводя к неконтролируемой активации протеинкиназы B-Raf и нижележащих звеньев сигнального пути RAS/MAPK [5, 6]. Наиболее распространенная активирующая мутация *BRAF* – миссенс-мутация, при которой нуклеотидная замена T1799A в экзоне 15 приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600 (V600E). С наибольшей частотой мутация *BRAF* V600E встречается при ПКА, ГГ, ДА и ПА вне мозжечковой локализации [3, 7, 8]. По данным A. Lassaletta и соавт., в исследуемой группе из 405 пациентов с LGG указанная мутация обнаружена в 78% случаев ПКА; ГГ – в 49% и ДА – в 43,5% [3]. G. Schindler и соавт. сообщили о сходной частоте обнаружения мутации *BRAF* V600E в разных гистологических вариантах LGG у детей, а также о редко (< 1%) встречающихся инсерциях триплетов ACA (c.1797_1798insACA) и TAC (c.1798_1799insTAC) в гене *BRAF*, в результате которых в активационном сегменте B-Raf между 599 и 600 позициями добавляется аминокислота треонин (p.T599_V600insT), что приводит к изменению конфигурации B-Raf и приобретению ей конститутивной киназной активности [8].

Альтернативный механизм активации RAS/MAPK-каскада связан со структурными перестройками гена *BRAF*. При ПА с частотой до 70% выявляется слияние генов *KIAA1549-BRAF* [7, 9–11]. В результате тандемной дупликации локуса 7q34 5'-концевой фрагмент *KIAA1549* сливается с 3'-концом *BRAF*. С частотой до 60% в образовании химерного транскрипта вовлекаются экзоны 1–16 *KIAA1549* и экзоны 9–18 *BRAF*; вариант транскрипта *KIAA1549* (экзон 15)–*BRAF* (экзон 9) встречается с частотой до 30% [9–11]. Слияние между экзонами 16 *KIAA1549* и 11 *BRAF* наблюдается с частотой до 10%, причем данный вариант слияния генов более характерен для ПА с миксоидным компонентом [7]. Экспрессия химерного гена приводит к продукции B-Raf с аномально высокой киназной активностью из-за потери регуляторного домена и, как следствие, к стабильной гиперактивации RAS/MAPK-сигнального пути. Отметим, что дупликация 7q34 с образованием химерного гена *KIAA1549-BRAF* наиболее распространена при ПА мозжечка (> 90%) и хиазмально-селлярной области (60%). При ПА полушарной локализации данная мутация встречается у 15–20% больных [12–14]. Наличие химерного транскрипта

KIAA1549–BRAF высокоспецифично для ПА и практически не встречается при ДА или ГГ [5].

С частотой менее 1% встречается слияние *BRAF* с другими генами-партнерами [9, 10, 15, 16]. Кроме того, описан механизм активации RAS/MAPK-каскада при участии гена *RAF1* [14]. Варианты химерных онкогенов с участием генов семейства RAF приведены в таблице.

Прогностическая значимость aberrаций, связанных с геном *BRAF*, весьма противоречива. *C. Hawkins* и соавт. продемонстрировали, что наличие химерного транскрипта *KIAA1549–BRAF* – благоприятный прогностический признак в группе пациентов с ПА после субтотальной резекции опухоли. При наличии транслокации *KIAA1549–BRAF* 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ)

Таблица

Химерные онкогены с участием генов семейства RAF, лежащие в основе дисрегуляции RAS/MAPK-сигнального пути у детей с LGG

Table

Fusion genes involving RAF gene family, which form the basis for RAS/MAPK pathway activation in pediatric LGG

5' ген-партнер 5' partner gene	Транскрипт Transcript	Последний экзон 5' гена-партнера Last observed exon of 5' partner gene	3' ген-партнер (ген семейства RAF) 3' partner gene	Транскрипт Transcript	Первый экзон 3' гена-партнера First observed exon on 3' partner gene	Гистологический вариант LGG Histological variant of LGG	Частота встречаемости*, % Incidence*, %	Cosmic ID	Источник Reference
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА, ПМА, ГГ, ПКА, ДА PA, PMA, GG, PKA, DA	53,83	COSF482	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА, ПМА, ГГ, ПКА, ДА PA, PMA, GG, PKA, DA	17,62	COSF484	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА, ПМА, ГГ PA, PMA, GG	6,69	COSF486	<i>M. Gierke, et al., 2016 [7]</i> <i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	18	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,65	COSF1229	<i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	0,49	COSF1227	<i>A. Lin et al., 2012 [13]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	17	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	НД	<i>A. Lin, et al., 2012 [13]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	19	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	0,16	COSF1472	<i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	16	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	COSF1284	<i>S. Dahiya, et al., 2012 [12]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	15	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	0,16	COSF1477	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>KIAA1549</i>	NM_001164665.1	13	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	0,16	COSF1475	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	2	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	1–1,5	COSF1190 COSF1192	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	3	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	1–1,5	COSF1194	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>FAM131B</i>	NM_001031690.2	1	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	1–1,5	COSF1192	<i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>RNF130</i>	NM_018434.6	3	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	< 1	COSF1484	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>CLCN6</i>	NM_001286.4	2	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	< 1	COSF1441	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>MKRN1</i>	NM_013446.4	4	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	11	ПА PA	< 1	COSF1445	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>GNAI1</i>	NM_002069.6	1	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	10	ПА PA	< 1	COSF1443	<i>D.T. Jones, et al., 2013 [9]</i>
<i>FXR1</i>	NM_005087.4	НД	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	НД ND	ГГ GG	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>MACF1</i>	NM_012090.5	НД	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	НД ND	ГГ GG	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>GIT2</i>	NM_057169.5	14	<i>BRAF</i>	NM_004333.5	9	ПА PA	< 1	НД	<i>J. Helgager, et al., 2017 [15]</i>
<i>QKI</i>	NM_006775.3	НД	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	НД ND	ПА PA	< 1	НД	<i>J. Zhang, et al., 2013 [10]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	12	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	10	ПА PA	< 1	COSF662	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	11	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	8	ПА PA		COSF660	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	12	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	7	ПА PA		НД ND	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>
<i>SRGAP3</i>	NM_014850.4	11	<i>RAF1</i>	NM_002880.3	9	ПА PA		НД ND	<i>D.T. Jones, et al., 2009 [14]</i> <i>T. Forshaw, et al., 2009 [11]</i> <i>H. Cin, et al., 2011 [16]</i>

Примечание: * частота встречаемости химерных онкогенов представлена согласно базе данных Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC)

(<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion>); ПА – пилоцитарная астроцитома; ПМА – пиломиксоидная астроцитома; ГГ – ганглиоглиома;

ПКА – плеоморфная ксантоастроцитома; ДА – диффузная астроцитома; НД – нет данных.

Notes: incidence of fusion oncogenes reported as present in Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) database (<https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/fusion>). PA – pilocytic astrocytoma, PMA – pilomyxoid astrocytoma, GG – ganglioglioma, PKA – pleomorphic xanthoastrocytoma, DA – diffuse astrocytoma, ND – no data.

составила $61 \pm 8\%$, при ее отсутствии – $18 \pm 8\%$ ($p = 0,0004$) [16]. А. Lin и соавт., изучив 106 случаев LGG у детей, не обнаружили статистически значимой разницы в БСВ [17], но отметили тенденцию к снижению риска рецидива при наличии *KIAA1549–BRAF* в сравнении с LGG другой генетической природы [13].

Характерная для LGG активирующая мутация *BRAF* V600E встречается в 5–10% случаев HGG. Как правило, *BRAF*-позитивные HGG представлены эпителиоидной ГБ, имеющей сходные гистологические особенности с анапластической ПКА, но худший прогноз [6]. Возможность злокачественной трансформации ПКА в анапластическую ПКА или эпителиоидную ГБ остается предметом дискуссий и требует дополнительного изучения.

Структурные нарушения и точечные мутации гена *BRAF* – перспективные мишени терапевтического воздействия. На сегодняшний день ряд селективных ингибиторов мутантной формы B-Raf находится на разных этапах клинических исследований. Обнадешивающие результаты получены при использовании вемурафениба и дабрафениба у детей с LGG при наличии мутации *BRAF* V600E. Однако при применении ингибиторов B-Raf положительный ответ на терапию сопровождается развитием вторичной резистентности к лечению за счет возникновения спорадических мутаций в выходящих звеньях RAS/MAPK-сигнального пути, новых мутаций гена *BRAF* и сплайс-вариантов B-Raf V600E с отсутствием Ras-связывающего домена. Для преодоления реактивации RAS/MAPK-каскада предложено использовать ингибиторы B-Raf совместно с ингибиторами MEK. Селективные ингибиторы MEK, к которым относятся селуметиниб и траметиниб, с успехом применяют в качестве монотерапии у детей с рефрактерными к химиотерапии LGG при наличии химерных онкогенов *BRAF* [6, 18].

Вариации числа копий генов *CDKN2A/B* в глиомах. Ряд исследовательских групп показал, что негативное влияние на прогноз LGG у детей оказывает делеция короткого плеча хромосомы 9 [19–21]. Патогенетическая значимость данной хромосомной аберрации связана с локализацией в регионе 9p21.3 генов-супрессоров опухолевого роста *CDKN2A* (*p16*, *INK4A*) и *CDKN2B* (*p15*, *INK4B*). Гены *CDKN2A/B* кодируют ингибиторы циклин-зависимых киназ семейства INK4 и выполняют ключевую роль в контроле клеточного цикла, регулируя прохождение контрольной точки G1/S. Замечено, что потеря гетерозиготности генов *CDKN2A/B* обуславливает агрессивное клиническое течение LGG. В исследовании E.F. Rodriguez и соавт. в 20% случаев (3/15) ПА с анапластическим компонентом наблюдалась гомозиготная делеция *CDKN2A/B* [19].

В отдельную молекулярно-генетическую подгруппу предложено относить LGG у детей, у которых делеция *CDKN2A/B* сочетается с мутацией *BRAF* V600E. По данным A. Lassaletta и соавт., делеция *CDKN2A* приводит к снижению БСВ всей когорты пациентов с LGG, однако негативное прогностическое значение делеции *CDKN2A* усиливается при наличии *BRAF* V600E: 5-летняя БСВ составила 24,0 и 68,7%; 10-летняя БСВ – 0 и 45,9% для *CDKN2A* дефицитных и сбалансированных LGG соответственно ($p = 0,005$) [3]. С. Horbinski и соавт. также отметили, что делеция *CDKN2A* приводит к снижению БСВ пациентов. Негативное прогностическое значение делеции *CDKN2A* усиливается при наличии мутации или структурных перестроек гена *BRAF*, однако различия не достигают статистической значимости [20].

L. Frazão и соавт. оценили риск злокачественной трансформации LGG при сочетании мутации *BRAF* V600E и делеции локуса 9p21 в геноме опухоли. Согласно приведенным данным, в исследованной серии образцов LGG злокачественная трансформация наблюдалась в 2 (6%) случаях: у одного больного ПКА мозжечка через 2 года трансформировалась в ГБ; у второго пациента АА стала результатом злокачественной трансформации полусферной ПА спустя 13 лет от постановки диагноза. При сравнении молекулярно-генетического профиля первичных доброкачественных опухолей и анапластических рецидивов было обнаружено, что характерные для HGG нарушения изначально присутствовали в опухоли, несмотря на ее доброкачественную морфологию. У пациента с ранним анапластическим рецидивом, помимо гомозиготной делеции *CDKN2A/B*, присутствовала мутация *BRAF* V600E; у пациента с поздним рецидивом – только делеция *CDKN2A/B* [21]. G. López и соавт. также отметили, что в ПА со слиянием генов *KANK1–NTRK2* злокачественная трансформация обусловлена делецией *CDKN2A/B* [22].

Таким образом, несмотря на доброкачественный характер ПА, при выявлении делеции *CDKN2A/B* пациентов следует относить к группе высокого риска.

Особенности молекулярного патогенеза глиом высокой степени злокачественности у детей и подростков. В 2012 году две независимые исследовательские группы – J. Schwartzenuber и соавт. и G. Wu и соавт. – впервые показали, что ГБ у детей и подростков имеют соматические мутации в гене *H3F3A* (*H3 histone, family 3A*) [23, 24]. Драйверными событиями, провоцирующими опухолевый рост, являются мутации K27M и G34R/V (замена остатка лизина на остаток метионина в 27 позиции

и остатка глицина на остаток аргинина или валина в 34 позиции аминокислотной последовательности гистона H3.3 соответственно). Описанные соматические мутации возникают в N-концевой области гистона H3.3, которая подвергается посттрансляционным модификациям, включая метилирование, ацетилирование и убиквитинирование остатков лизина. Несмотря на наличие мутации только в 1 из 15 генов, кодирующих семейство гистонов H3, присутствие *H3 K27M* или *H3 G34R/V* значительно снижает активность комплекса PRC2 (*polycomb repressive complex 2*). Белки семейства поликомб – эпигенетические регуляторы, которые, модифицируя гистоны, подавляют активность множества генов, контролирующих процессы дифференцировки и пролиферации клеток. Мутантная форма гистона *H3K27M* обладает более высокой аффинностью к субъединице EZH2 комплекса PRC2 в сравнении с белком дикого типа и при связывании аллостерически ингибирует ее метилтрансферазную активность. Несмотря на то что остаток глицина в позиции 34 (*H3G34*) не подвергается модификациям, мутация *H3 G34R/V* определяет снижение метилирования остатка лизина в положении 36 (*H3K36*) из-за ингибирования метилтрансферазы SETD2. Таким образом, мутации *K27M* и *G34R/V* в гене *H3F3A* нарушают метилирование гистона H3.3, приводя к перераспределению три-метилированных фракций *H3K27me3* и *H3K36me3*, в результате чего хроматин переходит в бивалентное состояние с *H3K4me3*, аналогичное эмбриональным стволовым клеткам, инициируя онкогенез [25].

D. Sturm и соавт. исследовали транскриптомные профили ГБ с мутациями *K27M* и *G34R/V* в гене *H3F3A* [26]. Характерный профиль экспрессии генов в опухолях с *H3 K27M* оказался схож с экспрессией генов на поздней стадии онтогенеза таламуса и стриатума, в то время как в образцах опухолей с *H3 G34R* – на ранней стадии эмбрионального развития неокортекса. Вероятно, это указывает на разное происхождение клеток-предшественниц опухолевого роста для этих подгрупп HGG. Отметим, что профили экспрессии генов ГБ таламуса и ствола головного мозга продемонстрировали сильное сходство, что дает основание предполагать их общее происхождение [26, 27].

Диффузные глиомы с мутацией *H3 K27M*. Интересным представляется тот факт, что для мутаций в «горячих точках» гена *H3F3A* установлена корреляция с локализацией опухоли. Наиболее типичная локализация диффузных глиом с мутацией *K27M* – область средней линии головного мозга. Частота встречаемости *H3 K27M*, по данным

разных исследователей, составляет до 94% в диффузных глиомах ствола и до 65% – в глиомах таламуса у детей [27–31]. В диффузных глиомах ствола с диким типом гена *H3F3A* может присутствовать мутация *K27M* в генах *HIST1H3B* и *HIST1H3C*, кодирующих гистон H3.1, с частотой 25 и 1–2% соответственно [24, 30].

Мутация *H3F3A K27M* имеет прогностическое значение и ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с пациентами, имеющими дикий тип гена *H3F3A* (медиана общей выживаемости (ОВ) – 8,8 против 55 мес.) [28] или мутацию *K27M* в генах *HIST1H3B/C* (9,2 против 15,0 мес.) [30]. Учитывая крайне неблагоприятные показатели выживаемости пациентов с *H3 K27M*, в обновленной классификации опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2016 года (издание 4-е, пересмотренное) введена новая нозологическая единица, объединяющая астроцитарные глиомы *Grade II–IV* у детей – «диффузная срединная глиома с мутацией *H3 K27M*». Независимо от наличия ядерной атипии, фигур митозов, эндотелиальной пролиферации и областей некрозов диффузные глиомы средней линии с мутацией *H3 K27M* следует расценивать как *Grade IV* [2].

Таким образом, данные гистологического исследования не всегда отражают агрессивность клинического течения и прогноз заболевания. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, вне зависимости от гистологического варианта, все глиомы срединной локализации должны быть исследованы на наличие мутации *K27M* в гене *H3F3A* [2]. Исследование мутационного статуса гена *H3F3A* было добавлено также в рекомендации NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2018 года (версия 2.2018) [32].

Долгое время мутация *K27M* в гене *H3F3A* считалась патогномоничной для срединных HGG у детей. За последние несколько лет ряд исследовательских групп отметил, что и у взрослых пациентов с глиомами срединной локализации возможно наличие мутации *H3 K27M* [33–35]. Так, *K.C. Schreck и соавт.* сообщают о наличии *H3 K27M* в 15% случаев HGG (18/123), соответствующих диагностическим критериям термина ВОЗ «диффузная срединная глиома» у взрослых пациентов в возрасте 19–86 лет (медиана – 51 год) [33]. *A. Ebrahimi и соавт.* указывают на еще большую частоту встречаемости *H3 K27M* у взрослых пациентов – 24% (у 7 из 29 человек) [34]. В отличие от диффузных глиом ствола у детей, где частота мутации *K27M* в гене *H3F3A* достигает 94%, у взрослых *H3 K27M* с наибольшей частотой встречается в HGG таламуса и спинного мозга [29, 35]. Более того, если для диффузных глиом средней линии у детей наличие *H3 K27M* – крайне

неблагоприятный прогностический фактор, то для супратенториальных глиом у взрослых с мутацией K27M и диким типом гена *H3F3A* показатели выживаемости достоверно не отличаются [35].

В то же время *G. López* и соавт. отметили, что *H3* K27M может присутствовать в HGG с низкой аллельной частотой (3–8%), что связывают с делецией 1q42.12, где картирован ген *H3F3A* [36]. С одной стороны, мутация могла носить драйверный характер как раннее событие в онкогенезе, однако клетки могли вторично утратить длинное плечо хромосомы 1, несущее мутантный аллель. Данная гипотеза свидетельствует о важности мутации *H3* K27M только для инициации канцерогенеза, но не для поддержания злокачественного фенотипа. С другой стороны, данная мутация могла возникнуть после делеции 1q в одном из субклонов опухоли, что указывает на внутриопухолевую гетерогенность и ставит под сомнение драйверный характер замены *H3* K27M для определенной подгруппы опухолей.

Наряду с этим было продемонстрировано, что *H3* K27M может присутствовать как в гистологически верифицированных HGG, так и LGG. Описаны единичные случаи выявления мутации K27M в гене *H3F3A* при субэпендимоммах [34], ГГ [37, 38] и ПА [34, 38–41]. Прогностическое значение *H3* K27M в отношении как БСВ, так и ОБ пациентов в подгруппе LGG весьма противоречиво. Тем не менее не вызывает сомнений, что LGG с мутацией *H3* K27M обладают более агрессивным клиническим течением в сравнении с LGG другой генетической природы.

Помимо этого, описаны спорадические случаи выявления *H3* K27M при полушарных астроцитомах. *G. López* и соавт. представили клинический случай пациентки в возрасте 20 лет с диффузной полушарной астроцитомой, у которой была обнаружена мутация K27M в гене *H3F3A*, а также химерный ген *EPB41L2* (экзон 11) – *BRAF* (экзон 10) [42].

Замечено, что в редких случаях мутация *H3* K27M сочетается с *BRAF* V600E. *M. Pagès* и соавт., исследовав серию из 54 ГГ срединной локализации, в 50% случаев (27 из 54 случаев) обнаружили активирующую мутацию *BRAF* V600E; в 9,3% (5 из 54 случаев) данная мутация сочеталась с *H3* K27M. Двойное иммуногистохимическое окрашивание с использованием антител к DCX (маркер нейробластов) и GFAP (маркер глиальных клеток) показало, что обе мутации присутствуют как в нейрональном, так и в глиальном компонентах ГГ [37].

Вышеизложенное указывает на гетерогенность среди подгруппы диффузных срединных глиом с мутацией *H3* K27M. Термин «диффузная срединная глиома с мутацией *H3* K27M», предложенный в классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года,

справедлив только для астроцитарных опухолей срединной локализации с инфильтративным ростом у детей. Для опухолей, не подходящих под данные критерии, прогностическая значимость мутации K27M в гене *H3F3A* не определена, в связи с чем они не могут расцениваться как *Grade IV* только на основании обнаруженной мутации.

Злокачественные глиомы с мутацией *H3* G34R/V. В ГБ полушарной локализации с частотой до 16% обнаруживается мутация в гене *H3F3A* в виде замены глицина на аргинин или валин в 34 кодоне (вариант G34R/V) [43]. HGG с мутацией *H3* G34R/V морфологически гетерогенны и могут быть представлены не только классической картиной злокачественной астроцитарной глиомы с выраженным ядерным полиморфизмом, высокой митотической активностью, пролиферацией эндотелия сосудов и зонами некроза, но и состоять из обширных участков мелких округлых мономорфных клеток с участками нейробластической дифференцировки, формирующими розетки Хомера–Райта (PNET-like фенотип). Тем не менее оба гистологических варианта HGG с мутацией *H3* G34R/V имеют сходные клиническое течение и прогноз заболевания [44].

Выявление мутации G34R/V в гене *H3F3A* расценивается как относительно благоприятный прогностический фактор благодаря корреляции с полушарным расположением и возможности тотального или близкого к тотальному удаления опухоли. Кроме того, HGG с мутацией *H3* G34R/V – единственная молекулярная подгруппа глиом у детей, в которой с высокой частотой (до 74%) наблюдается метилирование промотора гена *MGMT* (*O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase*) [45]. У взрослых пациентов потеря экспрессии (сайлесинг) гена *MGMT* повышает чувствительность опухолевых клеток к цитотоксическому действию алкилирующих препаратов, в том числе темозоломиду, и лучевой терапии. Тем не менее медиана БСВ и ОБ у детей в группе HGG с мутацией G34R/V не превышает 9 и 22 мес. соответственно. В большинстве случаев наблюдается продолженный рост опухоли, реже – лептоменингеальная диссеминация [43, 45].

Злокачественные глиомы с мутацией в генах *IDH1/2*. Наиболее изученные благоприятные прогностические факторы в оценке БСВ и ОБ у взрослых пациентов – мутации в генах *IDH1* и *IDH2* (*isocitrate dehydrogenase* – IDH). Белковыми продуктами генов являются цитоплазматическая и митохондриальная форма НАДФ⁺-зависимых изоцитратдегидрогеназ соответственно. Точечные соматические мутации *IDH1* R132H и *IDH2* R172K

в каталитическом домене ферментов нарушают их функциональную активность, приводя к накоплению онкометаболита 2-гидроксиглутарата и снижению образования НАДФ-Н [46].

Показано, что 2-гидроксиглутарат – конкурентный ингибитор α -кетоглутаратзависимых диоксигеназ, к которым относятся пролилгидроксилаза HIF-1 α (индуцируемый гипоксией фактор-1 α), метилцитозинные гидроксилазы семейства TET и гистоновые лизин-деметилазы. Снижение гидроксилирования по остаткам пролина нарушает деградацию HIF-1 α в протеасомах, приводя к развитию псевдогипоксии. Стабилизированный HIF-1 α усиливает транскрипцию генов эритропоэтина (EPO) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для стимуляции эритропоэза и ангиогенеза [46]. В эксперименте на культуре клеток *S. Turcan* и соавт. продемонстрировали, что мутации *IDH1* изменяют паттерны метилирования ДНК и гистонов, приводя к гиперметилированию опухолевого генома [47].

Низкий уровень НАДФ-Н, в свою очередь, нарушает работу ферментативных антиоксидантных систем, приводя к неспособности клеток опухоли нейтрализовать свободные радикалы, что делает их более чувствительными к химио- и радиотерапии [45].

Мутации генов *IDH1/2* в глиомах у детей выявляют в редких случаях. *I. Pollack* и соавт. отметили, что у детей старше 14 лет мутация *IDH1* R132H в HGG встречается с частотой до 16% и сохраняет благоприятное влияние на прогноз заболевания [48].

Злокачественные глиомы с транслокацией генов *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*. *G. Wu* и соавт., проанализировав данные полногеномного (*whole genome sequencing* – WGS) и полнотранскриптомного секвенирования (*whole transcriptome sequencing* – WTS) 127 образцов HGG, обнаружили химерные гены с участием *NTRK1/2/3* (*TPM3-NTRK1*, *BTBD1-NTRK3*, *ETV6-NTRK3*, *VCL-NTRK2* и *AGBL4-NTRK2*) в 6% (в 8 из 127) случаев HGG у детей. Интересным фактом стало присутствие химерных генов у 40% (у 4 из 10) детей младше 3 лет с HGG с локализацией вне ствола головного мозга. В эксперименте на мышиных моделях было доказано, что *TPM3-NTRK1* и *BTBD1-NTRK3* – онкогенные факторы в развитии высокозлокачественной астроцитомы [24].

Гены *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* (*Neurotrophic Receptor Tyrosine*) кодируют соответствующие тропомиозин-рецепторные киназы TrkA, TrkB и TrkC. Образование химерных генов с участием *NTRK1/2/3* приводит к конститутивной активации или гиперэкспрессии Trk, что влечет за собой активацию нижележащих звеньев сигнальных путей PI3K/AKT, RAS/MAPK и PLC- γ .

Определение химерных генов с вовлечением *NTRK1/2/3* у пациентов с HGG представляется особенно актуальным, поскольку в 2018 году *Food and Drug Administration* (FDA) одобрило применение ларотректиниба – селективного ингибитора Trk – для любых неоперабельных или метастатических солидных опухолей при наличии транслокаций *NTRK1/2/3* [49]. Эффективность и безопасность ларотректиниба оценивали в открытых многоцентровых исследованиях LOXO-TRK-14001 (NCT02122913), SCOUT (NCT02637687) и NAVIGATE (NCT02576431). По данным, опубликованным на ноябрь 2018 года, препарат продемонстрировал высокую эффективность: частота объективного ответа на терапию составила 75% (22% – полный ответ; 53% – частичный ответ). В исследованиях *in vitro* ларотректиниб подтвердил противоопухолевую активность в отношении клеточных линий с гиперэкспрессией Trk, а также конститутивной активации Trk, обусловленной отсутствием регуляторного домена в результате слияния *NTRK1/2/3* с генами-партнерами. Однако было зафиксировано, что применение ларотректиниба вызывает приобретенную резистентность к лечению в результате мутации *NTRK1* G595R, а также мутаций G623R, G696A и F617L в киназном домене TrkC. Продолжается разработка Trk-ингибиторов 2-го поколения (LOXO-195), способных преодолеть приобретенную резистентность к ларотректинибу [50].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование молекулярно-биологических особенностей глиом у детей доказывает их уникальный генетический и эпигенетический профиль. Открытие новых патогенетических и прогностических маркеров позволило определить молекулярные подтипы глиальных опухолей у детей, которые отличаются по клиническому течению и не всегда коррелируют с данными гистологического исследования. Представление о молекулярно-генетических нарушениях в геноме опухоли в совокупности с клиническими проявлениями позволяет создать схему стратификации пациентов на группы риска. В группу высокого риска относят пациентов с наличием мутаций *BRAF* V600E, *H3F3A* K27M и делеции генов-онкосупрессоров *CDKN2A/B*.

Идентификация патогенетических молекулярных маркеров открывает широкие возможности для использования таргетной терапии. Для некоторых из них (активирующая мутация *BRAF* V600E, транслокации с участием генов *BRAF* и *NTRK1/2/3*) уже одобрено применение селективных ингибиторов и получены первые оптимистичные результаты лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Papusha L.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Druy A.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Литература

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Truitt G., Boscia A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro Oncol* 2018; 20: iv1–iv86.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 803–20.
- Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnatry R., et al. Therapeutic and Prognostic Implications of BRAF V600E in Pediatric Low-Grade Gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2934–41.
- Eisenhardt A.E., Olbrich H., Röring M., Janzarik W., Anh T.N., Cin H., et al. Functional characterization of a BRAF insertion mutant associated with pilocytic astrocytoma. *Int J Cancer* 2011 Nov 1; 129 (9): 2297–303.
- Penman C.L., Faulkner C., Lowis S.P., Kurian K.M. Current Understanding of BRAF Alterations in Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Targeting in Pediatric Low-Grade Gliomas. *Front Oncol* 2015; 5: 54–64.
- Sturm D., Pfister S.M., Jones D.T.W. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *J Clin Oncol* 2017; 35 (21): 2370–7.
- Gierke M., Sperveslage J., Schwab D., Beschoner R., Ebinger M., Schuhmann M.U., et al. Analysis of IDH1-R132 mutation, BRAF V600 mutation and KIAA1549–BRAF fusion transcript status in central nervous system tumors supports pediatric tumor classification. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016; 142 (1): 89–100.
- Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (3): 397–405.
- Jones D.T., Hutter B., Jäger N., Korshunov A., Kool M., Warnatz H.J., et al. Recurrent somatic alterations of FGFR1 and NTRK2 in pilocytic astrocytoma. *Nat Genet* 2013 Aug; 45 (8): 927–32.
- Zhang J., Wu G., Miller C.P., Tatevossian R.G., Dalton J.D., Tang B., et al. Whole-Genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas. *Nature Genet* 2013; 45 (6): 602–12.
- Forshaw T., Tatevosslan R.G., Lawson A.R.J., Ma J., Neale G., Ogunkolade B.W., et al. Activation of the ERK/MAPK pathway: a signature genetic defect in posterior fossa pilocytic astrocytomas. *J Pathol* 2009; 218 (2): 172–81.
- Dahiya S., Yu J., Kaul A., Leonard J.R., Gutmann D.H. Novel BRAF Alteration in a Sporadic Pilocytic Astrocytoma. *Case Rep Med* 2012; 418672.
- Lin A., Rodriguez F.J., Karajannis M.A., Williams S.C., Legault G., Zagzag D., et al. BRAF alterations in primary glial and glioneuronal neoplasms of the central nervous system with identification of 2 novel KIAA1549:BRAF fusion variants. *J Neuropathol Exp Neurol* 2012; 71 (1): 66–72.
- Jones D.T., Kocalkowski S., Liu L., Pearson D.M., Ichimura K., Collins V.P. Oncogenic RAF1 rearrangement and a novel BRAF mutation as alternatives to KIAA1549:BRAF fusion in activating the MAPK pathway in pilocytic astrocytoma. *Oncogene* 2009; 28 (20): 2119–23.
- Helgager J., Lidov H.G., Mahadevan N.R., Kieran M.W., Ligon K.L., Alexandrescu S. A novel GIT2–BRAF fusion in pilocytic astrocytoma. *Diagn Pathol* 2017; 12 (1): 82–7.
- Cin H., Meyer C., Herr R., Janzarik W.G., Lambert S., Jones D.T., et al. Oncogenic FAM131B–BRAF fusion resulting from 7q34 deletion comprises an alternative mechanism of MAPK pathway activation in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (6): 763–74.
- Hawkins C., Walker E., Mohamed N., Zhang C., Jacob K., Shirinian M., et al. BRAF–KIAA1549 fusion predicts better clinical outcome in pediatric low grade astrocytoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (14): 4790–8.
- Tateishi K., Nakamura T., Yamamoto T. Molecular genetics and therapeutic targets of pediatric low-grade gliomas. *Brain Tumor Pathol* 2019 Apr; 36 (2): 74–83.
- Rodriguez E.F., Scheithauer B.W., Giannini C., Ryner A., Cen L., Hooley B., et al. PI3K/AKT pathway alterations are associated with clinically aggressive and histologically anaplastic subsets of pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (3): 407–20.
- Horbinski C., Nikiforova M.N., Hagenkord J.M., Hamilton R.L., Pollack I.F. Interplay among BRAF, p16, p53, and MIB1 in pediatric low-grade gliomas. *Neuro Oncol* 2012; 14 (6): 777–89.
- Frazão L., do Carmo Martins M., Nunes V.M., Pimentel J., Faria C., Miguéns J., et al. BRAF V600E mutation and 9p21: CDKN2A/B and MTAP co-deletions – Markers in the clinical stratification of pediatric gliomas. *BMC Cancer* 2018; 18 (1): 1259.
- López G.Y., Perry A., Harding B., Li M., Santi M. CDKN2A/B Loss Is Associated with Anaplastic Transformation in a Case of NTRK2 Fusion-positive Pilocytic Astrocytoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2019; 45 (2): 174–8.
- Schwartzentruber J., Korshunov A., Liu X.Y., Jones D.T., Pfaff E., Jacob K.,

- et al. Driver mutations in histone H3.3 and chromatin remodelling genes in paediatric glioblastoma. *Nature* 2012; 482: 226–31.
24. Wu G., Diaz A.K., Paugh B.S., Rankin S.L., Ju B., Li Y., et al. The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. *Nat Genet* 2014; 46 (5): 444–50.
 25. Stafford J.M., Lee C.H., Voigt P., Descostes N., Saldaña-Meyer R., Yu J.R., et al. Multiple modes of PRC2 inhibition elicit global chromatin alterations in H3K27M pediatric glioma. *Sci Adv* 2018; 4 (10): eaau5935.
 26. Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., et al. Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell* 2012 Oct 16; 22 (4): 425–37.
 27. Kleinschmidt-DeMasters B.K., Mulcahy Levy J.M. H3 K27M-mutant gliomas in adults vs. children share similar histological features and adverse prognosis. *Clin Neuropathol* 2018; 37 (2): 53–63.
 28. Khuong-Quang D.A., Buczkowicz P., Rakopoulos P., Liu X.Y., Fontebasso A.M., Bouffet E., et al. K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. *Acta Neuropathol* 2012; 124 (3): 439–47.
 29. Solomon D., Wood M., Tihan T., Bollen A.W., Gupta N., Phillips J.J., et al. Diffuse Midline Gliomas with Histone H3-K27M Mutation: A Series of 47 Cases Assessing the Spectrum of Morphologic Variation and Associated Genetic Alterations. *Brain Pathol* 2015; 26 (5): 569–80.
 30. Castel D., Philippe C., Calmon R., Le Dret L., Truffaux N., Boddaert N., et al. Histone H3F3A and HIST1H3B K27M mutations define two subgroups of diffuse intrinsic pontine gliomas with different prognosis and phenotypes. *Acta Neuropathol* 2015; 130 (6): 815–27.
 31. Wang L., Li Z., Zhang M., Piao Y., Chen L., Liang H., et al. H3 K27M-mutant diffuse midline gliomas in different anatomical locations. *Hum Pathol* 2018; 78: 89–96.
 32. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: central nervous system cancers. Version 2.2018. Режим доступа: [электронный ресурс] http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cns.pdf. (дата обращения 21.12.2018).
 33. Schreck K.C., Ranjan S., Skorupan N., Bettegowda C., Eberhart C.G., Ames H.M., et al. Incidence and clinicopathologic features of H3 K27M mutations in adults with radiographically-determined midline gliomas. *J Neurooncol* 2019; 143 (1): 87–93.
 34. Ebrahimi A., Skardelly M., Schuhmann M.U., Ebinger M., Reuss D., Neumann M., et al. High frequency of H3 K27M mutations in adult midline gliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 839–50.
 35. Meyronet D., Esteban-Mader M., Bonnet C., Joly M.O., Uro-Coste E., Amiel-Benouaich A., et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. *Neuro Oncol* 2017; 19 (8): 1127–34.
 36. López G.Y., Oberheim Bush N.A., Phillips J.J., Bouffard J.P., Moshel Y.A., Jaeckle K., et al. Diffuse midline gliomas with subclonal H3F3A K27M mutation and mosaic H3.3 K27M mutant protein expression. *Acta Neuropathol* 2017; 134 (6): 961–3.
 37. Pages M., Beccaria K., Boddaert N., Safroy R., Besnard A., Castel D., et al. Co-occurrence of histone H3 K27M and BRAF V600E mutations in paediatric midline grade I ganglioglioma. *Brain Pathol* 2018; 28: 103–11.
 38. Orillac C., Thomas C., Dastagirzada Y., Hidalgo E.T., Golfinos J.G., Zagzag D., et al. Pilocytic astrocytoma and glioneuronal tumor with histone H3 K27M mutation. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4 (1): 84.
 39. Hochart A., Escande F., Rocourt N., Grill J., Koubi-Pick V., Beaujot J., et al. Long survival in a child with a mutated K27M-H3.3 pilocytic astrocytoma. *Ann Clin Transl Neurol* 2015; 2 (4): 439–43.
 40. El Ahmadi T.Y., Plitt A., Kafka B., Aoun S.G., Raisanen J.M., Orr B., et al. H3 K27M Mutations in Thalamic Pilocytic Astrocytomas with Anaplasia. *World Neurosurg* 2019; 124: 87–92.
 41. Morita S., Nitta M., Muragaki Y., Komori T., Masui K., Maruyama T., et al. Brainstem pilocytic astrocytoma with H3 K27M mutation: case report. *J Neurosurg* 2018; 129 (3): 593–7.
 42. López G., Oberheim Bush N.A., Berger M.S., Perry A., Solomon D.A. Diffuse non-midline glioma with H3F3A K27M mutation: a prognostic and treatment dilemma. *Acta Neuropathol Commun* 2017; 5 (1): 38.
 43. Yoshimoto K., Hatae R., Sangatsuda Y., Suzuki S.O., Hata N., Akagi Y., et al. Prevalence and clinicopathological features of H3.3 G34-mutant high-grade gliomas: a retrospective study of 411 consecutive glioma cases in a single institution. *Brain Tumor Pathol* 2017; 34 (3): 103–12.
 44. Gianno F., Antonelli M., Ferretti E., Massimino M., Arcella A., Giangaspero F. Pediatric high-grade glioma: A heterogeneous group of neoplasms with different molecular drivers. *Glioma* 2018; 1: 117–24.
 45. Korshunov A., Capper D., Reuss D., Schrimpf D., Ryzhova M., Hovestadt V., et al. Histologically distinct neuroepithelial tumors with histone 3 G34 mutation are molecularly similar and comprise a single nosologic entity. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (1): 137–46.
 46. Maus A., Peters G.J. Glutamate and alpha-ketoglutarate: key players in glioma metabolism. *Amino Acids* 2017; 49 (1): 21–32.
 47. Turcan S., Rohle D., Goenka A., Walsh L.A., Fang F., Yilmaz E., et al. IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 2012 Feb 15; 483 (7390): 479–83.
 48. Pollack I.F., Hamilton R.L., Sobol R.W., Nikiforova M.N., Lyons-Weiler M.A., Laframboise W.A., et al. IDH1 mutations are common in malignant gliomas arising in adolescents: A report from the Children's Oncology Group. *Child's Nervous System* 2011; 27 (1): 87–94.
 49. U.S. Food and Drug Administration. Режим доступа [электронный ресурс]: <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions-0> (дата обращения 04.07.2019).
 50. Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018 May; 19 (5): 705–14.

Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия у детей

Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович, канд. мед. наук, руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Циторедуктивное оперативное вмешательство с проведением внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC) является операцией выбора у определенных групп пациентов взрослого возраста. Циторедукцию и HIPEC выполняют взрослым пациентам с раком яичников, желудка, колоректальным раком, при карциноме червеобразного отростка, мезотелиоме брюшины и ряде опухолей других локализаций. В педиатрической популяции опыт применения циторедукции и HIPEC ограничен, так как у детей реже встречается распространение злокачественных опухолей по брюшине. В то же время до 30% всех злокачественных новообразований у детей развиваются в брюшной полости и полости малого таза; для них характерна высокая частота рецидивов, особенно при повреждении целостности опухоли. Учитывая невысокую встречаемость эпителиальных карцином у детей, HIPEC находит большее применение у пациентов с другими типами злокачественных опухолей, таких как десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, герминогенно-клеточные опухоли, рабдомиосаркомы и др. В данной работе представлен анализ мирового опыта применения циторедукции и HIPEC в педиатрической практике.

Ключевые слова: циторедукция, HIPEC, внутрибрюшная химиоперфузия, перитонэктомия, детская хирургия, детская онкология

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 118–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-118-126

© 2019 by NMRC PHOI

Received 23.09.2019

Accepted 28.10.2019

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in children

D.G. Akhaldze, G.S. Rabaev, N.S. Grachev

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is treatment of choice for determined group of adult patients. Cytoreduction and HIPEC is usually used in patients with ovarian, gastric and colorectal cancer, appendix cancer, peritoneal mesothelioma and in some tumors of another localization. The experience of cytoreductive surgery and HIPEC in childhood is limited due to the lower frequency of peritoneal carcinomatosis in pediatric population. However, about 30% of malignant tumors in children develop in peritoneal cavity and pelvis. High recurrence rate are typical for these tumors, particularly due to tumor rupture. Taking into consideration low frequency of epithelioid tumors in children HIPEC is used for patients with other tumor types such as desmoplastic small round cell tumor (DSRCT), germ cell tumors, rhabdomyosarcoma and others. The aim of this paper is the review of the literature and present experience analysis of cytoreductive surgery and HIPEC in children.

Key words: cytoreduction, HIPEC, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritonectomy, pediatric surgery, pediatric oncology

Akhaldze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 118–126.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-118-126

Несколько лет назад термин «перитонеальный канцероматоз» заменили его синонимом – «перитонеальные метастазы», продолжая поиск хирургических методик, способных продлить выживаемость и улучшить качество жизни пациентов с опухолевой диссеминацией по брюшине, изменив тем самым отношение к пациентам с перитонеальными метастазами как к инкурабельным. Эти пациенты имеют худший прогноз и, как правило, менее чувствительны к системной химиотерапии по сравнению с больными с метастатическим поражением других локализаций [1].

Хирургическое удаление метастатических очагов брюшины впервые было выполнено по поводу диссеминированного рака яичников, а впоследствии – при опухолях других локализаций [2]. В 1980-х годах начали применять новую методику – циторедуктивную хирургию (перитонэктомию) с последующей гипертермической (при температуре 41–42 °C) интраперитонеальной химиоперфузией (*hyperthermic intraperitoneal chemotherapy* – HIPEC) (таблица 1). Стандартизованные показания, а также технические нюансы перитонэктомии, которая с целью достижения максимальной

Таблица 1

Хронология развития циторедуктивных операций и HIPECTable 1
Timeline development of cytoreductive surgery and HIPEC

Год Year	Циторедуктивные операции и HIPEC Cytoreductive surgery and HIPEC
1930-е	<i>J.V. Meigs</i> описал обширные циторедуктивные оперативные вмешательства при местнораспространенном раке яичников <i>J.V. Meigs described extensive cytoreductive surgery procedures in local advanced ovarian cancer</i>
1977	<i>J.S. Spratt</i> разработал систему доставки гипертермического раствора в брюшную полость <i>J.S. Spratt designed a delivery system for hyperthermic perfusate in abdominal cavity</i>
1979	<i>J.S. Spratt и соавт.</i> впервые провели внутрибрюшную химиоперфузию (Тиотепа, 42 °C) пациенту с псевдомиксомой брюшины <i>J.S. Spratt et al treated first patient with intraperitoneal chemoperfusion (Thiotepa, 42 °C) for pseudomyxoma peritonei</i>
1990	Предложен <i>Peritoneal Cancer Index (PCI)</i> для оценки распространенности опухоли по брюшине <i>Peritoneal Cancer Index (PCI) was developed for quantifying peritoneal tumor burden</i>
1995	<i>P.H. Sugarbaker</i> подробно описал технику перитонеэктомии и циторедуктивных операций <i>P.H. Sugarbaker described technique of peritonectomy and cytoreductive procedures</i>
2000-е	<i>O. Glehen и F.N. Gilly</i> предложили индекс для оценки объема проведенной циторедукции <i>Completeness of cytoreduction (CC)</i> <i>O. Glehen and F.N. Gilly describe the Completeness of cytoreduction (CC) score for measuring extent of cytoreductive surgery</i>
2011	В <i>MD Anderson Cancer Center</i> стартовало клиническое исследование HIPEC у детей и молодых взрослых <i>Clinical Trial of HIPEC in children and young adults started in MD Anderson Cancer Center</i>

циторедукции часто сопровождалась мультивисцеральными резекциями, были подробно описаны в 1995 году *P. Sugarbaker* [3]. В течение того же десятилетия другие исследователи разрабатывали различные лекарственные режимы интраперитонеальной химиоперфузии [4–6], основной принцип которой – цитотоксическое воздействие на резидуальные опухолевые клетки, остающиеся после циторедукции, путем диффузии в них химиопрепаратов. Многие авторы сходятся во мнении, что благодаря достижению повышенной температуры химиопрепаратов эффект цитотоксического воздействия на опухолевые клетки усиливается [7–9].

Внедрение циторедуктивных операций и интраперитонеальной гипертермической химиоперфузии в практику хирургического лечения злокачественных опухолей у пациентов педиатрической популяции – сложная задача, в первую очередь связанная с меньшей встречаемостью канцероматоза у детей по сравнению со взрослыми. Учитывая невысокую

частоту эпителиальных карцином в детском возрасте, HIPEC – потенциально эффективная опция для пациентов с другими типами злокачественных опухолей. Однако ограниченное число пациентов затрудняет проведение клинических исследований и изучение эффективности этого метода лечения при опухолях детского возраста. В настоящей статье представлен анализ мирового опыта циторедуктивных операций и гипертермической химиоперфузии у детей, а также перспективы дальнейшего внедрения этого подхода в педиатрическую практику.

Показания к циторедуктивной хирургии и HIPEC у взрослых пациентов

У взрослых пациентов распространение заболевания по брюшине характерно при опухолях яичников, раке желудка, раке червеобразного отростка и толстой кишки, гастроинтестинальной стромальной опухоли (ГИСТ), лейомиосаркомах, мезотелиомах брюшины [10–12].

Циторедуктивное оперативное вмешательство с проведением HIPEC – операция выбора для определенных групп взрослых пациентов с первичными злокачественными опухолями брюшины, такими как псевдомиксома, мезотелиома брюшины, или первичными злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта или яичников с диссеминацией, ограниченной брюшной полостью [13]. В первом рандомизированном исследовании, в котором HIPEC сравнивали с другими стандартными лечебными стратегиями, было установлено, что циторедуктивная операция в сочетании с HIPEC и адъювантной химиотерапией увеличила выживаемость у 33 пациентов с перитонеальным карциноматозом при колоректальном раке по сравнению с 44 пациентами, получившими только системную химиотерапию [14]. Медиана выживаемости в группе HIPEC составила 22,3 мес.; в группе системной химиотерапии – 12,6 мес. ($p = 0,032$).

Обобщая имеющиеся литературные данные, можно заключить, что на сегодняшний день сочетание «циторедукция + HIPEC» улучшает выживаемость пациентов с мезотелиомой [15–19] и псевдомиксомой брюшины [16, 20–22]. Перитонеальные метастазы и канцероматоз гораздо чаще встречаются при раке желудка, толстой кишки, червеобразного отростка и яичников. Эффективность сочетания циторедукции и HIPEC продемонстрирована в проспективных, ретроспективных исследованиях и метаанализах, но на гораздо большей выборке пациентов.

Существуют также редкие первичные и вторичные опухоли, вовлекающие брюшину, при которых используют циторедукцию и HIPEC [23–26]. На основании последнего мультицентрового исследования

группы PSOGY (*Peritoneal Surface Oncology Group International*) сообщается о результатах циторедуктивных вмешательств и HIPEC у 850 пациентов с редкими злокачественными опухолями и редкими показаниями [27]. Среди наиболее распространенных были три показания: редкие первичные опухоли яичников, нейроэндокринные опухоли и саркомы. Среднее значение общей выживаемости (ОВ) составило 39,45 мес. (от 33,18 до 44,05 мес.), а годовая, 3- и 5-летняя ОВ – 77,8; 52,2 и 38,7% соответственно. Авторы отметили, что по сравнению с пациентами с саркомами лучшие результаты прослежены у больных с нейроэндокринными опухолями, муцинозными опухолями яичников, а также при низком *peritoneal cancer index*. На основании полученных данных сделано заключение о том, что необходимо стремиться к максимальной циторедукции и более низкому *Peritoneal Cancer Index* (PCI), а показания должны рассматриваться индивидуально. Среди редких показаний к циторедукции и HIPEC отметим диссеминированную солидную псевдопапиллярную опухоль поджелудочной железы, при которой эта операция выполнена и описана в 2012 году [28]. На сегодняшний день ограниченный опыт и разнородные критерии включения не позволяют сделать однозначного заключения о целесообразности циторедуктивных операций при опухоли Франца.

В США продолжаются исследования GASTRIPEC (NCT02158988) [29] и APEC (NCT02965248) [30], направленные на оценку результатов использования HIPEC в лечении пациентов с перитонеальным канцероматозом при раке желудка и толстой кишки соответственно. В будущем результаты этих исследований прояснят значение HIPEC, но необходимо учитывать, что они проводятся во взрослой популяции пациентов и их нельзя будет полностью экстраполировать на лечебную тактику у детей.

Различия в использовании HIPEC у взрослых пациентов и детей/подростков

При попытке экстраполировать имеющиеся сведения об использовании циторедуктивной хирургии и HIPEC у взрослых пациентов на детскую популяцию необходимо учитывать их ключевые различия.

1. Злокачественные опухоли, локализованные в брюшной полости, у детей встречаются реже, чем у взрослых пациентов. Несмотря на то что 30% злокачественных новообразований мягких тканей у детей имеют абдоминальную локализацию, точная частота перитонеального саркоматоза остается неизвестной [31–32].

2. Типы опухолей, встречающихся у детей, а также их биологические особенности и механизмы развития значительно отличаются от таковых у

взрослых больных [33]. В подавляющем большинстве случаев у детей встречаются эмбриональные опухоли (нейробластома, нефробластома, гепатобластома, мягкотканые саркомы), которые значительно реже сопровождаются перитонеальным канцероматозом. Клинических исследований, посвященных лечению этих злокачественных опухолей, недостаточно [34], в основном из-за редкой встречаемости эпителиальных опухолей у детей и невысокой частоты канцероматоза при опухолях, характерных для детского возраста.

Текущие протоколы циторедукции и HIPEC у детей часто подразумевают схемы, широко представленные в литературе, для лечения взрослых больных. Однако в связи с различиями в фармакокинетических и фармакодинамических факторах эффективность у взрослых пациентов не следует воспринимать как должную в педиатрической практике. S. Howell и соавт. использовали цисплатин при выполнении гипертермической химиоперфузии у троих пациентов – у одного ребенка в возрасте 8 мес. с рабдоидной опухолью почки и у двоих подростков (16 лет и 21 год) с рабдомиосаркомой. Эти пациенты умерли спустя 9 мес., 6 и 4 нед. соответственно [35]. Затем последовал длительный период, когда циторедукцию и HIPEC у детей и подростков не проводили. В 2007 году две отдельные исследовательские группы опубликовали статьи об этих операциях. A. Hayes-Jordan и соавт. [36] представили опыт лечения двух молодых пациентов с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью (ДМКО), а B. Reingruber и соавт. выполнили процедуру у пациента 12 лет, страдающего раком толстой кишки и канцероматозом брюшины [37]. Независимо друг от друга обе группы авторов пришли к выводу, что циторедуктивная операция и HIPEC – относительно безопасная хирургическая стратегия, требующая дальнейшего изучения. Это побудило других исследователей использовать процедуру HIPEC у детей и подростков.

Мировой опыт применения циторедукции и HIPEC у детей

В 2013 году A. Hayes-Jordan и соавт. из MD Anderson Cancer Center (MDACC) опубликовали результаты лечения 26 пациентов мужского пола с ДМКО брюшной полости [38]. Медиана возраста пациентов на момент проведения HIPEC составила 19 лет (от 6 до 53 лет), при этом 14 из 26 пациентов были младше 18 лет. Медиана периода наблюдения – 16,3 мес. (от 6 мес. до 6 лет).

Критериями отбора в группу пациентов, которым выполняли процедуру HIPEC, были частичный ответ на неоадьювантную полихимиотерапию (ПХТ) – сокращение размеров опухоли на 20% и более и

техническая возможность проведения полной циторедукции. HIPEC выполняли с цисплатином в дозе 100 мг/м² (максимальная доза – 130 мг) в течение 90 мин. Пациенты с экстраперитонеальными метастазами имели менее продолжительные безрецидивную выживаемость (БРВ) и ОВ ($p = 0,0158$; $p = 0,0393$ соответственно). Неполная циторедукция CC-2 была выполнена двум пациентам перед проведением HIPEC: в обоих случаях пациенты умерли в результате рецидива заболевания. Пациенты, которым выполняли полную (CC-0) или почти полную (CC-1) циторедукцию, имели значительно лучшие показатели ОВ по сравнению с пациентами с CC-2 (63,4 и 26,7 мес. соответственно).

В 2015 году эта же группа авторов представила опыт применения HIPEC в педиатрической популяции. В ретроспективный анализ включили 50 пациентов в возрасте от 3 лет до 21 года, в том числе 21 пациент – с ДМКО; 7 – с рабдомиосаркомой; 3 – с мезотелиомой брюшины; 2 – с липосаркомой; 2 – с карциномой толстой кишки; 2 – с нефробластомой; 3 – с опухолями яичников и 10 пациентов с другими карциномами [32]. В эту серию входит случай применения HIPEC у ребенка в самом раннем возрасте, описанный в литературе, – девочка, 3 года, с опухолью яичников.

Процедуру HIPEC выполняли и тем пациентам, у которых был констатирован частичный ответ на неоадъювантную ПХТ. У пациентов с CC-0 и CC-1 циторедукцией ОВ выше, чем при CC-2 (31,4 и 7,1 мес. соответственно); медиана PCI – 16. У пациентов с PCI < 16 медиана БРВ составила 34 мес., а у пациентов с PCI > 16 – 19,9 мес. ($p = 0,047$), однако ОВ не зависела от PCI ($p = 0,264$). Результаты этой работы демонстрируют, что объем циторедукции – основной фактор, определяющий исход, независимо от гистологического подтипа опухоли.

В 2016 году A. Hayes-Jordan и соавт. публикуют серию из 8 наблюдений детей раннего возраста со злокачественными опухолями яичников и диссеминацией по брюшине: три опухоли желточного мешка, одна опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, одна примитивная нейроэндокринная опухоль (ПНЕО), одна хорионкарцинома, одна ювенильная гранулезоклеточная опухоль и одна аденокарцинома [39]. Авторы подчеркивают, что в отличие от взрослых больных с опухолью яичников (карциномой), у пациентов детского возраста рецидивы этого заболевания и диссеминация опухоли по брюшине встречаются редко. Так, в опубликованной ранее серии наблюдений 67 пациентов с опухолями яичников в возрасте до 18 лет (с 1980 по 2003 год) только 8 больных имели метастазы по брюшине на момент постановки диагноза или при рецидиве [40].

Авторы из MDACC применяли HIPEC у всех пациентов после предшествующего лечения. После HIPEC 3 (37%) больных умерли в связи с рецидивом заболевания. У остальных 63% больных признаков рецидива заболевания не было в течение 2–6 лет после проведения HIPEC. У пациентов, которым HIPEC проводили в качестве 3–4-й линии лечения, исход не был благоприятным – эти пациенты умерли. Как и в предыдущих работах, выявлена связь между объемом циторедукции и выживаемостью: у 2/3 больных, которые умерли, была выполнена CC-1 циторедукция (остаточные очаги < 2 см), тогда как у пациентов с благоприятным исходом в 7/8 случаев выполнена полная циторедукция.

В 2011 году в MDACC было инициировано проспективное клиническое исследование, целью которого стало изучение влияния HIPEC с цисплатином на локальный контроль опухолей брюшной полости с диссеминацией по брюшине (NCT01277744). Авторы используют HIPEC с цисплатином в дозе 100 мг/м² и перфузией в течение 90 мин.

В 2018 году опубликованы промежуточные результаты II фазы этого исследования, в которое включены 14 пациентов с ДМКО и 5 пациентов с другими саркомами [41]. Медиана возраста больных составила 20,8 года; медиана PCI – 15 (наиболее высокий индекс – 37). В данной группе у 3 пациентов были метастазы в печень, резецированные одновременно с проведением CC-0 циторедукции. В этом исследовании пациенты с ДМКО имели лучшую выживаемость по сравнению с больными с другими опухолями (44,3 и 12,5 мес.; $p = 0,0013$). Авторы пришли к выводу, что проведение циторедуктивных операций и HIPEC с применением цисплатина эффективно у пациентов с ДМКО, при этом пациенты с метастазами в печень имеют худший прогноз.

В том же 2018 году V. Subbiah и соавт. представили собственный опыт комплексного лечения пациентов с ДМКО. С 1990 по 2016 год в MDACC получили лечение 187 пациентов в возрасте $22,6 \pm 10,6$ года (от 0,5 до 52,9 года) [42]. При статистическом анализе данных авторы выделили три фактора, определяющие прогноз заболевания:

- год, когда больной получил лечение, учитывая, что комбинацию ифосфамид/этопозид в дополнение к режиму VAC в основном начали применять с 2003 года;
- возможность достижения оптимального объема циторедукции (CC-0/CC-1);
- ответ опухоли на неоадъювантную ПХТ.

C. Honore и соавт. провели анализ влияния HIPEC на выживаемость пациентов с ДМКО [43]. За период с 1991 по 2015 год во Франции получили лечение 107 пациентов с ДМКО. Из анализа были исключены те пациенты, у которых диагноз не был

подтвержден генетически (наличие транслокации t(11:22)(p13;q12) не подтверждено); пациенты с экстраперитонеальными метастазами; больные, получавшие нестандартную терапию, и больные, которым выполнена циторедукция в объеме CC-2/CC-3. Таким образом, в ретроспективный анализ вошли 48 пациентов, включая пациентов с метастазами в лимфатические узлы, которые не рассматривали как отдаленные метастазы; медиана возраста – 22 года (от 3 до 57 лет). Всем пациентам выполнили циторедукцию CC0-1. Медиана PCI составила 9 (2–27, PCI известна для 31 (65%) больного); 11 (23%) пациентам выполнили интраперитонеальную химиотерапию (HIPEC – 9 случаев; EPIС – 2 случая). В группе пациентов, получивших HIPEC/EPIС, медиана PCI была выше (16 и 9 соответственно; $p = 0,05$). Не было получено статистической разницы в ОБ и БРВ между группами, получившими HIPEC/EPIС и только циторедуктивную операцию ($p = 0,085$ и $p = 0,087$ соответственно). У 6 (55%) пациентов, получивших HIPEC, развился локальный рецидив заболевания (медиана периода наблюдения – 11 мес.). В данной работе не продемонстрировано преимущества HIPEC в лечении ДМКО, что, возможно, связано с более высоким PCI в группе больных, получивших интраперитонеальную химиотерапию.

В 2014 году F. Bautista и соавт. опубликовали ретроспективный анализ применения HIPEC у 9 пациентов в возрасте до 18 лет [44]. В эту группу вошли пациенты с диагнозами: злокачественная опухоль яичников ($n = 3$), папиллярная мезотелиома ($n = 2$), фиброламмеллярный гепатоцеллюлярный рак (фГЦР) ($n = 2$), солидная псевдопапиллярная опухоль поджелудочной железы ($n = 1$), первичная аденокарцинома брюшины ($n = 1$). Только у одного пациента с папиллярной мезотелиомой HIPEC использовали

в первой линии терапии. Перед проведением HIPEC у 2 пациентов был достигнут частичный ответ на предоперационную терапию; у 5 – стабилизация заболевания и у 2 больных со злокачественными опухолями яичников – прогрессия заболевания.

За 60 мин до проведения циторедукции и HIPEC пациентам внутривенно вводили лейковорин (20 мг/м^2) и 5-фторурацил (400 мг/м^2). Процедуру HIPEC проводили открытым методом (по типу Колизея) [45]. У 7 пациентов использовали оксалиплатин (300 мг/м^2) и иринотекан (200 мг/м^2); в двух случаях – только оксалиплатин (460 мг/м^2). Перфузию осуществляли в течение 30 мин при температуре 43°C . Данная работа демонстрирует другой подход к интраперитонеальной химиоперфузии у детей, когда используют более высокие дозы препаратов (таблица 2) и меньшее время перфузии.

Медиана периода наблюдения составила 1,7 года (от 0,2 до 9,6 года). Три пациента (два – с папиллярной мезотелиомой и один – с солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы) живы без признаков рецидива болезни. Рецидив отмечен в 6 случаях: 5 пациентов умерли; одна больная (фГЦР) жива после проведения комплексного лечения в течение 4,9 года.

В 2017 году A. Scalabre и соавт. опубликовали серию наблюдений 22 пациентов в возрасте до 18 лет, получивших лечение с HIPEC во Франции с 2001 по 2015 год [46]. В это исследование включили 9 клинических случаев, опубликованных ранее F. Bautista и соавт. Среди 22 пациентов наблюдались больные с перитонеальной мезотелиомой ($n = 7$), ДМКО ($n = 7$), фГЦР ($n = 2$), саркомой Юинга ($n = 1$), солидной псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы ($n = 1$), мелкоклеточным раком яичников гиперкальциемического типа ($n = 1$),

Таблица 2

Препараты, используемые для HIPEC в педиатрической популяции

Table 2

Chemotherapy drugs for HIPEC in pediatric population

Препарат Drug	Доза, мг/м ² Dose, mg/m ²	Время перфузии, мин Perfusion time, min	Автор Authors	Год Year
Цисплатин Cisplatin	100	60	A. Hayes-Jordan	2015, 2018
	37,5–75,0	6	J. Gesche	2018
Оксалиплатин* Oxaliplatin*	460	30	F. Bautista	2014
Оксалиплатин + Иринотекан* Oxaliplatin + Irinotecan*	300 + 200	30	F. Bautista	2014
Доксорубицин** Doxorubicin**	15	60	J. Gesche	2018

Примечание: * в комбинации с лейковорином (20 мг/м^2) и 5-фторурацилом (400 мг/м^2), внутривенно, за 60 мин до HIPEC; ** в комбинации с цисплатином.
Notes: * in combination with Leucovorin (20 mg/m^2) and 5-fluorouracil (400 mg/m^2) iv 60 min. before HIPEC; ** in combination with Cisplatin.

герминогенно-клеточной опухолью яичников ($n = 1$), первичной серозной папиллярной карциномой брюшины ($n = 1$) и рабдомиосаркомой ($n = 1$); 13 (59%) пациентов получили адъювантную ПХТ и 4 (18%) – лучевую терапию на брюшную полость. Рецидивы развились у 16 (72%) больных; медиана времени до развития рецидива – 9,6 мес. (1,4–86,4 мес.); 9 (41%) пациентов умерли вследствие рецидива; медиана выживаемости – 5,3 мес. (0,1–36,1 мес.); 6 (27%) больных (4 – с мезотелиомой, один – с псевдопапиллярной опухолью поджелудочной железы и один – с ДМКО) живы без признаков рецидива заболевания; медиана наблюдения – 25,0 мес. (от 5,3 до 78,2 мес.). Медианы ОВ и БРВ составили 57,5 мес. (95% ДИ 38,59–76,32) и 30,9 мес. (95% ДИ 14,96–46,77) соответственно. При этом пациенты с мезотелиомой имели лучшую ОВ ($p = 0,015$) и БРВ ($p = 0,028$), чем больные с другими опухолями.

В данной серии наблюдений авторы отметили высокий уровень осложнений после HIPEC: у 14 (64%) больных наблюдались осложнения в течение 30 дней после операции; в 8 (36%) случаях развились осложнения 4-го класса по классификации NCI-CTCAE [47], потребовавшие экстренной релапаротомии (гемоперитонеум – 3; кишечные фистулы – 3; фистула мочевого пузыря – 1; желчный перитонит – 1). Большее количество осложнений авторы связывают с проведением оперативного вмешательства и HIPEC в разных центрах с использованием разных методик.

J. Gesche и соавт. представили результаты применения HIPEC у 6 пациентов с эмбриональной рабдомиосаркомой брюшной полости и забрюшинного пространства [48]. Все пациенты были младше 6 лет, имели стадию III или IV в соответствии с классификацией IRS. Неоадъювантную ПХТ проводили согласно протоколу CWS (4–6 курсов); у пациентов с IV IRS констатирована полная санация экстраперитонеальных метастазов перед проведением HIPEC. Одному из 6 пациентов HIPEC провели при рецидиве заболевания спустя 6 мес. после первичного лечения. Во всех случаях достигнута циторедукция CC-0; двум пациентам выполнена резекция мочевого пузыря; одному – гемиколэктомия. Авторы использовали редуцированные дозы цисплатина (37,5–75,0 мг/м²); у 4 пациентов – в комбинации с доксорубицином (15 мг/м²). У всех 6 пациентов не отмечены признаки рецидива заболевания после HIPEC; медиана наблюдения – 12 мес. (от 7 до 41 мес.).

Группа авторов из Италии опубликовала два первых случая применения HIPEC у детей с ангиосаркомой брюшной полости [49]. Период наблюдения составил 1 год. У одного пациента развился рецидив заболевания; второй больной жив без признаков

болезни. Авторы считают, что циторедуктивные операции и HIPEC надо рассматривать как метод терапии у пациентов с ангиосаркомой.

O. Zmora и соавт. провели ретроспективный анализ результатов применения HIPEC у 9 пациентов детского возраста в условиях одной клиники за период с 2012 по 2016 год [50]. Медиана возраста пациентов с такими заболеваниями, как рабдомиосаркома, мезотелиома брюшины, опухоль из клеток Сертоли–Лейдига, ДМКО, карцинома толстой кишки и нефробластома, составила 8 лет. Большинству пациентов процедура проведена с применением цисплатина. В одном случае авторы использовали раствор доксорубицина (20 мг/л перфузата). При раке толстой кишки использовали митомин С. У 5 пациентов развился рецидив заболевания; у 2 пациентов – интраабдоминальный рецидив.

В ретроспективном исследовании *M. Dhir* и соавт. сравнили послеоперационные осложнения и отдаленную выживаемость у пациентов молодого и более старшего возраста, перенесших циторедуктивную хирургию и HIPEC по поводу перитонеальных метастазов [51]. Авторы утверждают, что ввиду специфических особенностей первичных опухолей у детей и подростков результаты могут быть хуже по сравнению с таковыми у взрослых больных. Однако статистически достоверных различий в частоте развития послеоперационных осложнений и ОВ не обнаружено. Важно отметить, что в данном исследовании возраст молодых пациентов колебался от 17 до 40 лет.

Исследование токсичности в результате внутрибрюшинного введения цисплатина провела группа авторов во главе с *A. Hayes-Jordan* [52]. При анализе данных 23 детей и подростков послеоперационная смертность не отмечена, но у 26% пациентов наблюдали серьезные хирургические осложнения. Частота развития раневой инфекции была аналогична в исследовании среди взрослых, а у 7,4% пациентов регистрировали выраженную нефротоксичность. Известно, что основной побочный эффект цисплатина – ототоксичность. *A. Womack* не обнаружил случаев потери слуха у пациентов, перенесших процедуру HIPEC с использованием цисплатина [53].

Еще одно важное обстоятельство, требующее исследования, – сохранение репродуктивной функции у девочек. Однозначного ответа на вопрос, влияет ли HIPEC на функцию яичников, не было до 2011 года, когда *P. Ortega-Deballon* и соавт. доказали, что естественное зачатие, физиологически протекающая беременность и роды через естественные родовые пути возможны после перенесенной перитонэктомии и HIPEC [54]. Тем не менее возможность сохранения репродуктивной функции будет зависеть от гистологического типа первичной

опухоли и характера хирургического вмешательства по поводу первичного очага болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор включает 11 работ, опубликованных с 2014 по 2018 год, посвященных применению циторедукции и HIPEC у детей. Наибольший опыт накоплен группой исследователей из MDACC (США) и французской группой ученых. Активно накапливают опыт применения HIPEC исследователи из Германии (*University Children's Hospital*, Тюбинген). Отдельные серии наблюдений опубликованы специалистами из Италии и Израиля.

При анализе мировых данных, посвященных лечению перитонеального карциноматоза/саркоматоза, обращает на себя внимание отсутствие единого подхода к применению HIPEC у детей. Так, группа из Франции использует комбинированные схемы препаратов и более высокие дозы при меньшем времени химиоперфузии по сравнению с авторами из США и Германии. Большинство авторов использует цисплатин в дозе 100 мг/м² (перфузия в течение 60 мин) для проведения HIPEC [38, 39, 42, 43, 50]. Немецкие исследователи применяют доксорубин из расчета 15 мг/м² [48]. Группа французских авторов опубликовала опыт применения более высоких доз препаратов: оксалиплатин – 300 мг/м² (до 460 мг/м²) и иринотекан – 200 мг/м², что демонстрирует удовлетворительную переносимость интраперитонеальной химиоперфузии у детей даже при использовании высоких доз препаратов [44, 46]. Разнятся и методологические особенности проведения процедуры – время гипертермической химиоперфузии и температура используемого раствора.

Результаты, полученные во всех исследованиях, объединяют факторы, влияющие на эффективность HIPEC, выживаемость пациентов. К таковым можно отнести наличие экстраперитонеальных метастазов, уровень PCI и объем выполненной циторедукции [32, 38, 39]. Наибольший опыт накоплен при наблюдении пациентов с ДМКО, ГКО и рабдомиосаркомами; при других нозологиях опыт применения HIPEC резко ограничен [32, 39, 44, 46, 48]. Тем не менее доступные в мировой литературе данные, хотя и немногочисленны, демонстрируют многообещающие результаты и подтверждают необходимость дальнейшего изучения и внедрения циторедукции и HIPEC в лечение пациентов детского возраста.

В последующих работах будут описаны технические особенности перитонэктомии и гипертермической химиоперфузии, которые можно считать актуальными и для пациентов детского возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Akhaladze D.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Thomassen I., van Gestel Y.R., Lemmens V.E. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis Colon Rectum* 2013; 56 (12): 1373–80. DOI: [org/10.1097/DCR.0b013e3182a62d9d](https://doi.org/10.1097/DCR.0b013e3182a62d9d)
- Meigs J.V. Tumors of the female pelvic organs. New York: Macmillan; 1934.
- Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29–42.
- Gilly F.N., Beaujard A., Glehen O., Caillet J.L., Francois Y., Sadeghi-Looyeh B., et al. Peritonectomy combined with intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: phase I–II study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2317–21.
- Glehen O., Cotte E., Kusamura S., Deraco M., Baratti D., Passot G., et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008; 98: 242–6. DOI: [10.1002/jso.21061](https://doi.org/10.1002/jso.21061)
- Elias D., Antoun S., Goharin A., Otman A.E., Puizillout J.M., Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000; 1: 431–9.
- Ceelen W., Flessner M. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2009; 2010 (7): 108–15. DOI: [org/10.1038/nrclinonc.2009.217](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2009.217)
- Brucher B.L., Piso P., Verwaal V., Esquivel J., Derraco M., Yonemura Y. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC—overview and basics. *Cancer Investig* 2012; 30: 209–24. DOI: [10.3109/07357907.2012.654871](https://doi.org/10.3109/07357907.2012.654871)
- Hildebrandt B., Wust P., Ahlers O., Sreenivasa G., Kerner T., Felix R., et al. The cellular and molecular basis of

- hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43: 33–56.
10. Coccolini F., Gheza F., Lotti M., Virzi S., Iusco D., Ghermandi C., et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (41): 6979–94. DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.6979
 11. Glehen O., Mithieux F., Osinsky D., Beaudard A.C., Freyer G., Guertsch P., et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemotherapy in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: A phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 799–806. DOI: 10.1200/JCO.2003.06.139
 12. Lambert L.A. Looking up: Recent advances in understanding and treating peritoneal carcinomatosis. *CA Cancer J Clin* 2015 Jul-Aug; 65 (4): 284–98. DOI: 10.3322/caac.21277
 13. De Bree E., Romanos J., Michalakis J. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Research* 2003; 23 (3): 3019–27.
 14. Verwaal V.J., Van Ruth S., De Bree E., van Sloothen G.W., van Tinteren H., Boot H., et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737–43. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.187
 15. Yan T.D., Welch L., Black D., Sugarbaker P.H. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007; 18 (5): 827–34. DOI: 10.1093/annonc/mdl428
 16. Glehen O., Passot G., Cotte E., Bakrin N. Peritoneal surface diseases. *Hepato-Gastro and Oncologie Digestive* 2014; 21 (8): 630–41. DOI: 10.1684/hpg.2014.1062
 17. Sommariva A., Pilati P., Rossi C.R. Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra- peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2012; 38 (4): 258–68. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.07.001
 18. Yan T.D., Deraco M., Baratti D., Kusamura S., Elias D., Glehen O., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi- institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6237–42. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9640
 19. Helm J.H., Miura J.T., Glenn J.A., Marcus R.K., Larrieux G., Jayakrishnan T.T., et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *Annals of Surgical Oncology* 2015; 22 (5): 1686–93. DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x
 20. Sommariva A., Pilati P., Rossi C.R. Cyto-reductive Surgery combined with Hyperthermic Intra- peritoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies: current treatment and results. *Cancer Treat Rev* 2012; 38 (4): 258–68. DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.07.001
 21. McBride K., McFadden D., Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Surgical Research* 2013; 183 (1): 246–52. DOI: 10.1016/j.jss.2012.12.040
 22. Chua T.C., Moran B.J., Sugarbaker P.H., Levine E.A., Glehen O., Gilly F.N., et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30 (20): 2449–56. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7166
 23. Bryan M.L., Fitzgerald N.C., Levine E.A., Shen P., Stewart J.H., Votanopoulos K.I. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sarcomatosis from gastrointestinal stromal tumor. *Am Surg* 2014; 80 (9): 890–5.
 24. Al-Badawi I.A., Abu-Zaid A., Azzam A., Al-Omar O., AlHusaini H., Amin T. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for management of recurrent/relapsed ovarian granulosa cell tumor: a single-center experience. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40 (9): 2066–75. DOI: 10.1111/jog.12460
 25. Salti G., Ailabouni L., Undevia S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal sarcomatosis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (5): 1410–5. DOI: 10.1245/s10434-012-2240-7
 26. Van Oudheusden T.R., Lemmens V.E., Braam H.J. Peritoneal metastases from small bowel cancer: results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in The Netherlands. *Surgery* 2015; 157 (6): 1023–7. DOI: 10.1016/j.surg.2015.01.021
 27. Goéré D., Passot G., Gelli M., Levine E.A., Bartlett D.L., Sugarbaker P.H., et al. On behalf the PSOGI; BIG-RENAPE Working Groups. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis. *Int J Hyperthermia* 2017; 8: 1–35. DOI: 10.1080/02656736.2017.1301576
 28. Honore C., Goere D., Dartgues P., Burtin P., Dumont F., Elias D. Peritoneal Carcinomatosis from Solid Pseudopapillary Neoplasm (Frantz's Tumour) of the Pancreas Treated with HIPEC. *Anticancer Research* 2012; 32 (3): 1069–7.
 29. Cytoreductive Surgery (CRS) With/Without HIPEC in Gastric Cancer With Peritoneal Carcinomatosis (GASTRIPEC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02158988>
 30. Adjuvant Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Versus no HIPEC in Locally Advanced Colorectal Cancer (APEC Study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02965248>
 31. Huh W.W., Fitzgerald N.E., Mahajan A., Hayes-Jordan A. Peritoneal sarcomatosis in pediatric malignancies. *Pediatric Blood Cancer* 2013; 60 (1): 12–7. DOI: 10.1002/pbc.24293
 32. Hayes-Jordan A., Green H., Lin H., Owusu-Agyemang P., Mejia R., Okhuyesen-Cawley R., et al. Cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for children, adolescents, and young adults: the first 50 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (5): 1726–32. DOI: 10.1245/s10434-014-4289-y
 33. Smith A.W., Seibel N.L., Lewis D.R.,

- Albritton K.H., Blair D.F., Blanke C.D., et al. Next steps for adolescent and young adult oncology workshop: An update on progress and recommendations for the future. *Cancer* 2016; 122 (7): 988–99. DOI: 10.1002/cncr.29870
34. Barr R.D., Ferrari A., Ries L., Whelan J., Bleyer W.A. Cancer in adolescents and young adults: A narrative review of the current status and a view of the future. *JAMA Pediatrics* 2016; 170 (5): 495–501. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4689
 35. Howell S.B., Pfeifle C.E., Olshen R.A. Intraperitoneal chemotherapy with melphalan. *Ann Intern Med* 1984; 101 (1): 14–8.
 36. Hayes-Jordan A., Anderson P., Curley S., Herzog C., Lally K.P., Green H.L., et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42 (8). DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.05.047
 37. Reingruber B., Boettcher M.I., Klein P., Hohenberger W., Peltz J.O.W. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children. *Journal of Pediatric Surgery* 2007; 42 (9). DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.06.009
 38. Hayes-Jordan A., Green H.L., Lin H., Owusu-Agyemang P., Fitzgerald N., Arunkumar R., et al. Complete Cytoreduction and HIPEC Improves Survival in Desmoplastic Small Round Cell Tumor. *Annals of Surgical Oncology* 2014; 21 (1): 220–4. DOI: 10.1245/s10434-013-3269-y
 39. Hayes-Jordan A., Lopez C., Green H.L. Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Pediatric Ovarian Tumors: A Novel Treatment Approach *Pediatr Surg Int.* 2016 January ; 32(1): 71–73. DOI: 10.1007/s00383-015-3814-9
 40. Schultz K.A.P., Sencer S.F., Messinger Y., Neglia J.P., Steiner M.E. Pediatric ovarian tumors: A review of 67 cases. *Pediatric Blood & Cancer* 2005; 44 (2): 167–73. DOI: 10.1002/pbc.20233
 41. Hayes-Jordan A.A., Coakley B.A., Green H.L., Xiao L., Fournier K.F., Herzog C.E. et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Results of a Phase 2 Trial. *Annals of Surgical Oncology* 2018; 25 (4): 872–7. DOI: 10.1245/s10434-018-6333-9
 42. Subbiah V., Lamhamedi-Cherradi S.-E., Cuglievan, B., Menegaz B.A., Camacho P., Huh W., et al. Multimodality Treatment of Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Chemotherapy and Complete Cytoreductive Surgery Improve Patient Survival. *Clinical Cancer Research* 2018. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-18-0202
 43. Honoré C., Atallah V., Mir O., Orbach D., Ferron G., LePéchoux C., et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS ONE* 2017; 12 (2): e0171639. DOI: 10.1371/journal.pone.0171639
 44. Bautista F., Elias D., Pasqualini C. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis in pediatric solid malignancies: a single institution experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49 (8): 1276–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.01.054.
 45. Rodríguez Silva C., Moreno Ruiz F.J., Bellido Estévez I., Carrasco Campos J., Titos García A., Ruiz López M., et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017; 15 (1): 51.2017 Feb 21. DOI: 10.1186/s12957-017-1119-2
 46. Scalabre A., Philippe-Chomette P., Passot G., Orbach D., Elias D., Corradini N., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perfusion with chemotherapy in children with peritoneal tumor spread: A French nationwide study over 14 years. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; 65 (4): e26934. DOI: 10.1002/pbc.26934
 47. Dueck A.C., Mendoza T.R., Mitchell S.A., Reeve B.B., Castro K.M., Rogak L.J., et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol* 2015; 1 (8): 1051–9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.2639
 48. Gesche J., Beckert S., Neunhoeffler F., Kachanov D., Königsrainer A., Seitz G., et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A safe treatment option for intraperitoneal rhabdomyosarcoma in children below 5 years of age. *Pediatric Blood & Cancer* 2018; e27517. DOI: 10.1002/pbc.27517
 49. Winer L., Macedo F.I., Alfawaz A., Sommariva A., Cecchetto G., Podda A., et al. Novel Therapy for Pediatric Angiosarcoma With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy *J Pediatr Hematol Oncol* 2018 Nov; 40 (8): e505–e510. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001231
 50. Zmora O., Hayes-Jordan A., Nissan A., Kventsel I., Newmann Y., Itskovsky K., et al. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for disseminated intra-abdominal malignancies in children – a single-institution experience. *Journal of Pediatric Surgery* 2018; 53 (7): 1381–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2017.09.014
 51. Dhir M., Ramalingam L., Shuai Y., Pakrafter S., Jones H.L., Hogg M.E. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion in Adolescent and Young Adults with Peritoneal Metastases. *Ann of Surgical Oncology* 2016; 1–9. DOI: 10.1245/s10434-016-5689-y
 52. Hayes-Jordan A., Green H., Ludwig J., Anderson P. Toxicity of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in pediatric patients with sarcomatosis/carcinomatosis: early experience and phase 1 results. *Pediatric Blood Cancer* 2012; 59 (2): 395–7. DOI: 10.1002/pbc.24160
 53. Womack A.M., Hayes-Jordan A., Pratihari R., Barringer D.A., Hall J.H.Jr., Gidley P.W., et al. Evaluation of ototoxicity in patients treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with cisplatin and sodium thiosulfate. *Ear Hear* 2014; 35 (6): e243–7. DOI: 10.1097/AUD.000000000000070
 54. Ortega-Deballon P., Glehen O., Levine E., Piso P., Sugarbaker P.H., Hayes-Jordan A., et al. Childbearing after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: results from an international survey. *Ann Surg Oncol* 2011; 18 (8): 2297–301. DOI: 10.1245/s10434-011-1595-5

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

Метастатическое поражение легких при остеосаркоме

И.В. Жилкин, Д.Г. Ахаладзе, Д.В. Литвинов, Н.Г. Ускова,
М.В. Тихонова, Н.С. Грачев, А.И. Карачунский

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Остеосаркома относится к наиболее часто встречающимся злокачественным опухолям костей у детей и подростков. До начала применения полихимиотерапии смертность при метастатической болезни при остеосаркоме составляла более 90%. Несмотря на постоянное развитие протоколов терапии и наблюдения, в процессе лечения у 30–40% пациентов заболевание носит рецидивирующий характер, при этом более чем у 80% из них выявляют метастазы в легких. В данном обзоре рассмотрены проблемы диагностики метастатического поражения легких и современные подходы к методам обнаружения и маркировки метастатических очагов легких малых размеров. Дополнительная опция в лечении метастазов легких, недоступных для выявления и хирургической резекции, – интраоперационная изолированная химиоперфузия легкого. Рассмотрены также хирургические подходы к изолированной перфузии легких.

Ключевые слова: остеосаркома, диагностика легочных метастазов, химиоперфузия легких

Жилкин И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 127–135.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 23.09.2019

Принята к печати 28.10.2019

Контактная информация:

Жилкин Илья Владимирович,
врач-педиатр, НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России.

Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: izhilkin@gmail.com

Osteosarcoma with lung metastases

I.V. Zhilkin, D.G. Akhaladze, D.V. Litvinov, N.G. Uskova, M.V. Tihonova, N.S. Grachev, A.I. Karachunskiy

Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

Osteosarcoma is the bone tumor that most commonly affects children and adolescents. Before the introduction of polychemotherapy > 90% of patients with osteosarcoma died from pulmonary metastases. Despite development of new protocols of therapy in 30–40% of patients the disease is recurrent, more than 80% of them detected pulmonary metastasis. In this review we discussed the problems of detection of metastatic lung lesions and current approaches of methods of detection and marking of small sized metastatic lung lesions. An additional option in the treatment of lung metastases is intraoperative isolated lung perfusion, surgical approaches of which were also discussed.

Key words: osteosarcoma, diagnosis of pulmonary metastases, isolated lung perfusion

Zhilkin I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 127–135.
DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-127-135

© 2019 by NMRC PHOI

Received 23.09.2019

Accepted 28.10.2019

Correspondence:

Ilya V. Zhilkin, MD, pediatrician of
Dmitriy Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology
Ministry of Healthcare of Russian
Federation.

Address: Russia 117997, Moscow,
Samory Mashela st., 1
E-mail: izhilkin@gmail.com

Остеосаркома относится к наиболее часто встречающимся злокачественным опухолям костей у детей и подростков [1] и считается пятым по распространенности злокачественным заболеванием в возрасте от 15 до 19 лет [2, 3].

До начала применения химиотерапии, несмотря на радикальную оперативную резекцию первичной опухоли, метастатическая болезнь при остеосаркоме развивалась у 80–90% пациентов. Благодаря использованию адъювантной и неоадъювантной химиотерапии эффективность лечения остеосаркомы без наличия метастазов выросла до 60–70% [4].

По данным ряда авторов, на момент выявления остеосаркомы 15–20% пациентов уже имеют метастазы [5, 6], у 75% из них обнаруживают метастазы в легких [7, 8]. В исследовании EURAMOS 1 поражение легких было обнаружено у 12 и 9% пациентов из группы MAP (цисплатин, доксорубин, метотрексат) и MAPIE (цисплатин, доксорубин, метотре-

ксат, ифосфамид, этопозид) соответственно [9]. Несмотря на постоянное развитие протоколов терапии и наблюдения, у 30–40% пациентов в процессе лечения заболевание носит рецидивирующий характер, при этом более чем у 80% из них выявляют метастазы в легких [10, 11]. В рандомизированном исследовании H. Gelderblom при рецидиве заболевания метастазы в легких обнаружили у 54% пациентов [12]. Отдаленные показатели выживаемости после рецидива не превышают 20% [4, 10, 11].

Показатели долгосрочной выживаемости пациентов с легочными метастазами остеосаркомы, перенесших стандартную химиотерапию и хирургическое лечение, находятся в пределах от 10 до 50% [11, 13–16]. Лучшие результаты выживаемости при метастатическом заболевании наблюдались при использовании комбинированного лечения, включающего оперативное удаление основного очага и метастазов, химиотерапию и в некоторых случаях лучевую терапию [11, 17–19].

Подходы к оценке риска развития рецидива и выбору методов лечения

На сегодняшний день одна из главных задач состоит в улучшении результатов лечения при рецидивирующем течении заболевания и наличии метастазов. Хотя долгосрочный прогноз для пациентов с рецидивирующей остеосаркомой остается неудовлетворительным, был достигнут определенный прогресс в выявлении факторов риска, которые могут быть использованы для стратификации пациентов и адаптации терапии.

Наличие одиночных легочных метастазов у пациентов с первичным легочным рецидивом остеосаркомы ассоциировано с более высоким показателем выживаемости [20]. К плохим прогностическим факторам, по результатам исследования *B. Kempf-Bielack*, были отнесены: двустороннее поражение легких и наличие поражения плевры [10]. Существенный прогностический фактор – локализация метастазов: у пациентов с метастатическим поражением легких долгосрочная выживаемость без рецидивов составляет 20–30% [13, 17].

Позитивными прогностическими факторами при рецидивирующей остеосаркоме являются более поздний повторный рецидив и единичное поражение. В исследовании *N. Daw* наблюдалась тенденция к корреляции наличия метастаза в легких размером до 1,5 см с длительностью безрецидивного периода. Сроки возникновения первого рецидива не оказывали влияния на показатель выживаемости, но имелась корреляция с длительностью безрецидивного течения заболевания после оперативного удаления метастаза. Общий уровень 10-летней выживаемости и безрецидивного течения составил 53 и 33% соответственно. В этом исследовании при первом рецидиве и одном легочном метастазе также не обнаружено зависимости результатов лечения от проведения химиотерапии [21].

По данным ряда исследований, хирургическое лечение с удалением всех легочных метастазов – существенный фактор улучшения выживаемости у пациентов с метастазирующей остеосаркомой [7, 13, 17, 22–27]. Рандомизированное исследование *H. Gelderblom*, включившее 1067 пациентов с остеосаркомой, подтвердило необходимость удаления максимально возможного количества метастазов легких. Пациенты, подвергшиеся недостаточно радикальной резекции поражения, в большинстве случаев имеют крайне плохой прогноз, тогда как при полном удалении метастазов 5-летняя выживаемость составляет более 30%. Повторные торакотомии для удаления множественных рецидивов у операбельных пациентов часто оправданы и могут улучшить прогноз [10]. Стандартным лечением во всех случаях, когда это возможно, считается

хирургическая резекция легочных метастазов [28–30].

При хирургическом удалении легочных метастазов предпочтительна торакотомия с клиновидной резекцией. Срединная стернотомия не позволяет в полном объеме выявить метастазы из-за ограничения доступа к задним отделам легких. По данным *I. Fernandez-Pineda*, минимально инвазивный подход к удалению метастазов легких с помощью торакоскопии может быть применен у пациентов с одним метастазом, по данным компьютерной томографии (КТ), в связи с тем, что дополнительные метастазы в противоположном легком в такой ситуации обнаруживают редко [31].

В настоящее время действуют утвержденные протоколы терапии первой линии, но не существует стандартов терапии второй линии для пациентов с рецидивом остеосаркомы, в первую очередь, это связано с отрицательными результатами новых подходов лечения [4, 13, 17, 32, 33].

Широко обсуждается возможность применения химиотерапии у пациентов с изолированным легочным метастазом остеосаркомы. В исследовании *D.S. Hawkins* после оперативного удаления метастазов выживаемость была выше без применения химиотерапии (47 и 13%) [20]. Исключительно хирургический подход в лечении метастазов аргументируется предотвращением потенциальных токсичных эффектов химиотерапии. Более высокий уровень выживаемости пациентов, получающих только хирургическое лечение, вероятно, может быть связан с использованием химиотерапии у пациентов с не полностью резецированными метастазами. Так, в исследовании *S. Ferrari* у пациентов с неполной резекцией метастазов было продемонстрировано положительное влияние химиотерапии второй линии на выживаемость после рецидива по сравнению с группой пациентов после радикальной хирургической операции в сочетании с химиотерапией первой линии. Выживаемость была выше у пациентов после хирургического лечения с 1–2 метастазами в легких и безрецидивным течением более 2 лет [34]. По результатам исследования COSS (*Cooperative Osteosarcoma Study Group*), использование второй линии химиотерапии было ассоциировано с более высоким уровнем общей выживаемости пациентов с рецидивом остеосаркомы, кроме группы с вторичной полной ремиссией (в этой группе вторая линия химиотерапии приводила к увеличению длительности безрецидивного периода, но не снижала общую выживаемость) [10]. В наблюдениях *B.D. Crompton* не было получено данных о повышении выживаемости при использовании химиотерапии при сравнении с группой пациентов, которым была проведена только хирургическая

резекция метастазов [35]. Применение химиотерапии в группе 110 пациентов с остеосаркомой при первом рецидиве не было связано с изменением выживаемости после рецидива [36]. Схожие результаты получены в группе пациентов с рецидивом, возникшим в сроки более года с момента постановки диагноза [21]. Для подавления предполагаемых остаточных злокачественных клеток после хирургического лечения некоторые исследователи предлагают использование стандартной, высокодозной химиотерапии, а также лучевой терапии [37].

Таким образом, эффективность использования тех или иных подходов к лечению пациентов с легочными метастазами остеосаркомы остается неопределенной, но большинство исследователей рекомендует максимально возможную резекцию легочных поражений.

Диагностика легочных метастазов остеосаркомы

Одна из основных проблем на сегодняшний день – отсутствие точных методов определения наличия метастазов остеосаркомы в легких, позволяющих дифференцировать метастазы с полным ответом на химиотерапию от остаточной жизнеспособной опухоли [38]. В исследовании EURAMOS 1 применяются следующие критерии подтверждения возможного метастатического поражения: наличие как минимум трех очагов поражения размером более 5 мм или одного очага более 1 см [9].

Применение позитронно-эмиссионной томографии помогает в диагностике, но точность этого метода при остеосаркоме ограничена [39, 40] – узлы менее 11 мм в диаметре могут не определяться [41]. Позитронно-эмиссионная томография с использованием F-18-фтордиоксиглюкозы (ФДГ-ПЭТ) может быть использована для диагностики первичного очага и метастазов остеосаркомы. По данным систематического обзора восьми исследований подтверждено, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ-диагностики легочных метастазов остеосаркомы составляет 98% (95% ДИ 95–99); ПЭТ – 88% (95% ДИ 77–95) [42].

Превосходство спиральной КТ в обнаружении легочных метастазов остеосаркомы подтверждено при сравнении с ФДГ-ПЭТ, поэтому ее редко используют для исключения легочных метастазов. Однако, поскольку специфичность ФДГ-ПЭТ высока, положительный результат при этом исследовании может быть трактован в качестве подтверждения наличия метастаза [40].

Компьютерную томографию считают «золотым стандартом» в диагностике легочных метастазов, но КТ необходима и для оценки реакции метастазов на

проводимую терапию. Лучше всего КТ подходит для оценки состояния грудной клетки при метастатических заболеваниях – это важно для планирования оперативного вмешательства [43, 44]. При КТ количество метастазов в легких можно недооценить или преувеличить, поэтому для подтверждения метастатического поражения в некоторых случаях требуется гистологическое исследование [10]. Согласно рекомендациям Комитета по опухолям костей детской онкологической группы, для выявления метастазов остеосаркомы в легких до оперативного лечения рекомендовано проведение КТ грудной клетки; во время химиотерапии (после четырех циклов) также проводится КТ-исследование грудной клетки; при подозрении на наличие метастазов в легких дополнительно рекомендовано использование однофотонной эмиссионной КТ для создания 3D-изображения и ФДГ-ПЭТ; в отдаленные сроки после химиотерапии рекомендовано проводить КТ грудной клетки каждые 3 мес. в течение двух лет, далее каждые 6 мес. в течение одного года, а затем ежегодно [45].

Пальпация во время открытой торакотомии – финальный метод выявления метастазов, который позволяет сократить количество пропущенных очагов в легких [46]. Из-за невозможности выполнения пальпации проведение процедур минимального доступа и торакоскопической метастазэктомии при резекции легочных метастазов не может быть рекомендованным способом оперативного лечения [47, 48]. Количество интраоперационно выявленных поражений часто намного превышает их количество, определенное по данным КТ до операции; расхождение часто достигает до 30–40%, и риск недооценки возрастает с увеличением количества метастазов [46, 49].

По результатам исследования *M. Kayton*, очаги, описанные по данным КТ как потенциальные метастазы, достаточно часто имеют доброкачественный характер. Так, по данным гистологического заключения, метастазы остеосаркомы были подтверждены в 63,5% случаев, в остальных очагах обнаружены различные ткани: фиброз – 16,1%; внутрилегочный лимфатический узел – 5,8%; нормальная ткань легкого – 4,9%; кровоизлияние – 3,3%; доброкачественная кальцификация – 2,1%; пневмония или абсцесс – 1,8%; гранулема – 0,9% случая [46]. Кальцификация очага может быть признаком доброкачественного заболевания, встречается также при метастазах остеосаркомы [50].

Основная проблема, связанная с выявлением метастазов остеосаркомы в легких, – обнаружение очагов во время оперативного вмешательства. До настоящего времени были предложены и использовались различные методики маркировки и обнаружения метастатических очагов легких малых размеров, среди них:

- методика с использованием *hook-wire system*: чрескожное введение в зону метастаза рентгеноконтрастного материала под контролем КТ и последующее проведение торакоскопического удаления очагов [51–53];
- эндоскопическое ультразвуковое исследование [54, 55];
- маркировка метастаза барием в процессе бронхоскопии [56, 57];
- чрескожное введение красителей в зону метастаза [58, 59], в том числе окрашенного коллагена [60];
- введение в область метастаза масляного рентгеноконтрастного препарата липиодола [61–63], агара [64], бария [65];
- использование стальных спиралей, вводимых в ткань легкого в области метастаза под контролем КТ [66].

К сожалению, все описанные способы маркировки метастазов легких имеют свои ограничения, связанные с неточностью и частыми осложнениями. Так, *hook-wire* методика была запрещена из-за частого развития воздушной эмболии [67–70]; проведение УЗИ требует полного коллабирования легкого, в связи с чем затруднено обнаружение до 40% очагов [55]; окрашивание надо проводить не позднее чем за 3 часа до торакоскопии, но часто оно не дает точных границ очага из-за быстрой диффузии красителя; бронхоскопия с маркировкой барием занимает от 15 до 60 мин для каждого очага; вводимый барий вызывает воспалительные изменения в ткани легкого и затрудняет последующую гистологическую диагностику [57]. Применение маркировки липиодолом с последующей торакоскопической резекцией под контролем флуороскопии также имеет ограничения, связанные с небольшой глубиной введения (до 30 мм) и высокой частотой развития осложнений [63].

Одним из дополнительных инструментов оптимизации процесса поиска метастаза во время операции стали спирали, вводимые в ткань легкого под наведением КТ для окружения очага и последующей резекции. Следует отметить, что целью данного исследования было уменьшение количества торакотомий после неинформативной торакоскопии, но добиться этого удалось лишь в 5 из 15 случаев [66].

Химиоперфузия легких

Дополнительной опцией в лечении метастазов легких, недоступных для выявления и хирургической резекции, является проведение интраоперационной изолированной химиоперфузии легкого и/или плевры.

Изначально идею применения химиоперфузии легких предложил *O. Creech* в 1958 году для

целевой доставки химиопрепарата – это была попытка локального воздействия на неоперабельные метастазы с целью последующего их удаления [71]. Сегодня главная цель химиоперфузии легких – достижение максимально возможного контроля микрометастазов и улучшение показателя выживаемости пациентов с метастатическим поражением легких [72].

Выключение легкого из кровообращения с перфузией противоопухолевых препаратов может демонстрировать хорошие клинические результаты благодаря целевой доставке высоких доз химиопрепаратов в ткань легкого, исключая системное токсическое воздействие [73, 74]. В исследовании *Е.В. Левченко* 3-летняя общая выживаемость пациентов с легочными метастазами злокачественных заболеваний костей (67% – с остеогенной саркомой), которым проводили химиоперфузию легких, составляет $64,4 \pm 9,1\%$ [75, 76]. Изолированную химиоперфузию легких проводили после интраоперационного морфологического подтверждения метастатического поражения легких и только в случае отсутствия метастазов вне легких. Прогрессирование основного заболевания – противопоказание к изолированной химиоперфузии легких. При химиоперфузии используется мелфалан и цисплатин в дозировке, рассчитанной по КТ-волюметрии легкого с учетом планируемого объема резекции (мелфалан – $0,019 \text{ мг/см}^3$ и цисплатин – $0,081 \text{ мг/см}^3$ легкого) [77]. Максимальная дозировка мелфалана для проведения химиоперфузии легких была оценена в клиническом исследовании первой фазы у взрослых пациентов с метастатическими поражениями в легких: для перфузии при температуре раствора 37°C она составила 45 мг [78, 79]. При оценке в отдаленном периоде общая 5-летняя выживаемость – 54,8% [80].

Единственное мультицентровое исследование второй фазы применения мелфалана для изолированной химиоперфузии легких продемонстрировало хорошую эффективность и безопасность: после 62 процедур у 50 пациентов интраоперационная смертность составила 0%, а общая выживаемость в течение 3 лет – 57% (при колоректальном раке – 62%, при саркоме – 48%). Рецидив метастазов в легком после химиоперфузии наблюдался в 23% случаев. Выживаемость статистически значимо отличалась у пациентов с 1–2 метастазами в одном легком и группы больных с большим количеством метастазов (коэффициент риска – 4,85). В данном исследовании проводили перфузию 45 мг мелфалана в течение 30 мин с последующими 5-минутным промыванием легкого и резецированием метастазов. При двустороннем поражении, выявленном у 12 пациентов, процедуру на втором легком повторяли через 4–6 недель [81].

Наиболее частым осложнением в исследовании *Е.В. Левченко* было развитие постперфузионного интерстициального отека легких – 8 (17,7%) случаев; у 6 пациентов из группы химиоперфузии цисплатином в раннем послеоперационном периоде развилась пневмония. Использование высоких доз цитостатиков при химиоперфузии легкого не оказывало системного воздействия благодаря изолированному кругу перфузии и «отмыванию» перфузированного легкого расчетным количеством физиологического раствора [75].

В большинстве описанных методик изолированной химиоперфузии легких для введения химиопрепарата используется антеградный кровоток: направление циркуляции перфузата следует из легочной артерии в легочные вены. Некоторые исследователи предполагают, что имеет смысл дополнительное использование ретроградного направления циркуляции перфузата для включения в процесс доставки химиопрепарата анастомозов между легочными и бронхиальными венами [82, 83].

Стандартная методика предполагает использование двухпросветной эндотрахеальной трубки; производится переднебоковая или заднебоковая торакотомия с последующей перикардиотомией и визуализацией заднего средостения с временным пережатием системно-легочных коллатералей [78, 84–87]. Для перекрытия кровотока по бронхиальным артериям можно использовать окклюдер, который накладывают вокруг главного бронха [78, 87]. Проводится системная гепаринизация. На легочную артерию и вены накладываются сосудистые зажимы; после наложения кисетных швов в основную легочную артерию или ее ветвь вводят артериальную канюлю, а в верхнюю или нижнюю легочную вену помещается венозная канюля с подключением к экстракорпоральному контуру [78, 84–87]. Используется центрифужный или роликовый насос в сочетании с мембранным оксигенатором и теплообменником. Применяют однократный проход перфузионного раствора или рециркулирующий контур [88]. После проведения целевой экспозиции химиопрепарата контур перфузии промывают нормотермическим физиологическим раствором, удаляют канюли, вводят протамина сульфат [78, 84–87].

Менее распространена экспериментальная методика, направленная на увеличение локальной концентрации препарата, которая заключается в селективной перфузии легочной артерии с использованием баллонного катетера, введенного чрескожно в левую внутреннюю яремную вену, с последующим позиционированием катетера в левой легочной артерии при торакотомии и пальпаторном контроле. Различная степень заполнения баллона воздухом позволяет регулировать степень

ограничения кровотока, изменяя время экспозиции и концентрацию цитостатиков [89, 90].

Предложена также экспериментальная методика внутрисосудистого введения баллона для перекрытия кровотока по легочной артерии с последующей химиоперфузией. В этом случае катетер с баллоном вводят чрескожно в правую бедренную вену; при достижении легочной артерии под контролем ангиографии баллон заполняется воздухом до полного перекрытия кровоснабжения [78, 91]. Методику видео-ассистированной торакоскопической изолированной химиоперфузии легких с введением перфузата через катетер прорабатывал *М. Jinbo* на экспериментальных моделях [92].

В нескольких исследованиях продемонстрированы возможные преимущества использования гипертермической химиоперфузии при сравнении с нормотермической, что связано с большей эффективностью химиопрепаратов при более высоких температурах [83, 84, 93, 94].

Помимо вышеуказанных методик, разрабатываются подходы к проведению химиоэмболизации у пациентов с нерезецируемыми метастазами в легких. В небольшом количестве исследований эмболизацию микросферами с митомицином С проводили с использованием катетера, введенного в легочную артерию через бедренную вену [95, 96]. Эта методика требует дальнейших исследований максимальной допустимой дозировки, эффективности и безопасности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные методы выявления и маркирования легочных метастазов остеогенной саркомы не демонстрируют удовлетворительных результатов. «Золотой стандарт» обнаружения метастазов – проведение КТ; дополнительную информацию в некоторых случаях дает ФДГ–ПЭТ. Учитывая имеющиеся ограничения современных методов диагностики, только пальпаторное выявление метастазов в ткани легкого в процессе оперативного вмешательства с последующим морфологическим исследованием полученного материала может дать наиболее точный ответ о количестве метастазов.

Вопрос разработки эффективных методик маркирования выявленных предполагаемых метастазов остается не менее важным из-за существенных ограничений возможности интраоперационного поиска очагов поражения малого размера.

Химиоперфузию легких можно использовать с хорошими клиническими результатами при выявлении легочных метастазов остеогенной саркомы. Ограничивает применение данного метода отсутствие достоверных данных о безопасности и

эффективности возможных методик проведения этой процедуры, а также отсутствие разработанных рекомендаций по снижению количества послеоперационных осложнений, в первую очередь интерстициального отека и воспалительных изменений легких. Необходимы дополнительные исследования для определения оптимальных сроков проведения химиоперфузии легких, выявления наиболее эффективных и безопасных цитостатиков для перфузии ткани легкого, проработки хирургических методик изолированной перфузии, а также путей снижения количества осложнений в раннем послеоперационном периоде.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Zhilkin I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6922-1077>

Akhaladze D.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Litvinov D.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Uskova N.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

Tikhonova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Isakoff M.S., Bielack S.S., Meltzer P., Gorlick R. Osteosarcoma: Current Treatment and a Collaborative Pathway to Success. *J Clin Oncol* 2015 Sep 20; 33 (27): 3029–35.
- Stiller C.A., Bielack S.S., Jundt G., Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006 Sep; 42 (13): 2124–35.
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*.
- Ritter J., Bielack S.S. Osteosarcoma. *Ann Oncol* 2010 Oct; 21 Suppl 7: vii320–325.
- Szendroi M., Pápai Z., Koós R., Illés T. Limb-saving surgery, survival, and prognostic factors for osteosarcoma: the Hungarian experience. *J Surg Oncol* 2000 Feb; 73 (2): 87–94.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Delling G., Exner G.U., Flege S., Helmke K., et al. Prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: an analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2002 Feb 1; 20 (3): 776–90.
- Kandioler D., Krömer E., Tüchler H., End A., Müller M.R., Wolner E., et al. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases. *Ann Thorac Surg* 1998 Apr; 65 (4): 909–12.
- Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993 Mar; 11 (3): 449–53.
- Marina N.M., Smeland S., Bielack S.S., Bernstein M., Jovic G., Krailo M.D., et al. Comparison of MAPIE versus MAP in patients with a poor response to preoperative chemotherapy for newly diagnosed high-grade osteosarcoma (EURAMOS-1): an open-label, international, randomised controlled trial. *Lancet Oncology* 2016; 17 (10): 1396–408.
- Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., Branschke D., Berdel W.E., Exner G.U., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: an analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005 Jan 20; 23 (3): 559–68.
- Aljubran A.H., Griffin A., Pintilie M., Blackstein M. Osteosarcoma in adolescents and adults: survival analysis with and without lung metastases. *Ann Oncol* 2009 Jun; 20 (6): 1136–41.
- Gelderblom H., Jinks R.C., Sydes M., Bramwell V.H.C., van Glabbeke M., Grimer R.J., et al. Survival after recurrent osteosarcoma: data from 3 European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *Eur J Cancer* 2011 Apr; 47 (6): 895–902.
- Bacci G., Briccoli A., Ferrari S., Longhi A., Mercuri M., Capanna R., et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremity: long-term results of the Rizzoli's 4th protocol. *Eur J Cancer* 2001 Nov; 37 (16): 2030–9.
- Petrilli A.S., de Camargo B., Filho V.O., Bruniera P., Brunetto A.L., Jesus-Garcia R., et al. Results of the Brazilian Osteosarcoma Treatment Group Studies III and IV: prognostic factors and impact on survival. *J Clin Oncol* 2006 Mar 1; 24(7): 1161–8.
- Kager L., Zoubek A., Pötschger U., Kastner U., Flege S., Kempf-Bielack B., et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003 May 15; 21 (10): 2011–8.
- Mialou V., Philip T., Kalifa C., Perol D., Gentet J.-C., Marec-Berard P., et al. Metastatic osteosarcoma at diagnosis: prognostic factors and long-term outcome—the French pediatric experience. *Cancer* 2005 Sep 1; 104 (5): 1100–9.
- Briccoli A., Rocca M., Salone M., Guzzardella G.A., Balladelli A., Bacci G. High grade osteosarcoma of the extremities metastatic to the lung: long-term results in 323 patients treated combining surgery and chemotherapy, 1985–2005. *Surg Oncol* 2010 Dec; 19 (4): 193–9.
- Bacci G., Rocca M., Salone M., Balladelli A., Ferrari S., Palmerini E., et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008 Nov 1; 98 (6): 415–20.
- Harris M.B., Cantor A.B., Goorin A.M., Shochat S.J., Ayala A.G., Ferguson W.S., et al. Treatment of osteosarcoma with ifosfamide: comparison of response in pediatric patients with recurrent disease versus patients previously untreated:

- a Pediatric Oncology Group study. *Med Pediatr Oncol* 1995 Feb; 24 (2): 87–92.
20. Hawkins D.S., Arndt C.A.S. Pattern of disease recurrence and prognostic factors in patients with osteosarcoma treated with contemporary chemotherapy. *Cancer* 2003 Dec 1; 98 (11): 2447–56.
 21. Daw N.C., Chou A.J., Jaffe N., Rao B.N., Billups C.A., Rodriguez-Galindo C., et al. Recurrent osteosarcoma with a single pulmonary metastasis: a multi-institutional review. *Br J Cancer* 2015 Jan 20; 112 (2): 278–82.
 22. Briccoli A., Rocca M., Salone M., Bacci G., Ferrari S., Balladelli A., et al. Resection of recurrent pulmonary metastases in patients with osteosarcoma. *Cancer* 2005; 104 (8): 1721–5.
 23. Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Branscheid D., Carrle D., Friedel G., Helmke K., et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 consecutive cooperative osteosarcoma study group patients. *J Clin Oncol* 2009 Feb 1; 27 (4): 557–65.
 24. Temeck B.K., Wexler L.H., Steinberg S.M., McClure L.L., Horowitz M., Pass H.I. Metastasectomy for sarcomatous pediatric histologies: results and prognostic factors. *Ann Thorac Surg* 1995 Jun; 59 (6): 1385–9; discussion 1390.
 25. Iwata S., Yonemoto T., Iizasa T., Niibe Y., Kamoda H., Ishii T. Oligo-Recurrence of Osteosarcoma Patients: Treatment Strategies for Pulmonary Metastases. *Ann Surg Oncol* 2015 Dec; 22 Suppl 3: S1332–8.
 26. Salah S., Fayoumi S., Alibraheem A., Massad E., Abdel Jalil R., Yaser S., et al. The influence of pulmonary metastasectomy on survival in osteosarcoma and soft-tissue sarcomas: a retrospective analysis of survival outcomes, hospitalizations and requirements of home oxygen therapy. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2013 Aug; 17 (2): 296–302.
 27. Denbo J.W., Zhu L., Srivastava D., Stokes D.C., Srinivasan S., Hudson M.M., et al. Long-term pulmonary function after metastasectomy for childhood osteosarcoma: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Am Coll Surg* 2014 Aug; 219 (2): 265–71.
 28. Carter S.R., Grimer R.J., Sneath R.S., Matthews H.R. Results of thoracotomy in osteogenic sarcoma with pulmonary metastases. *Thorax* 1991 Oct; 46 (10): 727–31.
 29. Van Geel A.N., Pastorino U., Jauch K.W., Judson I.R., Van Coevorden F., Buesa J.M., et al. Surgical treatment of lung metastases: the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group study of 255 patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1996; 77 (4): 675–82.
 30. Harting M.T., Blakely M.L., Jaffe N., Cox C.S., Hayes-Jordan A., Benjamin R.S., et al. Long-term survival after aggressive resection of pulmonary metastases among children and adolescents with osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006 Jan; 41 (1): 194–9.
 31. Fernandez-Pineda I., Daw N.C., McCarrville B., Emanus L.J., Rao B.N., Davidoff A.M., et al. Patients with osteosarcoma with a single pulmonary nodule on computed tomography: a single-institution experience. *J Pediatr Surg* 2012 Jun; 47 (6): 1250–4.
 32. Xiao X., Wang W., Wang Z. The role of chemotherapy for metastatic, relapsed and refractory osteosarcoma. *Paediatr Drugs* 2014 Dec; 16 (6): 503–12.
 33. Yamamoto N., Tsuchiya H. Chemotherapy for osteosarcoma - where does it come from? What is it? Where is it going? *Expert Opin Pharmacother* 2013 Nov; 14 (16): 2183–93.
 34. Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M., Bertoni F., Picci P., Tienghi A., et al. Postre-lapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003 Feb 15; 21 (4): 710–5.
 35. Crompton B.D., Goldsby R.E., Weinberg V.K., Feren R., O'Donnell R.J., Ablin A.R. Survival after recurrence of osteosarcoma: a 20-year experience at a single institution. *Pediatr Blood Cancer* 2006 Sep; 47 (3): 255–9.
 36. Leary S.E.S., Wozniak A.W., Billups C.A., Wu J., McPherson V., Neel M.D., et al. Survival of pediatric patients after relapsed osteosarcoma: the St. Jude Children's Research Hospital experience. *Cancer* 2013 Jul 15; 119 (14): 2645–53.
 37. Tabone M.D., Kalifa C., Rodary C., Raquin M., Valteau-Couanet D., Lemerle J. Osteosarcoma recurrences in pediatric patients previously treated with intensive chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 1994; 12 (12): 2614–20.
 38. Seo J.B., Im J.G., Goo J.M., Chung M.J., Kim M.Y. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings. *Radiographics* 2001; 21 (2): 403–17.
 39. Iagaru A., Chawla S., Menendez L., Conti P.S. 18F-FDG PET and PET/CT for detection of pulmonary metastases from musculoskeletal sarcomas. *Nuclear Medicine Communications* 2006 Oct; 27 (10): 795.
 40. Franzius C., Daldrup-Link H.E., Sciuk J., Rummeny E.J., Bielack S., Jürgens H., et al. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT. *Ann Oncol* 2001 Apr; 12 (4): 479–86.
 41. Reinhardt M.J., Wiethoelter N., Matthies A., Joe A.Y., Strunk H., Jaeger U., et al. PET recognition of pulmonary metastases on PET/CT imaging: impact of attenuation-corrected and non-attenuation-corrected PET images. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 2006; 33 (2): 134–9.
 42. Liu F., Zhang Q., Zhu D., Li Z., Li J., Wang B., et al. Performance of Positron Emission Tomography and Positron Emission Tomography/Computed Tomography Using Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose for the Diagnosis, Staging, and Recurrence Assessment of Bone Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015 Sep; 94 (36): e1462.
 43. Ferguson W.S., Goorin A.M. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19 (3): 292–315.
 44. Jeffree G.M., Price C.H., Sissons H.A. The metastatic patterns of osteosarcoma. *Br J Cancer* 1975 Jul; 32 (1): 87–107.
 45. Meyer J.S., Nadel H.R., Marina N., Womer R.B., Brown K.L.B., Eary J.F., et al. Imaging guidelines for children with Ewing sarcoma and osteosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Bone Tumor Committee. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Aug; 51 (2): 163–70.
 46. Kayton M.L., Huvos A.G., Casher J., Abramson S.J., Rosen N.S., Wexler L.H., et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number

- of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* 2006 Jan; 41 (1): 200–6; discussion 200–6.
47. McCormack P.M., Bains M.S., Begg C.B., Burt M.E., Downey R.J., Panicek D.M., et al. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial. *Ann Thorac Surg* 1996 Jul; 62 (1): 213–6; discussion 216–7.
 48. Yim A.P., Lin J., Chan A.T., Li C.K., Ho J.K. Video-assisted thoracoscopic wedge resections of pulmonary metastatic osteosarcoma: should it be performed? *Aust N Z J Surg* 1995 Oct; 65 (10): 737–9.
 49. Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schäfer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Seminars in Pediatric Surgery* 2012 Feb 1; 21 (1): 79–87.
 50. Picci P., Vanel D., Briccoli A., Talle K., Haakenaasen U., Malaguti C., et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol* 2001 Nov; 12 (11): 1601–4.
 51. Wicky S., Dusmet M., Doenz F., Ris H.B., Schnyder P., Portier F. Computed tomography-guided localization of small lung nodules before video-assisted resection: Experience with an efficient hook-wire system. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002 Aug 1; 124 (2): 401–3.
 52. Dendo S., Kanazawa S., Ando A., Hyodo T., Kouno Y., Yasui K., et al. Preoperative Localization of Small Pulmonary Lesions with a Short Hook Wire and Suture System: Experience with 168 Procedures. *Radiology* 2002 Nov 1; 225 (2): 511–8.
 53. Plunkett M.B., Peterson M.S., Landreneau R.J., Ferson P.F., Posner M.C. Peripheral pulmonary nodules: preoperative percutaneous needle localization with CT guidance. *Radiology* 1992 Oct 1; 185 (1): 274–6.
 54. Sortini D., Feo C.V., Carcoforo P., Carrel-la G., Pozza E., Liboni A., et al. Thoracoscopic Localization Techniques for Patients With Solitary Pulmonary Nodule and History of Malignancy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005 Jan 1; 79 (1): 258–62.
 55. Shennib H., Bret P. Intraoperative transthoracic ultrasonographic localization of occult lung lesions. *The Annals of Thoracic Surgery* 1993 Mar 1; 55 (3): 767–9.
 56. Asano F., Shindoh J., Shigemitsu K., Miya K., Abe T., Horiba M., et al. Ultrathin Bronchoscopic Barium Marking With Virtual Bronchoscopic Navigation for Fluoroscopy-Assisted Thoracoscopic Surgery. *Chest* 2004 Nov 1; 126 (5): 1687–93.
 57. Okumura T., Kondo H., Suzuki K., Asamura H., Kobayashi T., Kaneko M., et al. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic surgery after computed tomography-guided bronchoscopic barium marking. *The Annals of Thoracic Surgery* 2001 Feb 1; 71 (2): 439–42.
 58. Endo M., Kotani Y., Satouchi M., Takada Y., Sakamoto T., Tsubota N., et al. CT Fluoroscopy-Guided Bronchoscopic Dye Marking for Resection of Small Peripheral Pulmonary Nodules. *Chest* 2004 May 1; 125 (5): 1747–52.
 59. Kerrigan D.C., Spence P.A., Crittenden M.D., Tripp M.D. Methylene blue guidance for simplified resection of a lung lesion. *The Annals of Thoracic Surgery* 1992 Jan 1; 53 (1): 163–4.
 60. Nomori H., Horio H. Colored collagen is a long-lasting point marker for small pulmonary nodules in thoracoscopic operations. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996 Apr 1; 61 (4): 1070–3.
 61. Moon S.-W., Wang Y.-P., Jo K.-H., Kwack M.-S., Kim S.-W., Kwon O.-K., et al. Fluoroscopy-aided thoracoscopic resection of pulmonary nodule localized with contrast media. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999 Nov 1; 68 (5): 1815–20.
 62. Nomori H., Horio H., Naruke T., Suemasu K. Fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of lung nodules marked with lipiodol. *The Annals of Thoracic Surgery* 2002 Jul 1; 74 (1): 170–3.
 63. Watanabe K., Nomori H., Ohtsuka T., Kaji M., Naruke T., Suemasu K. Usefulness and complications of computed tomography-guided lipiodol marking for fluoroscopy-assisted thoracoscopic resection of small pulmonary nodules: Experience with 174 nodules. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2006 Aug 1; 132 (2): 320–4.
 64. Tsuchida M., Yamato Y., Aoki T., Watanabe T., Koizumi N., Emura I., et al. CT-Guided Agar Marking for Localization of Nonpalpable Peripheral Pulmonary Lesions. *Chest* 1999 Jul 1; 116 (1): 139–43.
 65. Iwasaki Y., Nagata K., Yuba T., Hosogi S., Kohno K., Ohsugi S., et al. Fluoroscopy-guided barium marking for localizing small pulmonary lesions before video-assisted thoracic surgery. *Respiratory medicine* 2005; 99 (3): 285–9.
 66. Gaffke G., Stroszczyński C., Rau B., Liebeskind U., Hünerbein M., Bayraktar S., et al. [CT-guided resection of pulmonary metastases]. *Rofo* 2005 Jun; 177 (6): 877–83.
 67. Kamiyoshihara M., Sakata K., Ishikawa S., Morishita Y. Cerebral arterial air embolism following CT-guided lung needle marking: report of a case. *Journal of Cardiovascular Surgery* 2001; 42 (5): 699.
 68. Horan T.A., Pinheiro P.M., Araújo L.M., Santiago F.F., Rodrigues M.R. Massive gas embolism during pulmonary nodule hook wire localization. *The Annals of thoracic surgery* 2002; 73 (5): 1647–9.
 69. Sakiyama S., Kondo K., Matsuoaka H., Yoshida M., Miyoshi T., Yoshida S., et al. Fatal air embolism during computed tomography-guided pulmonary marking with a hook-type marker. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2003 Oct 1; 126 (4): 1207–9.
 70. Sato K., Miyauchi K., Shikata F., Murakami T., Yoshioka S., Kawachi K. Arterial air embolism during percutaneous pulmonary marking under computed tomography guidance. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 Jul 1; 53 (7): 404–6.
 71. Creech O., Kremenz E., Ryan R., Winblad J. Chemotherapy of Cancer. *Annals of Surgery* 1958 Oct 1; 148 (4): 616–32.
 72. Ranney D.F. Drug targeting to the lungs. *Biochemical Pharmacology* 1986 Apr 1; 35 (7): 1063–9.
 73. Nawata S., Abecasis N., Ross H.M., Abolhoda A., Cheng H., Sachar K.S., et al. Isolated lung perfusion with melphalan for the treatment of metastatic pulmonary sarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996 Dec 1; 112 (6): 1542–8.
 74. Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. Isolated lung perfusion for the treatment of pulmonary metastases. *Surgical Oncology* 1998 Jul 1; 7 (1): 59–63.
 75. Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Кулева С.А., Сенчик К.Ю., Мамонтов О.Ю.,

- Калинин П.С. и др. Изолированная химиоперфузия легкого и плевры как метод лечения у детей с распространенными формами солидных опухолей костей. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannaya-himioperfuziya-legkogo-plevry-kak-metod-lecheniya-u-detey-s-rasprostranennymi-formami-solidnyh-opuholey-kostey>
76. Гумбатова Э.Д. Метастатическое поражение легких у детей с солидными опухолями: исторический экскурс. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 1. <https://cyberleninka.ru/article/n/izolirovannaya-himioperfuziya-legkogo-plevry-kak-metod-lecheniya-u-detey-s-rasprostranennymi-formami-solidnyh-opuholey-kostey>
 77. Левченко Е.В., Калинин П.С., Сенчик К.Ю., Чжан Вэнь, Ван Тин, Мамонтов О.Ю. и др. Обоснование модели расчета индивидуальной дозы цитостатиков с использованием КТ-волюметрии для изолированной химиоперфузии легкого с метастазэктомией. *Вопросы онкологии* 2018; 64 (3): 319–23.
 78. Hendriks J.M.H., Grootenboers M.J.J.H., Schramel F.M.N.H., van Boven W.J., Stockman B., Seldenrijk C.A., et al. Isolated Lung Perfusion With Melphalan for Resectable Lung Metastases: A Phase I Clinical Trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004 Dec 1; 78 (6): 1919–27.
 79. Grootenboers M.J.J.H., Schramel F.M.N.H., van Boven W.J., van Putte B.P., Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y. Re-Evaluation of Toxicity and Long-Term Follow-Up of Isolated Lung Perfusion With Melphalan in Patients With Resectable Pulmonary Metastases: A Phase I and Extension Trial. *Annals of Thoracic Surgery* 2007; 83 (3): 1235–6.
 80. Den Hengst W.A., Van Putte B.P., Hendriks J.M.H., Stockman B., van Boven W.-J.P., Weyler J., et al. Long-term survival of a phase I clinical trial of isolated lung perfusion with melphalan for resectable lung metastases. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2010; 38 (5): 621–7.
 81. den Hengst W.A., Hendriks J.M.H., Balduyck B., Rodrigus I., Vermorken J.B., Lardon F., et al. Phase II Multicenter Clinical Trial of Pulmonary Metastasectomy and Isolated Lung Perfusion with Melphalan in Patients with Resectable Lung Metastases. *Journal of Thoracic Oncology* 2014 Oct 1; 9 (10): 1547–53.
 82. Kümmerle A., Krueger T., Dusmet M., Vallet C., Pan Y., Ris H.B., et al. A validated assay for measuring doxorubicin in biological fluids and tissues in an isolated lung perfusion model: matrix effect and heparin interference strongly influence doxorubicin measurements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003 Oct 15; 33 (3): 475–94.
 83. Schrump D.S., Zhai S., Nguyen D.M., Weiser T.S., Fisher B.A., Terrill R.E., et al. Pharmacokinetics of paclitaxel administered by hyperthermic retrograde isolated lung perfusion techniques. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2002 Apr 1; 123 (4): 686–94.
 84. Schröder C., Fisher S., Pieck A.C., Müller A., Jaehde U., Kirchner H., et al. Technique and results of hyperthermic (41 °C) isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 2002; 22 (1): 41–6.
 85. Burt M.E., Liu D., Abolhoda A., Ross H.M., Kaneda Y., Jara E., et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000 May 1; 69 (5): 1542–9.
 86. Ratto G.B., Toma S., Civalleri D., Passerone G.C., Esposito M., Zaccheo D., et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996 Sep 1; 112 (3): 614–22.
 87. Pass H.I., Mew D.J.Y., Kranda K.C., Temeck B.K., Donington J.S., Rosenberg S.A. Isolated lung perfusion with tumor necrosis factor for pulmonary metastases. *The Annals of Thoracic Surgery* 1996 Jun 1; 61 (6): 1609–17.
 88. Hendriks J.M.H., Van Putte B.P., Grootenboers M., Van Boven W.J., Schramel F., Van Schil P.E.Y. Isolated Lung Perfusion for Pulmonary Metastases. *Thoracic Surgery Clinics* 2006 May 1; 16 (2): 185–98.
 89. Furrer M., Lardinois D., Thormann W., Altermatt H.-J., Betticher D., Triller J., et al. Cytostatic Lung Perfusion by Use of an Endovascular Blood Flow Occlusion Technique. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998 Jun 1; 65 (6): 1523–8.
 90. Van Putte B.P., Hendriks J.M., Romijn S., Pauwels B., De Boeck G., Guetens G., et al. Pharmacokinetics after pulmonary artery perfusion with gemcitabine. *The Annals of thoracic surgery* 2003; 76 (4): 1036–40.
 91. Kümmerle A., Krueger T., Dusmet M., Vallet C., Pan Y., Ris H.B., et al. A validated assay for measuring doxorubicin in biological fluids and tissues in an isolated lung perfusion model: matrix effect and heparin interference strongly influence doxorubicin measurements. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2003 Oct 15; 33 (3): 475–94.
 92. Jinbo M., Ueda K., Kaneda Y., Sudo M., Li T.-S., Hamano K. Video-assisted transcatheter lung perfusion regional chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 Jun 1; 27 (6): 1079–82.
 93. Franke U.F.W., Wittwer T., Kaluza M., Albert M., Becker V., Roskos M., et al. Evaluation of isolated lung perfusion as neoadjuvant therapy of lung metastases using a novel in vivo pig model: II. High-dose cisplatin is well tolerated by the native lung tissue. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Oct 1; 26 (4): 800–6.
 94. Franke U.F.W., Wittwer T., Lessel M., Liebing K., Albert M., Becker V., et al. Evaluation of isolated lung perfusion as neoadjuvant therapy of lung metastases using a novel in vivo pig model: I. Influence of perfusion pressure and hyperthermia on functional and morphological lung integrity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 Oct 1; 26 (4): 792–9.
 95. Vogl T.J., Lehnert T., Zangos S., Eichler K., Hammerstingl R., Korkusuz H., et al. Transpulmonary chemoembolization (TPCE) as a treatment for unresectable lung metastases. *Eur Radiol* 2008 Nov 1; 18 (11): 2449–55.
 96. Vogl T.J., Wetter A., Lindemayr S., Zangos S. Treatment of Unresectable Lung Metastases with Transpulmonary Chemoembolization: Preliminary Experience. *Radiology* 2005 Mar 1; 234 (3): 917–22.

DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-136-152

© 2019 НМИЦ ДГОИ

Поступила 13.05.2019

Принята к печати 19.08.2019

Современные методы разработки новых лекарственных средств, влияющих на систему гемостаза

А.В. Сулимов^{1,2}, Д.К. Кутов^{1,2}, А.С. Тащилова^{1,2}, И.С. Ильин^{1,2}, Н.А. Подоплелова^{3,4}, М.А. Пантелеев^{3,4,5,6}, И.В. Леденева⁷, Х.С. Шихалиев⁷, В.Б. Сулимов^{1,2}

¹ Научно-исследовательский вычислительный центр, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва
² ООО «Димонта», Москва

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

⁵ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

⁶ ФГБОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)», Москва

⁷ ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», Воронеж

Контактная информация:
 Пантелеев Михаил Александрович,
 д-р физ.-мат. наук, профессор,
 зав. лабораторией клеточного
 гемостаза и тромбоза НМИЦ детской
 гематологии, онкологии и иммуноло-
 гии им. Дмитрия Рогачева Минздрава
 России.
 Адрес: 117997, Москва, ГСП-7,
 ул. Саморы Машела, 1
 E-mail: mapanteleev@yandex.ru

Система свертывания крови играет важную роль в норме и патологии. Несмотря на то что в этой системе уже 30 лет не открывали новых молекул, за это время произошел переворот в представлениях о том, как она работает и какие из ферментов должны стать оптимальными мишенями для терапии. В то же время появились новые методы разработки лекарств, в первую очередь компьютерный докинг, которые идеально подходят для создания ингибиторов именно ферментов свертывания крови. В данном обзоре предпринята попытка соотнести линии развития новых представлений о механизмах свертывания, новых методов поиска лекарств и их сочетания, благодаря которому появляется все больше потенциально интересных молекул, способных в скором времени изменить возможности антикоагулянтной терапии. Кратко рассмотрены методы молекулярного моделирования, прежде всего докинг, которые все более широко применяются на начальной стадии разработки новых лекарственных препаратов, роль докинга на начальной стадии разработки новых ингибиторов, а также детально обсуждается структура активных центров факторов Ха и XIa, определяющая их взаимодействие с ингибиторами.

Ключевые слова: свертывание крови, тромбоз, антикоагулянты, ингибиторы факторов свертывания крови, компьютерный дизайн ингибиторов, молекулярный докинг

Сулимов А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2019; 18 (4): 136–152.
 DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-136-152

© 2019 by NMRC PHOI

Received 13.05.2019

Accepted 19.08.2019

Modern methods for the development of new drugs that affect the hemostatic system

A.V. Sulimov^{1,2}, D.C. Kutov^{1,2}, A.S. Tashchilova^{1,2}, I.S. Ilin^{1,2}, N.A. Podoplelova^{3,4}, M.A. Panteleev^{3,4,5,6}, I.V. Ledeneva⁷, Kh.S. Shikhaliev⁷, V.B. Sulimov^{3,4}

¹ Research Computing Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow

² Dimonta, Ltd, Moscow

³ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology,

Immunology Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

⁴ Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow

⁵ Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, Moscow

⁶ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Moscow

⁷ Voronezh State University, Faculty of Chemistry, Voronezh

The blood coagulation system plays an important role in health and disease. It is a complex network of proteolytic reactions that is activated during injuries and controls the formation of a fibrin clot. Although new components and reactions have not been discovered for thirty years, during this time there has been a revolution in understanding of how this system works and what enzymes are the optimal targets for the therapy. At the same time, new methods of drug development, first of all, computer docking, which are ideally suited for the discovery of inhibitors of blood clotting enzymes, have appeared. In this review, an attempt has been made to correlate the lines of development of new ideas about the mechanisms of coagulation, new methods of searching for drugs and their combination, thanks to which now there are more and more potentially interesting molecules that can change the face of the anticoagulant therapy in the near future. In the review, molecular modeling methods, primarily docking, which are increasingly used at the initial stage of developing new drugs, the role of docking at the initial stage of developing new inhibitors are briefly considered and the structure of the active centers of factors Xa and XIa, which determines their interaction with inhibitors, are discussed in detail.

Key words: blood coagulation, thrombosis, anticoagulants, blood coagulation factor inhibitors, computer design of inhibitors, molecular docking

Sulimov A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2019; 18 (4): 136–152.
 DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-136-152

Correspondence:
 Mikhail A. Panteleev, PhD, DSc,
 Head of the Laboratory of cellular
 hemostasis and thrombosis of Dmitry
 Rogachev National Medical Research
 Center of Pediatric Hematology,
 Oncology, Immunology Ministry of
 Healthcare of Russian Federation.
 Address: Russia, 117997, Moscow,
 Samory Machela st., 1
 Tel.: +7 (495) 287-6570
 E-mail: mapanteleev@yandex.ru

Методы молекулярного моделирования, прежде всего докинг, все шире применяют на начальной стадии разработки новых лекарств, в том числе новых ингибиторов факторов свертываемости. Эти методы, а также строение активных центров факторов Ха и XIa, определяющее характер взаимодействий ингибиторов с этими белками, детально рассмотрены в этой статье.

Докинг и другие методы компьютерного моделирования лекарственных препаратов

Рациональная разработка лекарств в основном основана на следующей парадигме: молекула лекарства должна избирательно связаться с определенным местом макромолекулы, участвующей в развитии заболевания, тем самым воздействуя на течение болезни. Чаще всего такими макромолекулами-мишенями являются белки, с их активными центрами и должны связываться биологически активные молекулы. В дальнейшем, для краткости, мы будем называть такие биологически активные молекулы ингибиторами, хотя это могут быть и агонисты, антагонисты и модуляторы рецепторов белковой природы, – важно, чтобы связывание этих молекул с белком-мишенью приводило к биологическому эффекту.

Компьютерное молекулярное моделирование начинает играть важную роль на начальной стадии разработки лекарств, и оно основано на информации о структуре белков-мишеней, которая аккумулируется в *Protein Data Bank* (PDB) [1]. Среди методов молекулярного моделирования, применяемых для разработки лекарств, центральную роль играет докинг [2, 3], с помощью которого осуществляется позиционирование лиганда (молекулы, которая может связаться с белком) в белке-мишени и дается оценка энергии связывания лиганда с белком, определяющая биологическую активность лиганда [4, 5]. Существует несколько десятков программ докинга, а обзоры по программам докинга и результатам соревнований по докингу появляются практически ежегодно [6, 7]. Последние обзоры представлены в работах [8, 9], причем в обзоре [9] фокус сделан на описании характеристик программ, влияющих на точность докинга: применяемые силовые поля, методы вычисления энергии, модели учета растворителя, алгоритмы поиска наилучшей позы лиганда, глобальной и локальной оптимизации, учет гибкости лиганда, подвижности атомов в активном центре белка и упрощений, сделанных для ускорения докинга.

Программы докинга сравнительно неплохо справляются с позиционированием лигандов в белках, но их общий недостаток – неудовлетворительная точность оценки свободной энергии связывания. Последняя и определяет в конечном счете надежность предсказания активности лиганда, на основе кото-

рой можно было бы отличать слабые ингибиторы от средних и средние – от сильных: чем выше свободная энергия связывания, тем меньшее количество ингибитора вызовет необходимый биологический эффект. Для надежности таких предсказаний точность оценки энергии связывания должна быть выше 1 ккал/моль (почти в два раза больше тепловой энергии при комнатной температуре – 0,6 ккал/моль) – этого предела пока не достигает ни одна программа докинга. Очевидно, что без хорошей точности позиционирования не может быть достигнута высокая точность оценки энергии связывания, но важно и быстрое действие, чтобы выполнять докинг многих тысяч молекул.

Работа многих программ докинга (но не всех) основана на парадигме докинга, которая предполагает, что лиганд связывается с белком вблизи глобального минимума энергии системы «белок–лиганд». Поскольку единственная экспериментальная информация о расположении лиганда в белке заключена в кристаллической структуре комплекса «белок–лиганд», представленной, например, в PDB, то парадигму докинга можно перефразировать: глобальный минимум энергии системы «белок–лиганд» должен соответствовать позе лиганда в белке вблизи положения этого лиганда, закристаллизованного вместе с белком в соответствующем комплексе, представленном в PDB. Конечно, играют роль и тепловые флуктуации, забрасывающие систему в локальные энергетические минимумы, отстоящие по энергии недалеко (на несколько kT) от глобального минимума, – они тоже обеспечат вклад в энергию связывания.

На поиске глобального минимума энергии построены по крайней мере несколько следующих популярных программ: SOL [10–12], AutoDock [13–17], AutoDock Vina [18], ICM [19–21], DOCK [22–24], GOLD [25, 26] и Glide [27–29]. Все эти и другие программы докинга для описания молекулярного комплекса «белок–лиганд» используют те или иные силовые поля – наборы классических потенциалов, описывающие внутри- и межмолекулярные взаимодействия атомов: в программе ICM используются силовые поля ICMFF [30], MMFF94 [31] и ECEPP [32]; в программе SOL – силовое поле MMFF94 [31]; в программе DOCK – потенциалы ван-дер-ваальсова и кулоновского взаимодействия из силового поля AMBER [33], в программе Glide – силовое поле OPLS-AA [34] и его последние модификации [35]. В программе AutoDock используется наполовину эмпирическое силовое поле [15], параметры которого подгонялись, чтобы наилучшим образом воспроизвести экспериментально измеренные энергии связывания комплексов «белок–лиганд». В программе GOLD использованы различные вклады в оценку внутримолекулярных и межмолекулярных взаимодействий [9], которые не сводятся к какому-либо одному силовому полю. Для

оценки энергии в программе AutoDock Vina с целью ускорения докинга применяется очень упрощенная функция, в которую не включено даже кулоновское взаимодействие. При наличии ионов металлов в активном центре белка задача описания взаимодействия лиганда с белком в рамках классических потенциалов какого-либо силового поля усложняется, так как при этом могут образовываться координационные или хелатные связи, имеющие многоцентровый характер, – описание таких связей может быть адекватным только в рамках квантово-химических методов [36]. Тем не менее в некоторых программах докинга введены специальные потенциалы для описания таких взаимодействий: например, в программе GOLD в рамках скоринг-функции Goldscore [25] или в программе Glide в рамках Glidescore [29]. Для правильного описания водородных связей лиганда с белком также необходимы методы квантовой химии, но в большинстве силовых полей и программ докинга используют различные, чаще эмпирические, потенциалы для описания таких связей, а, например, в силовом поле MMFF94 водородные связи описаны просто модифицированным потенциалом ван-дер-ваальсова взаимодействия.

Учет растворителя важен для адекватного описания взаимодействия лиганда с белком, а значит, и в процессе поиска глобального минимума. Поскольку диэлектрическая проницаемость воды велика (78,5 при комнатной температуре), то учет диэлектрического континуума с такой диэлектрической проницаемостью, окружающего молекулу (белок, лиганд или их комплекс), приводит к значительному экранированию кулоновских взаимодействий атомов. При описании связывания лиганда с белком это дает так называемую энергию десольватации, которая определяется разностью энергии взаимодействия комплекса «белок–лиганд» с растворителем и энергий взаимодействия с растворителем белка и лиганда по отдельности. Во многих программах докинга, например, DOCK и SOL, такая континуальная модель растворителя используется, но чаще в упрощенной форме, как в программе AutoDock, где диэлектрическая проницаемость зависит от расстояния. Неполлярная составляющая энергии десольватации в большинстве случаев учитывается в виде простой линейной зависимости от площади поверхности, доступной растворителю. Растворитель важен не только своим диэлектрическим экранированием электростатических взаимодействий, но и участием отдельных молекул воды в образовании водородных связей между лигандом и белком [37]. Например, в программе Glide можно провести докинг отдельных молекул воды для каждого наиболее энергетически выгодного расположения лиганда в белке, найденного на предыдущем шаге докинга.

Для ускорения докинга иногда используют некоторые априорные соображения о том, как предпочтительнее должен быть расположен лиганд в белке, что может существенно снижать размерность и область пространства поиска глобального минимума энергии. Например, в программе GOLD используются точки предпочтительного сопряжения лиганда с белком (*fitting points*), отражающие возможность образования водородных связей между лигандом и белком, а в программе DOCK создаются точки (*matching points*) предпочтительного расположения тяжелых атомов (не атомов водорода) лиганда в активном центре белка, обеспечивающих сопряжение ван-дер-ваальсовых сфер атомов [9]. Такие трюки, конечно, существенно ускоряют докинг, но сказываются на его точности.

Еще одно важное упрощение, существенно ускоряющее докинг и применяемое в том или другом виде во многих программах, в частности, в AutoDock [13–17], ICM [19–21], DOCK [22–24], Glide [27–29] и SOL [10–12], – использование сетки заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия пробных атомов лиганда с белком. Сетка охватывает область докинга, и в ее узлах содержатся потенциалы взаимодействия возможных (пробных) атомов лиганда со всеми атомами белка-мишени. Тогда при глобальной оптимизации энергия лиганда в поле белка вычисляется как сумма энергий сеточных потенциалов по всем атомам лиганда в любом его положении в области докинга. Сеточный потенциал в точке расположения атома лиганда вычисляют путем интерполяции значений этих потенциалов в ближайших к данному атому узлах сетки. При этом вся масса трудоемких вычислений энергий взаимодействия каждого атома лиганда (несколько десятков атомов) со всеми атомами белка (несколько тысяч атомов) переходит на этап, предваряющий поиск глобального минимума. Однако при этом существенно ограничены возможности докинга при учете подвижности атомов белка.

Важную роль при докинге играет алгоритм поиска глобального минимума энергии, поскольку его надо искать на многомерной и топологически сложной энергетической поверхности. Например, даже при докинге в жесткий белок гибкого лиганда с пятью внутренними вращательными степенями свободы (торсионными), в котором длины валентных связей и валентные углы фиксированы (а такое приближение используют во многих программах докинга), глобальный минимум надо искать на поверхности, по крайней мере, с 11 измерениями – 6 степеней свободы при трансляциях и вращениях лиганда как целого и 5 торсионных. Исчерпывающий перебор такого многомерного пространства невозможен; обычно используют какие-либо эвристические методы поиска глобального минимума, среди которых хорошо заре-

комендовал себя генетический алгоритм (например, [4]), применяемый в программах AutoDock, GOLD, Glide и SOL.

Для примера кратко опишем организацию работы и алгоритм докинга, реализованные в программе SOL [4, 10–12], которые эффективно применяли для разработки ингибиторов факторов свертываемости крови – тромбина [38] и фактора Ха [39, 40]. Сетка потенциалов строится с помощью модуля SOLGRID на основе силового поля MMFF94. На вход этого модуля подается молекулярный файл белка, содержащий координаты всех его атомов. Заметим, что в структурах комплексов, хранящихся в PDB, как правило, отсутствуют координаты атомов водорода, перед докингом их надо добавить в структуры белка и лиганда. Сделать это для белка вручную практически невозможно, для этого используют те или иные программы, которые, вообще-то, дают различное расположение атомов водорода в пространстве, что существенно влияет на результаты докинга, как показано в работе [41].

Создаваемая модулем SOLGRID сетка потенциалов включает целый набор сеток различных взаимодействий – ван-дер-ваальсово, кулоновское и потенциалы энергии десольватации для разных типов атомов лиганда в соответствии с типизацией атомов в рамках силового поля MMFF94, причем потенциалы ван-дер-ваальсова взаимодействия несколько смягчаются, то есть искусственно становятся шире на величину в несколько десятых долей ангстрема (по умолчанию это 0,4 Å). Этот прием несколько облегчает докинг и имитирует небольшую подвижность атомов белка. Узлы сетки равномерно заполняют куб (область докинга) – 101 узел по каждому из трех ортогональных направлений, размеры которого можно задавать, но обычно используют куб с размером ребра 22 Å; для большинства белков-мишеней и низкомолекулярных лигандов такой куб с запасом охватывает весь активный центр белка и предоставляет лиганду значительную свободу перемещений и изменений конфигурации при докинге. В результате создается бинарный файл размером 200 мегабайт, содержащий всю сетку потенциалов.

Далее проводится докинг с помощью модуля SOL, на вход которого подаются файл управляющих параметров, бинарный файл сетки потенциалов и молекулярный файл с координатами атомов лиганда. В этом модуле выполняется генетический алгоритм поиска глобального минимума энергии лиганда в поле белка. В данном случае целевая функция глобальной оптимизации – это сумма энергии внутримолекулярных взаимодействий лиганда, вычисляемая в силовом поле MMFF94, и энергии лиганда в поле белка. Тем самым при сравнении различных поз лиганда учитывается энергия его внутренних напряжений:

чем выше энергия внутримолекулярных взаимодействий в лиганде, тем энергетически менее выгодна такая поза лиганда. Абсолютные величины энергии внутренних напряжений лиганда (относительно энергии глобального минимума свободного лиганда) могут быть достаточно велики – до нескольких десятков ккал/моль.

В файле параметров задается большинство параметров, регулирующих работу генетического алгоритма, который имитирует процесс эволюции популяции особей с учетом изменения этих особей путем генетических механизмов (мутаций, кроссинговера), в результате которого выживают сильнейшие особи. Особь – это положение заданной конформации лиганда в белке; более сильной считается особь, имеющая более отрицательную целевую энергетическую функцию: энергия лиганда в поле белка плюс энергия внутренних напряжений лиганда. Генерация начальной популяции особей (например, 30 000 особей) происходит случайно, затем из наиболее «сильных» особей формируется новое поколение путем прямого переноса и кроссинговера, а также мутаций, причем и кроссинговер, и мутации – тоже случайные процессы. При отборе особей в новое поколение предусмотрен нишинг, позволяющий поддерживать разнообразие особей: при отборе данной особи в новое поколение предусмотрен значительный штраф по энергии, если особь, близкая к данной, уже имеется. С другой стороны, предусмотрен механизм сохранения лучших особей, имеющих наиболее отрицательную энергию: несколько таких особей передаются в новое поколение без всяких изменений. Эволюция начальной популяции особей за заданное количество поколений (например, 1000) в конечном счете в последнем поколении приводит к особи с наиболее отрицательным значением энергии лиганда. Поза этого лиганда и есть решение задачи глобальной оптимизации, и в соответствии с парадигмой докинга это и есть наилучшее положение лиганда в белке.

Модули SOLGRID и SOL могут работать и в многопроцессорном режиме, что позволяет существенно ускорить и создание бинарного файла с сеткой потенциалов, и докинг одного лиганда.

Для большей уверенности в том, что найден именно глобальный минимум, описанный выше алгоритм повторяется независимо несколько десятков раз; полученные несколько десятков решений (поз лиганда) разбивают на кластеры по близости расположения друг к другу найденных лучших поз лиганда. Разбиение проводится на основании значений среднеквадратичного отклонения атомов лиганда друг от друга (RMSD) – в один кластер попадают позы лиганда, имеющие между собой $\text{RMSD} < 1 \text{ Å}$. Если, например, при 50 независимых запусках алгоритма было получено 50 кластеров, по одной позе лиганда в ка-

ждом, то с большой уверенностью можно сказать, что лучшая по энергии поза (в кластере № 1 в программе SOL) не является глобальным минимумом, так как с большой вероятностью еще один независимый запуск алгоритма может привести к позе лиганда с еще более низкой энергией. С другой стороны, если при всех 50 независимых запусках генетического алгоритма будет найдено примерно одно и то же лучшее положение лиганда, так что все 50 лучших поз лиганда соберутся в один кластер, то уверенность в нахождении глобального минимума энергии будет высокой. Чаще всего реализуются промежуточные случаи, и основной критерий надежности докинга – это высокая населенность кластера № 1 и небольшое число кластеров при заданном числе независимых запусков генетического алгоритма [4]. Исследование докинга в зависимости от параметров генетического алгоритма приведено в работе [42], где показано, что наиболее важные параметры – число поколений и размер популяции. В случае трудностей докинга со стандартными значениями этих параметров (размер популяции – 30 000, число поколений – 500) увеличение числа поколений и особенно размера популяции часто приводит к успеху докинга. Итак, лучшее положение лиганда в белке соответствует наиболее отрицательной энергии лиганда в поле белка, полученной при нескольких независимых запусках генетического алгоритма. Эта поза и используется при оценке скорости – свободной энергии связывания лиганда с белком. При этом в скор, помимо энергии лиганда в поле белка, включается энтропийная составляющая, которая пропорциональна числу торсионных лиганда, – это простейшая оценка потери энтропии при замораживании торсионных степеней свободы лиганда при его связывании с белком. Такая простейшая оценка учета энтропийного фактора при связывании лиганда с белком имеет место во многих программах докинга, например, в программах AutoDock, ICM и GOLD.

В программе ICM использован другой алгоритм глобальной оптимизации – так называемый метод Монте-Карло со смещенной вероятностью BPMC (*Biased Probability Monte Carlo*) [43]. В этом методе реализуются случайные изменения торсионных лиганда и его вращательных и трансляционных степеней свободы, которые не выводят лиганд из заданной области докинга с последующей локальной оптимизацией энергии и принятием или отбрасыванием получившихся минимумов в соответствии с критерием Метрополиса [44]. Недавно разработанный метод глобальной оптимизации на основе разложения многомерных массивов в тензорные произведения (*Tensor Train* – TT) применен в программе TTDock [45]. Показано, что этот метод глобальной оптимизации может составить серьезную конкуренцию генетическому алгоритму.

В связи с увеличением размерности пространства при росте числа торсионных лиганда программы докинга, работа которых основана на поиске глобального минимума энергии системы «белок–лиганд», имеются значительные трудности при докинге лигандов с числом торсионных более 15. Например, в обзоре [8] на основе сравнительного исследования [46] отмечено, что программы докинга Glide, GOLD и ICM хорошо выполняют позиционирование только для лигандов, имеющих 10 и менее внутренних вращательных степеней свободы. С этой же причиной связаны и трудности учета при докинге подвижности атомов белка-мишени; наиболее распространенный метод решения этой проблемы – докинг гибких лигандов в ансамбль различных конформаций белка – по отдельности для каждого члена этого ансамбля.

Помимо докинга лиганда путем его позиционирования как единой целой гибкой молекулы в активном центре белка-мишени, существует другой метод, реализованный во многих программах докинга, – метод докинга *De Novo*. При этом лиганд разбивают на отдельные жесткие молекулярные группы (фрагменты), для каждого фрагмента выполняют докинг, а затем фрагменты, находящиеся в наиболее энергетически выгодных положениях в активном центре белка, вновь объединяют в исходный лиганд. Это основной алгоритм докинга в программе DOCK [22]; он реализован также в программе докинга Surflex-Dock [47].

В основе оценки качества программ докинга и их сравнения между собой лежат два критерия, определяющих точность докинга: критерий правильности позиционирования лиганда в белке-мишени и критерий правильности оценки энергии связывания. Первый из них определяет, насколько точно программа докинга может позиционировать лиганд в белке по отношению к его положению в кристалле, где белок и связанный с ним лиганд-ингибитор закристаллизованы вместе. Эти закристаллизованные положения лигандов в соответствующих белках (иногда их для краткости называют нативными положениями, а лиганды, закристаллизованные с белком, – нативными лигандами) представлены в PDB. Докинг обычно считается успешным, если среднеквадратичное отклонение (RMSD) соответствующих атомов лиганда в его нативном положении и в положении этого же лиганда, определенном программой докинга, менее 2 Å [4, 10].

Правильность оценки энергии связывания (скор или скоринг-функции) лигандов с заданным белком-мишенью показывают кривые обогащения, которые строятся на основе ранжирования большого множества неактивных лигандов, содержащего некоторое количество заведомо известных ингибиторов данного белка. Ранжирование по скору должно выде-

лить известные ингибиторы на фоне большого числа неактивных лигандов – для этого строятся соответствующие кривые обогащения [4, 10], или ROC-кривые [12]. В работе [7] представлена сводная таблица точности позиционирования и надежности выявления ингибиторов на основе оценки энергии связывания для десяти популярных программ: позиционирование лигандов с точностью $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ удается в основном для 70–80% случаев (91% – для программы ICM), а величина площади под ROC-кривой: $\text{AUC} \approx 0,60\text{--}0,78$, что указывает на невысокую надежность выявления ингибиторов на основе сора (оценки энергии связывания «белок–лиганд») в программах докинга. Хотя эти данные были получены в 2012 году и с тех пор некоторые программы докинга улучшались, при практическом использовании любых программ докинга для разработки новых ингибиторов надо учитывать, что не любые лиганды хорошо позиционируются в белках-мишенях, и отбор ингибиторов среди большого количества неактивных соединений, основанный на оценке энергии связывания (скор), не всегда приводит к успеху. Таким образом, начиная работать с новой мишенью, надо прежде всего убедиться, что выбранная программа докинга с хорошей точностью позиционирует нативные лиганды вблизи их закристаллизованного с данным белком-мишенью положения и сравнительно надежно ($\text{AUC} \sim 0,90$) выявляет известные ингибиторы среди неактивных соединений. Важно отметить, что в большинстве программ докинга в выражении для энергии применяются подгоночные коэффициенты, которые подбираются так, чтобы получить хорошую точность позиционирования лиганда в белке и хорошую точность оценки энергии связывания «белок–лиганд» на том или ином обучающем наборе комплексов. Проблема заключается в том, что для других лигандов и других белков-мишеней надежность предсказания позы лиганда и энергии связывания может неконтролируемо ухудшаться, и в рамках такого подхода уже трудно предложить какие-либо регулярные шаги по улучшению точности и позиционирования лиганда, а также оценки энергии его связывания с белком.

Быстродействие программ докинга сильно отличается: время докинга одного лиганда на одном вычислительном узле варьирует от нескольких часов для программы докинга SOL до 10 секунд для программы ICM. Конечно, высокое быстродействие – не всегда причина низкой точности докинга, и каждая программа имеет свои достоинства и недостатки, которые по-разному проявляются в тех или иных соревнованиях по докингу, но каждое такое соревнование представляет собой целое исследование, требующее дополнительных ресурсов и терпения [12]. У некоторых программ имеются разные по точности варианты расчета: например, у программы докинга Glide есть

стандартный вариант (SP – *Standard Precision*) и вариант повышенный точности (XP – *Extra Precision*), сильно отличающиеся по быстродействию, – первый предназначен для виртуального скрининга больших баз данных молекул, а второй, существенно более медленный, – для более точных расчетов небольшого числа молекул.

В связи с попытками разобраться в причинах, ограничивающих точность докинга [5], недавно были разработаны несколько суперкомпьютерных параллельных (многопроцессорных) программ докинга – FLM [48–50], SOL-T [51] и SOL-P [52, 53], в которых не используется сетка заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия атомов лиганда с белком, и при выполнении докинга, то есть в процессе глобальной оптимизации, энергия комплекса «белок–лиганд» для любой его конфигурации вычисляется без всяких упрощений и ограничений – прямо в рамках заданного силового поля. Эти программы названы программами прямого (или бессеточного) обобщенного докинга, причем слово «обобщенный» отражает тот факт, что цель выполнения этих программ – не просто нахождение глобального минимума энергии, как это делает большинство описанных выше программ докинга, а нахождение всего спектра низкоэнергетических минимумов комплекса «белок–лиганд», включая, конечно, и глобальный минимум. Программы FLM [48–50], SOL-T [51] и SOL-P [52, 53] требуют уже сравнительно больших вычислительных ресурсов (сотен вычислительных ядер), существенно превосходящих вычислительные ресурсы, необходимые для обычных или классических программ докинга типа AutoDock, ICM, SOL и др. Программы FLM и SOL-T осуществляют докинг гибкого лиганда в жесткий белок, а программа SOL-P может проводить докинг гибкого лиганда в белок с выделенными подвижными атомами. Все три программы работают в рамках силового поля MMFF94 без учета растворителя, а программа FLM может вести докинг с учетом растворителя в континуальной модели. Алгоритм программы FLM прост: проводится параллельный массивный поиск уникальных низкоэнергетических минимумов из случайных положений различных конформаций лиганда в области докинга; локальные оптимизации осуществляются при варьировании декартовых координат всех атомов лиганда. В программах докинга SOL-T и SOL-P использован ТТ-алгоритм глобальной оптимизации, основанный на недавно разработанном методе глобальной оптимизации, который опирается на разложение многомерных массивов в тензорные произведения. Константа связывания (или константа диссоциации) лиганда с белком определяется через свободную энергию связывания, свободную энергию Гиббса, которая вычисляется как разность свободной энергии комплекса «белок–лиганд» и свободных

энергий несвязанных компонентов – белка и лиганда по отдельности. Свободную энергию каждой из этих трех молекулярных систем вычисляют через соответствующие конфигурационные интегралы (статистические суммы) [5], которые можно рассчитать методами молекулярной динамики, используя полученные траектории молекулярных систем. Однако конфигурационные интегралы можно вычислить и на основе спектра низкоэнергетических минимумов, найденного с помощью обобщенных программ докинга. В термодинамическом равновесии молекулярная система (белок, лиганд или их комплекс) находится преимущественно в своих низкоэнергетических минимумах. Если эти минимумы разделены достаточно высокими барьерами, то конфигурационный интеграл такой системы сведется к сумме конфигурационных интегралов по отдельным низкоэнергетическим минимумам, которые можно вычислить в том или ином приближении – например, в мульти-гармоническом приближении, когда интегралы вычисляются аналитически в приближении многомерного гармонического осциллятора [48].

Использование программы FLM привело к формулировке идеи квазидокинга, который осуществляется в два шага. На первом шаге с помощью программы FLM определяется достаточно широкий спектр низкоэнергетических минимумов и соответствующих положений лиганда в белке; второй этап – пересчет энергий комплекса для этих положений лиганда с другим силовым полем или даже квантово-химическим методом. С помощью такого подхода было показано следующее: во-первых, выявлено, что позиционирование лиганда гораздо лучше, если учитывать влияние растворителя [48]; во-вторых, такой подход позволяет сравнивать точность докинга при использовании различных методов расчета энергии комплексов «белок–лиганд» [54, 55]; в-третьих, было показано [54, 55], что наилучшая точность позиционирования лигандов при докинге достижима при использовании сравнительно недавно разработанного квантово-химического полуэмпирического метода PM7 [56] с учетом растворителя в модели COSMO [57]. Таким образом, методология квазидокинга фактически открывает возможность проводить приближенный докинг с помощью квантово-химических полуэмпирических методов: на первом шаге квазидокинга для нахождения нескольких тысяч низкоэнергетических минимумов программе FLM, например, необходимо выполнить несколько сотен тысяч локальных оптимизаций, а на втором шаге только для найденных нескольких тысяч положений лиганда в низкоэнергетических минимумах надо выполнить пересчет энергий с помощью квантово-химического полуэмпирического метода, причем без дополнительной локальной оптимизации [54, 55]. Для более точных расче-

тов свободной энергии связывания «белок–лиганд» используют методы молекулярной динамики (МД) [58, 59], но такие расчеты можно проводить только для небольшого количества молекул, для скрининга больших баз молекул альтернативы докингу нет. Молекулярная динамика используется для моделирования процесса связывания лиганда с белком при расчетах абсолютных значений энергии связывания или для описания превращения одних лигандов в другие при расчетах относительных энергий связывания. При этом находятся траектории движения молекулярной системы, и по ним проводится соответствующее усреднение – фактически вычисляются конфигурационные интегралы. При таком подходе на точность расчетов влияют не только те же проблемы, что и при докинге (качество силового поля, учет влияния растворителя), но и множество других приемов, связанных, например, с превращением одних молекул в другие или с искусственным понижением энергетических барьеров для ускорения связывания. Несмотря на то что появляется все больше публикаций об аккуратных расчетах свободной энергии связывания с помощью методов МД, применение их для каждого нового проекта достаточно трудно даже для экспертов, требуются большие вычислительные ресурсы, более аккуратные атомистические модели и более точные программные реализации. Проведение МД-расчетов комплексов «белок–лиганд» с помощью квантово-химических методов, хотя бы полуэмпирических, пока не реализовано в связи с очень большими вычислительными затратами, но это, по-видимому, дело ближайшего будущего.

Структура активных центров факторов свертывания X_a и X_{Ia}

Рассмотрим более детально строение активных центров многообещающих мишеней в системе свертывания крови – факторов X_a и X_{Ia} . Структура этих центров во многом определяет особенности взаимодействия с ними ингибиторов, специфичность этих взаимодействий и структуру наиболее перспективных и активных ингибиторов. Докинг позволяет позиционировать лиганд-молекулу, рассматриваемую в качестве кандидата в ингибиторы, в активном центре белка-мишени, оценить ее характерные взаимодействия с белком и продумать стратегию модификации такой молекулы для увеличения ее ингибирующей активности. В литературе регулярно появляются публикации (например, [60]), которые показывают, что докинг стал действенным инструментом на начальной стадии разработки новых ингибиторов для заданных белков-мишеней.

Ингибиторы фактора X_a . Существует более десяти химических классов прямых ингибиторов фактора X_a ; идентифицировано более 20 различных

структурных мотивов как P1, так и P4, встречающихся в составе данных ингибиторов, детально описанных в обзорах [61, 62]. Кроме того, пять соединений с избирательной активностью против фактора Ха используются в клинической практике для лечения патологий, связанных с повышенным тромбообразованием. Примеры наиболее интересных и детально изученных ингибиторов, для которых, по крайней мере, было начато клиническое тестирование, представлены в таблице, дана подробная информация об их активности и стадии разработки, на которой находится конкретное соединение.

С химической точки зрения, все существующие на сегодняшний день ингибиторы фактора Ха, исключая антагонисты витамина К, действующие непрямым и неселективным образом на данный фактор свертывания, можно условно разделить на три группы.

Первая группа: ингибиторы полисахаридной природы, опосредующие инактивацию фактора Ха с участием антитромбина III (например, фондапаринукс и гепарин). Высокая молекулярная масса этих ингибиторов исключает возможность перорального способа их приема.

Вторая группа: основные ингибиторы – соединения с активностью против фактора Ха (например, соединения на основе амидина), которые содержат основные группы, заряжающиеся положительно при

нейтральном pH. Заряженные молекулы этих ингибиторов обладают низкой липофильностью, что сказывается на их биодоступности.

Третья группа: слабо основные и неосновные ингибиторы – все остальные соединения с ингибирующей активностью в отношении фактора Ха, а также все пероральные ингибиторы фактора Ха, одобренные к медицинскому использованию.

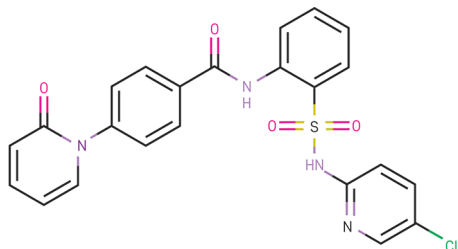
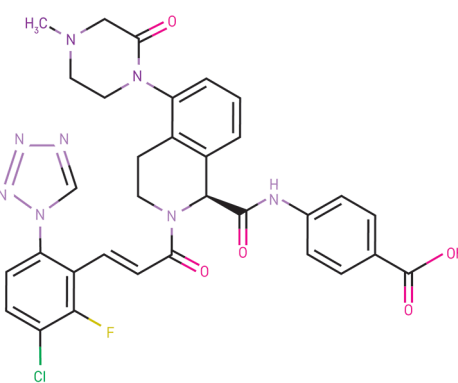
Такая классификация отражает исторические аспекты разработки стратегий ингибирования фактора Ха. Первые агенты, селективно влияющие на активность фактора Ха, были получены за счет ферментативного расщепления гепарина и представляли собой небольшие полисахариды [63]. Механизм действия этих веществ заключается в их способности связываться с антитромбином III и изменять конформацию этого белка таким образом, что аффинитет антитромбина III к фактору Ха многократно увеличивается. Антитромбин, в свою очередь, с усиленным сродством к фактору Ха связывается в окрестности активного центра этого белка, блокируя его протромбиназную функцию. Таким образом, полисахаридные ингибиторы фактора Ха не являются прямыми ингибиторами данной мишени, однако благодаря клинической эффективности их до сих пор используют в медицине, например, при остром тромбозе глубоких вен.

Таблица

Примеры ингибиторов фактора Ха и XIa (представленных на рисунках 1 и 2)

Table

Inhibitors of factor Xa and XIa inhibitors were shown in Fig. 1 and Fig. 2, respectively

№	Название Name	Структура Molecule structure	Ингибирующая активность Inhibitory activity	Селективность Inhibitor selectivity	Подход к разработке Development approach
1	Compound 14		$K_i = 5,5 \text{ nM}$	Не исследовалась Not investigated	Поиск SAR на основе экспериментального скрининга Search SAR based on Experimental Screening
2	BMS-962212		$K_i = 0,7 \text{ nM}$	Не влияет на активность тромбина It does not affect thrombin activity	Дизайн виртуальной библиотеки на основе фрагментов. Консенсус докинг для оценки связывания Library design for fragment based screening. Consensus docking evaluation for binding prediction

Разработку обратимых низкомолекулярных ингибиторов сильно ускорило появление в 1994 году первых кристаллических структур фактора Ха [61]. Первые стратегии прямого ингибирования фактора Ха с помощью низкомолекулярных соединений базировались на использовании производных амидина, положительно заряженных при *pH* 7,4 и взаимодействующих с отрицательно заряженным остатком Asp189 кармана S1. Однако из-за низкой биодоступности исследователям пришлось отказаться от использования таких сильноосновных функциональных групп, как амидин, и сфокусироваться на слабоосновных и неосновных P1-мотивах. Новые нейтральные при физиологическом значении *pH* P1-мотивы разрабатывались с учетом их π -взаимодействия с остатком Tyr228 кармана S1. В большинстве прямых ингибиторов фактора Ха это взаимодействие достигается за счет использования галоген- или метокси-монозамещенных ароматических систем в качестве P1-мотива; P4-мотивы большинства ингибиторов также представлены моно- или ди-замещенными аромати-

ческими системами (чаще производными бензола), которые в некоторых случаях связаны с неароматическими гетероциклами. Однако есть примеры ингибиторов, у которых P4-мотив не содержит какой-либо π -системы, например, соединение GW813893. Как отмечено выше, существует большое разнообразие скаффолдов, которые могут быть использованы вместе для объединения P1- и P4-мотивов с целью успешного ингибирования фактора Ха. Важная особенность любого из ранее обнаруженных скаффолдов – их способность придавать молекуле ингибитора V- или L-образную форму, что при связывании способствует такой пространственной ориентации, при которой ингибитор занимает оба кармана активного центра фактора Ха. Кроме того, часто встречаемые скаффолды ингибиторов фактора Ха содержат доноры и/или акцепторы водородной связи для взаимодействия с остатками Gly216 и Gly218.

Рассмотрим структуру активного центра фактора Ха и его характерные свойства, определяющие характер взаимодействий с лигандами и структуру

Рисунок 1

Активный центр фактора Ха (PDB ID: 3CEN, <https://www.rcsb.org/structure/3CEN>). S1 и S4 обозначают карман S1 и карман S4. Соответствующие структурные мотивы закристаллизованного ингибитора, связывающиеся внутри этих карманов, обозначены P1 и P4. Поверхность белка показана как доступная растворителю, а цвет поверхности соответствует находящимся вблизи нее типам атомов белка: белый цвет соответствует атомам водорода, синий – азота, красный – кислорода, серый – углерода, желтый – серы

Figure 1

Factor Xa active center (PDB ID: 3CEN, <https://www.rcsb.org/structure/3CEN>). Letters S1 and S4 denote pocket S1 and pocket S4, respectively. The structural motifs of the crystallized inhibitor binding within these pockets are shown as P1 and P4. The surface of the protein is shown as a surface accessible to the solvent, and the colors of the surface correspond to the types of protein atoms located close to it: white corresponds to hydrogen atoms, blue to nitrogen atoms, red to oxygen, gray to carbon, yellow to sulfur

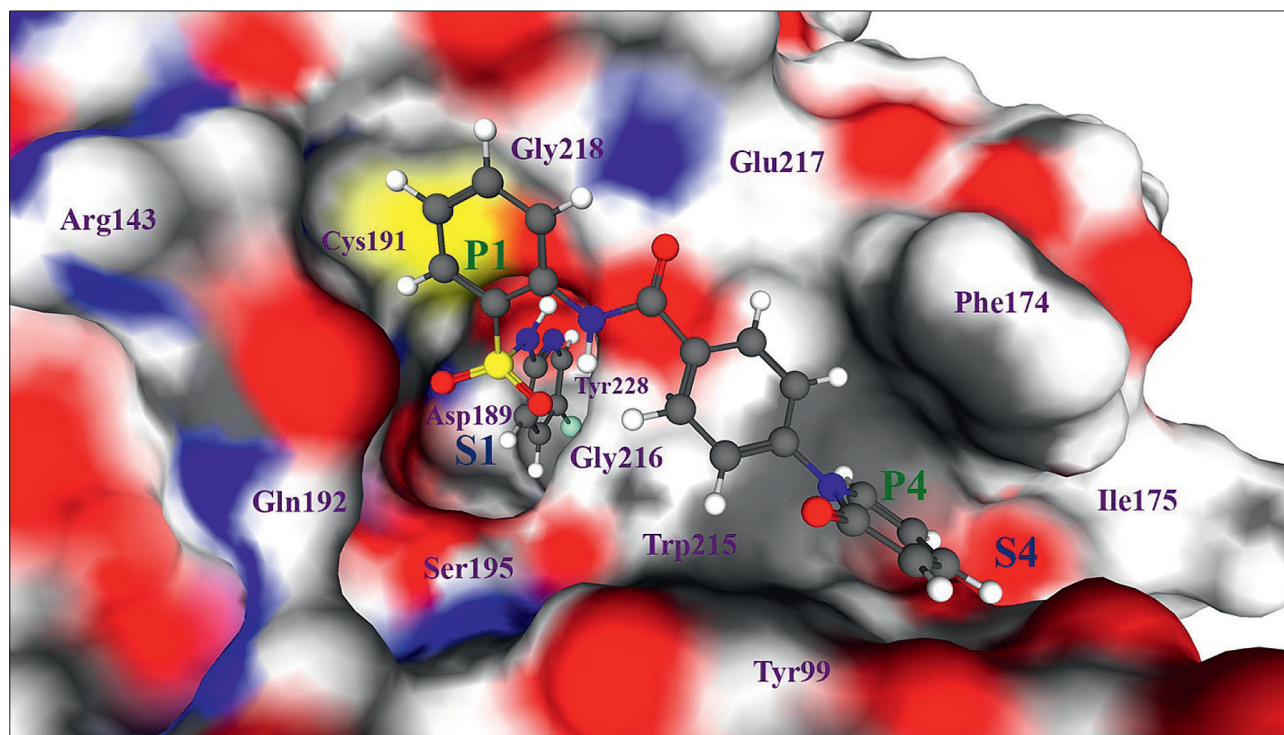


Рисунок сделан с помощью молекулярного редактора MolRed [65, 66]; добавление атомов водорода к белковой молекуле выполнено в программе APlite [67]; протонирование молекулы лиганда – в программе Avogadro [68].

The picture was made using the molecular editor MolRed [65], [66]. Hydrogen atoms were added to the protein molecule in the APlite program [67], and the protonation of the ligand molecule was performed in the Avogadro program [68].

ингибиторов этого фактора. Фактор Ха представляет собой витамин К-зависимую сериновую протеазу, состоящую из двух цепей – тяжелой и легкой, связанных между собой дисульфидными связями. Тяжелая цепь состоит из 303 аминокислотных остатков, а легкая – из 139. Каталитическая триада фактора Ха состоит из Ser195, His57, Asp102 и образует структуру наподобие β-бочки, схожую со структурой трипсина [64]. На *рисунке 1* представлено строение активного центра этого белка, выделены аминокислотные остатки, образующие карманы связывания, и показано «типичное» кристаллическое положение ингибиторов фактора Ха на примере антраниламидного ингибитора, двумерная структура которого показана в *таблице*.

Карман S1 представляет собой глубокую полость, образованную Tyr228, Asp189, Gly216 (см. *рисунк 1*). С точки зрения дизайна ингибиторов, этот карман обладает высоким сродством к положительно заряженным функциональным группам, например, к бензамидину, а также ароматическим группам за счет анион-π взаимодействия с участием Asp189 и за счет взаимодействия по типу π-стэкинга за счет наличия гидроксифенильной группы Tyr228 на дне этого кармана. Кроме того, остаток Gly216 и находящийся рядом с карманом S1 остаток Gly218 – ключевые в формировании водородных связей для многих известных ингибиторов фактора Ха [61]. Карман S4 образован аминокислотными остатками, содержащими в качестве боковых групп ароматические кольца: Phe174, Trp215, Tyr99, что создает выраженную гидрофобность этого кармана. Как следствие, в этом кармане хорошо связываются ароматические и незаряженные структурные мотивы ингибиторов, например, пиридиновый или тетрагидропирановый фрагменты. Центральная часть ингибитора, соединяющая P1 и P4 мотивы, обычно также содержит ароматическое кольцо со стороны P4 мотива для взаимодействия с индольным фрагментом Trp215 и акцепторы/доноры водородной связи ближе к P1 мотиву для формирования водородных связей с Gly216 и/или Gly218 [61]. Интересно, что некоторые вычислительные методы (например, CoMFA анализ [69]) выделяют карман S2 внутри активного центра фактора Ха на основе строения других сериновых протеаз и сравнения аминокислотных последовательностей. Однако фактически доступ к этому мнимому карману S2 заблокирован Tyr99, а потому ни субстрат, ни ингибиторы фактора Ха не связываются с этой теоретически найденной областью.

Ингибиторы фактора XIa. Предполагается, что ингибиторы активированного фактора XI (FXIa) будут сочетать антикоагулянтный и профибринолитический эффекты с низким риском кровотечения. Низкомолекулярные ингибиторы FXIa не прошли еще

всех необходимых доклинических и клинических испытаний и не получили разрешение для использования при лечении людей, однако разработки ингибиторов FXIa ведутся. Рассмотрим структуру активного центра фактора XIa, его свойства, определяющие характер взаимодействий с лигандами, и структуру ингибиторов этого фактора.

По данным PDB, существует более 70 кристаллических структур FXIa, большинство из них содержит каталитический домен или легкую цепь. Лиганды каталитического домена – это пептиды, ковалентные и нековалентные соединения и др. Структура FXIa состоит из двух β-листов, двух спиральных областей, нескольких петель и сходна с другими трипсиноподобными сериновыми протеазами [70]. Единственный глубокий карман в активном сайте FXIa – это S1 (см. *рисунк 2*). В основании кармана находится Asp189; сам карман представлен β-цепями и петлями, которые заканчиваются дисульфидным мостиком между Cys191-Cys219 в верхней части кармана. Карман S2 FXIa расположен рядом с His57 и ограничен Tyr58B; карманы S3 и S4 очень малы. Карман S1' – это область, противоположная каталитической триаде Asp102, His57 и Ser195, рядом с другим дисульфидным мостиком, образованным Cys40-Cys58. Карман S2' содержит β-цепь, в которую входят остатки Arg39, His40 и Leu41, а также остатки Ile151 и Tyr143, где часто наблюдаются полярные взаимодействия [70].

В основном кристаллические структуры комплексов трипсиноподобных сериновых протеаз показывают, что лиганды фиксируются в глубоком кармане S1 и распространяются в разные карманы в зависимости от сериновой протеазы (см. *рисунк 2*). Комплексы FXIa содержат лиганды, которые всегда связаны в кармане S1; однако ингибиторы FXIa связываются в разных карманах в зависимости от хемотипа, простираясь от кармана S1 до его ближайших окрестностей, включая карманы S1', S2 и S2'. На *рисунке 2* для примера показано положение прямого обратимого ингибитора BMS-962212 [71] (см. *таблицу*) фактора свертываемости FXIa, находящегося в фазе I клинических испытаний и имеющего в экспериментах *in vitro* $K_i = 0,7$ нМ. Поскольку в PDB отсутствует структура фактора XIa, закристаллизованная вместе с этим ингибитором, то положение этого лиганда получено с помощью докинга программой SOL в структуру белка FXIa из PDB с идентификационным номером 4CRC, в которую недостающие атомы водорода были добавлены с помощью программы APLITE. Положение молекулы BMS-962212 в активном центре охарактеризовано относительно расположения карманов активного сайта. Многие существующие низкомолекулярные ингибиторы FXIa также занимают три кармана – S1, S1', S2', показанные на *рисунке 2*. Карман S1 пред-

ставляет собой четко определенную полость; карманы S1', S2' – открытые поверхности. На *рисунке 2* показаны эти карманы и аминокислотные остатки, которые их образуют.

Лиганды во всех исследованных экспериментальных структурах из PDB заполняют именно эти карманы. Исследование структур из PDB показало, что практически все лиганды состоят из трех фрагментов (например, BMS-962212 [71], *рисунке 2*). Лиганды можно условно разделить на «левый» конец, содержащий преимущественно ароматические коль-

ца с хлорным заместителем, центральный фенилаланиноподобный фрагмент и «правый» конец, также с ароматическими кольцами и атомами кислорода в качестве заместителей. В эксперименте левый конец всегда занимает гидрофобный карман S1. Центральный фенилаланиноподобный фрагмент, присутствующий в большинстве экспериментальных ингибиторов и связанный с остальными фрагментами лиганда пептидными мостиками, заполняет гидрофобный карман S1'; правый конец помещается в карманы S2', образуя водородные связи с белком. В эксперимен-

Рисунок 2

Положение молекулы ингибитора BMS-962212 [71] в активном центре фактора свертываемости крови XIa; показаны карманы активного центра белка S1, S1' и S2', занятые соответствующими группами P1, P1' и P2' лиганда, а также аминокислотные остатки, составляющие эти карманы. Поверхность белка показана как доступная растворителю; цвет поверхности соответствует находящимся вблизи нее типам атомов белка: белый цвет соответствует атомам водорода, синий – азота, красный – кислорода, серый – углерода, желтый – атомам серы

Figure 2

The position of the molecule of the inhibitor BMS-962212 [71] in the active center of coagulation factor XIa. The pockets of the active center of the S1, S1' and S2' protein occupied by the P1, P1' and P2' ligand groups are shown, as well as the amino acid residues that make up these pockets. The surface of the protein is shown as a surface accessible to the solvent, and the colors of the surface show the types of protein atoms located near it: white corresponds to hydrogen atoms, blue to nitrogen, red to oxygen, gray to carbon, yellow to sulfur

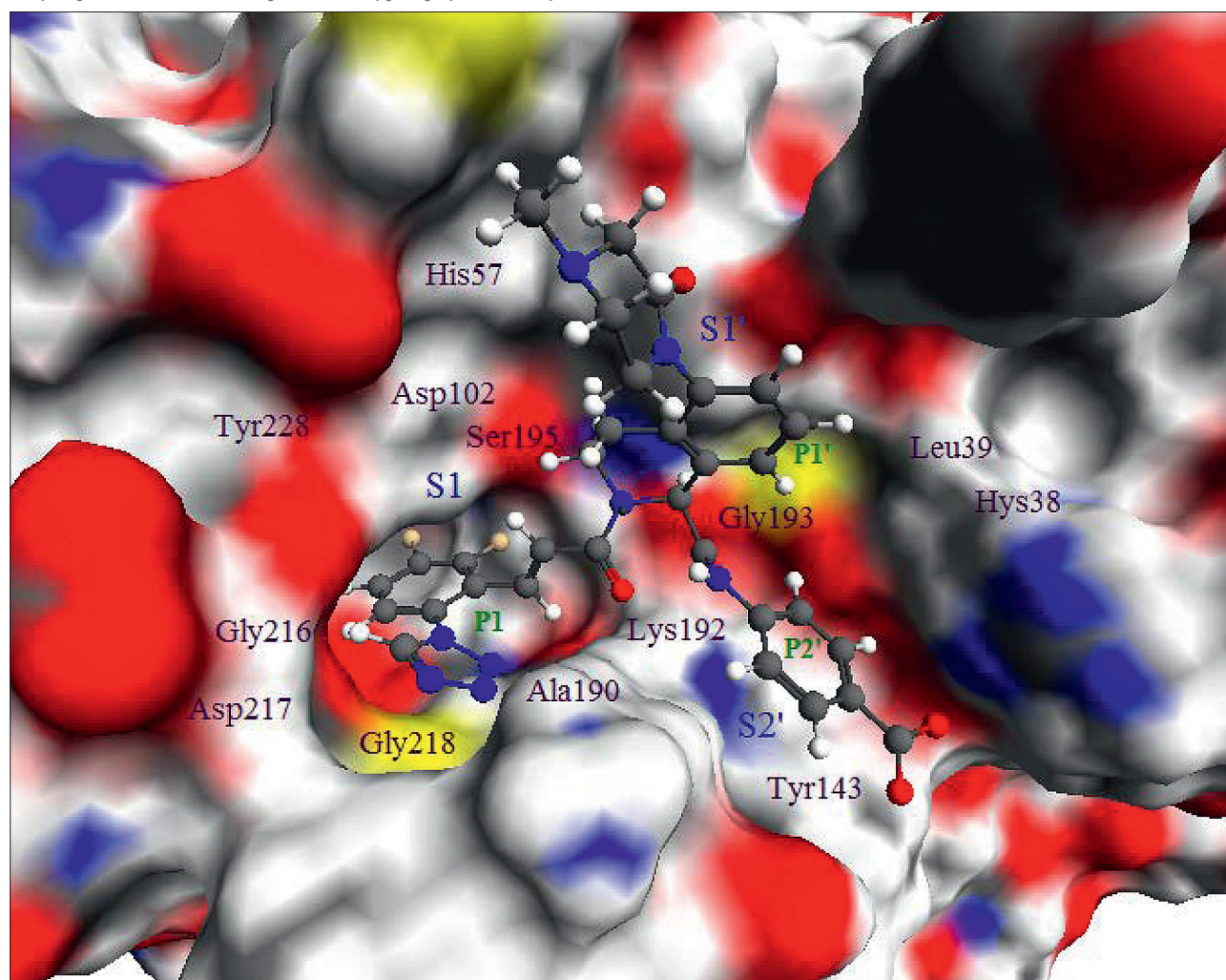


Рисунок сделан с помощью молекулярного редактора MolRed [65, 66]; добавление атомов водорода к белковой молекуле выполненно в программе APlite [67], протонирование молекулы лиганда – в программе Avogadro [68].

The picture was made using the molecular editor MolRed [65], [66]. Hydrogen atoms were added to the protein molecule in the APlite program [67], and the protonation of the ligand molecule was performed in the Avogadro program [68].

тальных структурах, помимо нейтральных концевых фрагментов ингибиторов, концевые заряженные фрагменты попадают также в карман S1, – например, с группами COO^- , NH_4^+ . Соответственно, при процедуре докинга лиганды с растворителем должны быть расположены так же. Геометрия активного центра фактора XIa показана на *рисунке 2*.

Итак, оставляя в стороне ковалентные ингибиторы, необходимость и безопасность использования которых не до конца понятны, можно сказать, что представленные низкомолекулярные соединения находятся на стадии улучшения пероральной биодоступности или доклинических испытаний на животных, за исключением ингибитора FXIa – BMS-962212 [71], который прошел первую фазу клинических исследований.

С учетом рассмотренных выше аспектов строения активных центров факторов Ха и XIa можно выделить основные различия в подходах разработки ингибиторов этих белков. Самое очевидное различие состоит в том, что активный центр фактора XIa имеет большее число карманов, чем протеазный центр фактора Ха, – это, как минимум, предполагает более сложное строение ингибиторов фактора XIa по сравнению с ингибиторами фактора Ха (три структурных мотива вместо двух). Пространственное расположение трех карманов в активном центре фактора XIa требует использования Y-образной формы разрабатываемого ингибитора, в то время как эффективное ингибирование фактора Ха может быть достигнуто при использовании более линейных вариантов низкомолекулярных соединений, способных формировать L-подобные формы. Однако сложность и разветвленность типичного ингибитора фактора XIa гарантирует большую его специфичность в отношении типичных сериновых протеаз, что в целом облегчает процесс оптимизации лидерных молекул с целью увеличения селективности в ходе разработки ингибиторов данного белка. Помимо числа карманов, важное отличие между активными центрами фактора Ха и фактора XIa – различие в сродстве к определенным фрагментам ингибиторов. Так, например, в активном центре фактора XIa имеется положительно заряженный остаток Arg37, что позволяет использовать отрицательно заряженные группы в составе P2'-мотива для увеличения сродства фактора XIa к ингибитору. Напротив, поверхность активного центра фактора Ха за пределами кармана S1, с которой может связываться низкомолекулярный лиганд, лишена заряженных остатков и сформирована по большей части кластером гидрофобных аминокислот (Phe174, Trp215, Tyr99), что предполагает использование слабополярных групп и ароматических фрагментов при дизайне ингибиторов фактора Ха. Одним из следствий наличия более протяженного активного центра

является тот факт, что фактор XIa способен образовывать большее число водородных связей с низкомолекулярным лигандом, чем фактор Ха.

Применение докинга на начальной стадии разработки ингибиторов

Как правило, наиболее эффективно докинг применяется на начальной стадии разработки новых ингибиторов для заданных белков-мишеней. Однако прежде чем приступить к докингу и поиску с его помощью новых биологически активных молекул, необходимо провести подготовительную работу. Во-первых, надо найти в PDB структуру необходимого белка-мишени, желательно вместе с закристаллизованным с ним ингибитором, который иногда называют нативным. Прежде всего он нужен для определения места связывания ингибиторов с активным центром белка (области докинга), а также для валидации работоспособности программы докинга на данном белке и получения референсных значений энергий связывания «белок–лиганд». Последнее возможно только в том случае, если для данного ингибитора экспериментально измерена либо константа связывания (диссоциации), которая напрямую соотносится со свободной энергией связывания (свободная энергия Гиббса), либо в присутствии субстрата измерена константа ингибирования или, по крайней мере, IC_{50} – концентрация ингибитора, при которой активность белка подавляется на 50%.

Необходимо, чтобы выбранная структура комплекса имела высокое разрешение и не содержала пропущенных аминокислотных остатков и атомов; если же разрывы в полипептидной цепи белка есть, и/или в отдельных аминокислотных остатках пропущены некоторые атомы, то надо постараться найти в PDB такую структуру, у которой в активном центре мишени этих дефектов нет. Если таких совершенных структур в PDB нет, то применяют методы и программы, позволяющие «заштопать» в белке такие «дыры». Можно вручную расставить недостающие атомы или аминокислотные остатки и хотя бы локально оптимизировать их в том или ином силовом поле. Сделать это можно и методами квантовой химии, по крайней мере, с помощью полуэмпирических методов PM6-D3H4N с поправками на дисперсию и водородные и галогенные связи или метода PM7, в котором эти поправки внесены еще на стадии параметризации. Высоким считается разрешение структур PDB более 2–2,5 Å; (это некий интегральный показатель по всему комплексу); при более низком разрешении (> 3 Å) отдельные атомы структуры уже плохо различимы.

Далее следует рутинный шаг – добавление атомов водорода в белок и лиганд, который с ним закристаллизован, так как в большинстве структур PDB

атомы водорода не различимы – они слишком легкие и быстрые для того, чтобы их мог обнаружить рентгеноструктурный анализ. Разные группы используют для этих целей различные программы, в функции которых входит не только простое добавление атомов водорода к соответствующим атомам белка и отдельно – для лиганда, а также оптимизация их положений, но и определение зарядовых состояний отдельных молекулярных групп и аминокислотных остатков при заданном *pH*: изменяя количество атомов водорода, связанных с тем или другим атомом, можно менять зарядовое состояние соответствующей молекулярной группы [4]. Отметим одну особенность: не только зарядовые состояния отдельных аминокислотных остатков, но и положение атомов водорода в белке сильно зависят от используемых для этого программ [41]. Среди шести использованных для этой цели программ – *Aplite*, *MacroModel*, *Chimera 2* и *MOPAC*, *Chimera 1* и *Autodock* – первые четыре протонируют аминокислотные остатки одинаково практически для всех 16 белков исследованных комплексов, а каждая из двух последних программ создает совершенно другие зарядовые состояния аминокислотных остатков белков. Но даже если зарядовые состояния аминокислотных остатков, сделанные разными программами, идентичны, энергии связывания «белок–лиганд», рассчитанные одинаковым способом, могут сильно отличаться (до 10–20 ккал/моль) из-за разного положения в белке добавленных разными программами атомов водорода. Это неудивительно, поскольку среднеквадратичное отклонение положений атомов водорода, добавленных к заданному белку разными программами, равно 0,7 Å, а положения примерно четверти из них могут различаться на 1,1–1,8 Å [41]. Это, конечно, влияет на результаты докинга как по позиционированию, так и по оценке энергии связывания «белок–лиганд» [41]. Эту неопределенность результатов при моделировании, в том числе при докинге, надо учитывать в реальных разработках.

Итак, модель белка со всеми атомами готова, и ее надо протестировать. Для этого обычно используют лиганды, закристаллизованные в PDB вместе с белком-мишенью, – фактически, это ингибиторы данного белка. В ходе тестирования проводится докинг таких лигандов, определяется лучшее положение лиганда в белке по результатам докинга, сравнивается найденное при докинге положение лиганда с его закристаллизованным положением в белке. Если среднеквадратичное отклонение по всем соответствующим атомам лиганда в этих двух положениях менее 2 Å, то считается, что докинг успешно справился с позиционированием данного нативного лиганда. При этом происходит проверка не только модели белка, но и способности соответствующей программы докинга правильно позиционировать ингибиторы

в активном центре данного белка. Проверку адекватности оценки энергии связывания «белок–лиганд» при докинге проводят другим способом: составляют набор лигандов, среди которых должны быть неактивные для данного белка-мишени соединения – их может быть от нескольких десятков до нескольких тысяч. К ним добавляют некоторое (небольшое) количество соединений – заведомо известных ингибиторов данного белка. Далее проводится докинг этого набора соединений, и они ранжируются по оценке энергии связывания, выдаваемой программой докинга. На основании этого ранжирования строится либо кривая обогащения, либо ROC-кривая, и по величине площади под этой кривой оценивают, насколько эффективно рассчитанная энергия связывания разделяет активные соединения от неактивных [4]. Если площадь под кривой обогащения более 0,9, это означает, что с помощью данной модели белка и данной программы докинга можно проводить виртуальный скрининг (перебор) баз данных готовых соединений и на основе выдаваемой программой докинга оценки энергии связывания выявлять молекулы-ингибиторы среди большой массы неактивных соединений.

На первом этапе реальной разработки новых ингибиторов сначала проводят виртуальный скрининг тех или других баз данных готовых соединений. Таких баз данных много – они есть практически у каждой группы активно работающих химиков-синтетиков, тем более у фармкомпаний; такие базы содержат от нескольких сотен до многих тысяч соединений, которые «лежат на полке», готовые к употреблению. Виртуальный скрининг таких баз заключается в проведении докинга каждой молекулы из базы в активный центр белка-мишени и в оценке энергии связывания этой молекулы с белком. По проведенной оценке энергии связывания «белок–лиганд» выявляют наиболее перспективные в качестве ингибиторов молекулы; их заказывают (их не надо синтезировать, либо их синтез известен!) и проводят с ними первые эксперименты на тест-системах, в которых присутствуют только белок-мишень, его субстрат и добавлен раствор ингибитора. Этот процесс виртуального скрининга различных баз данных готовых соединений продолжается до тех пор, пока не будет накоплено хотя бы несколько соединений, которые в экспериментах показали ингибирующую активность. Желательно, чтобы такие соединения принадлежали к различным химическим классам. Этот этап работы с готовыми соединениями нужен для того, чтобы нащупать характерные молекулярные мотивы лигандов, обеспечивающие их сравнительно высокую энергию связывания с белком-мишенью. Понимание характера взаимодействий найденных таким способом новых, хотя, может быть, и не очень эффективных ингибиторов, дает основу для целенаправленно-

го дизайна новых молекул, иногда построения целых виртуальных библиотек новых соединений, их докинга и выявления наиболее перспективных кандидатов для синтеза. На этом новом этапе нужно тесное сотрудничество с химиками-синтетиками – только они могут синтезировать реально новые соединения, которые затем проходят экспериментальную проверку их ингибирующей активности на тест-системах. Такой итерационный процесс на пути к открытию новых ингибиторов для заданной мишени неизбежен, его эффективность определяется в первую очередь точностью предсказания на основе докинга энергии связывания «белок–лиганд», а также интуицией и умением химиков-синтетиков синтезировать новые химические соединения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой работе мы кратко представили общую картину начальной стадии рациональной разработки новых лекарств, воздействующих на систему свертывания крови; показали, как знания, полученные при фундаментальных исследованиях этой системы, представляющей собой сложно организованную сеть ферментативных реакций, приводят к выбору наиболее актуальных факторов свертываемости крови – мишеней для воздействия лекарств, основа которых – ингибиторы этих ферментов. Сегодня самая актуальная мишень – это в первую очередь фактор свертываемости крови XIa и фактор Ха. Рентгеноструктурный анализ больших кристаллов этих ферментов, закристаллизованных вместе со своими ингибиторами, дает основу для проведения молекулярного моделирования и выявления с помощью программ докинга из больших баз данных готовых химических соединений молекул – первых кандидатов для экспериментальной проверки их ингибирующей активности заданных белков-мишеней. Первые найденные таким образом ингибиторы с подтвержденной в эксперименте активностью становятся основой для дизайна новых химических соединений, оценки ингибирующей способности последних с помощью методов молекулярного моделирования, дальнейшего синтеза лучших по расчетам кандидатов и экспериментального подтверждения их ингибирующей активности.

Поэтапный процесс дизайна, докинга, синтеза и экспериментальной проверки активности новых молекул по ингибированию белков-мишеней за несколько итераций приводит к успеху – открытию новых соединений ингибиторов, настолько активных, что они могут стать основой новых лекарств. Этот успех в большинстве случаев зависит от слаженной работы медиков и молекулярных биологов, биофизиков и биохимиков, кристаллографов, химиков-синтетиков, молекулярных дизайнеров, вычис-

лительных математиков и программистов, системных администраторов компьютеров и суперкомпьютеров. Для повышения эффективности разработки новых ингибиторов применение молекулярного моделирования может сыграть еще более важную роль, если точность предсказания расчетов свободной энергии связывания «белок–лиганд», их константы связывания будет существенно повышена. Для этого есть необходимая база – уже существующие программы докинга [60], наработки по созданию нового поколения программ докинга [5], в которых отброшено большинство приближений, ограничивающих точность докинга и используемых в классических программах докинга, созданных 10–20 лет назад и ориентированных в основном на однопроцессорные вычисления на обычных рабочих станциях или ноутбуках.

Новое поколение программ докинга ориентировано на суперкомпьютерные многопроцессорные вычисления даже для докинга одного лиганда и использует не только силовые поля на основе классических потенциалов взаимодействия атомов, но и включает в методику расчеты с помощью квантово-химических полуэмпирических методов, что позволяет существенно улучшить, по крайней мере, точность позиционирования лигандов [72, 73]. Наконец, разработаны новые алгоритмы глобальной оптимизации на основе последних достижений тензорного анализа, позволяющие осуществлять докинг гибких лигандов одновременно с учетом подвижности атомов белка [74]. Есть основание оптимистично смотреть в будущее и ожидать в ближайшие годы существенного повышения точности докинга, а значит, и существенного повышения эффективности применения молекулярного моделирования для разработки лекарств.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (соглашение № 15-11-00025-П).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Sulimov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8767-642X>

Tashchilova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8701-5472>

Ilin I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3599-8718>

Podoplelova N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3612-393X>

Panteleev M.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Ledeneva I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4277-5838>

Shikhaliyev Kh.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6576-0305>

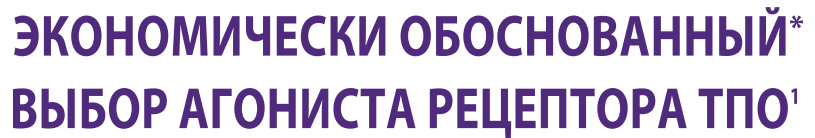
Sulimov V.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7102-6107>

Литература

- Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., et al. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 235–42.
- Садовничий В.А., Сулимов В.Б. Суперкомпьютерные технологии в медицине. Суперкомпьютерные технологии в науке, образовании и промышленности. Москва: Издательство Московского университета, 2009; 1: 16–23.
- Gupta M., Sharma R., Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Comput Biol Chem* 2018; 76: 210–17.
- Сулимов В.Б., Сулимов А.В. Докинг: молекулярное моделирование для разработки лекарств. – М.: ООО "Интелл", 2017.
- Сулимов А.В., Кутов Д.К., Каткова Е.В., Кондакова О.А., Сулимов В.Б. Поиск подходов к улучшению точности расчетов энергии связывания белок-лиганд с помощью докинга. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2017: 1913–24.
- Chen Y.C. Beware of docking! *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36: 78–95.
- Yuriev E., Holien J., Ramsland P.A. Improvements, trends, and new ideas in molecular docking: 2012–2013 in review. *J. Mol. Recognit*. 2015;28: 581–604.
- Pagadala N.S., Syed K., Tuszynski J. Software for molecular docking: a review. *Biophys Rev* 2017; 9: 91–102.
- Sulimov V.B., Kutov D.C., Sulimov A.V. Advances in Docking. *Curr Med Chem* 2019; 26: 1–25.
- Романов А.Н., Кондакова О.А., Григорьев Ф.В., Сулимов А.В., Лущекина С.В., Мартынов Я.Б., et al. Компьютерная разработка лекарств: программа докинга SOL. *Вычислительные методы и программирование*, 2008; 9: 64–84.
- Оферкин И.В., Сулимов А.В., Кондакова О.А., Сулимов В.Б. Реализация поддержки параллельных вычислений в программах докинга SOLGRID и SOL. *Вычислительные методы и программирование*, 2011; 12: 9–23.
- Sulimov A.V., Kutov D.C., Oferkin I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B. Application of the docking program SOL for CSAR benchmark. *J Chem Inf Model* 2013; 53: 1946–56.
- Forli S., Huey R., Pique M.E., Sanner M., Goodsell D.S., Olson A.J. Computational protein-ligand docking and virtual drug screening with the AutoDock suite. *Nat Protoc* 2016; 11: 905–19.
- Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J Comput Chem* 2009; 30: 2785–91.
- Huey R., Morris G.M., Olson A.J., Goodsell D.S. A semiempirical free energy force field with charge-based desolvation. *J Comput* 2007; 28 (6): 1145–52.
- Osterberg F., Morris G.M., Sanner M.F., Olson A.J., Goodsell D.S. Automated docking to multiple target structures: incorporation of protein mobility and structural water heterogeneity in AutoDock. *Proteins* 2002; 46: 34–40.
- Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., et al. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function *Journal of Computational Chemistry* Volume 19, Issue 14. *J Comput Chem* 1998; 19: 1639–62.
- Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J Comput Chem* 2010; 31: 455–61.
- Neves M.A., Totrov M., Abagyan R. Docking and scoring with ICM: the benchmarking results and strategies for improvement. *J Comput Aided Mol Des* 2012; 26: 675–86.
- Totrov M., Abagyan R. Flexible protein-ligand docking by global energy optimization in internal coordinates. *Proteins* 1997; 29: 215–20.
- Abagyan R., Totrov M., Kuznetsov D. ICM – a new method for protein modeling and design: Applications to docking and structure prediction from the distorted native conformation. *J Comput Chem* 1994; 15: 488–506.
- Allen W.J., Balias T.E., Mukherjee S., Brozell S.R., Moustakas D.T., Lang P.T., et al. DOCK 6: Impact of new features and current docking performance. *J Comput Chem* 2015; 36: 1132–56.
- Brozell S.R., Mukherjee S., Balias T.E., Roe D.R., Case D.A., Rizzo R.C. Evaluation of DOCK 6 as a pose generation and database enrichment tool. *J Comput Aided Mol Des* 2012; 26: 749–73.
- Moustakas D.T., Scott C.H.P., Kuntz I.D. A practical guide to DOCK5. In: Alvarez J., Shoichet B.K., eds. *Virtual Screen. Drug Discov*. Taylor & Francis Group, LLC 2005: 303–26.
- Liebeschuetz J.W., Cole J.C., Korb O. Pose prediction and virtual screening performance of GOLD scoring functions in a standardized test. *J Comput Aided Mol Des* 2012; 26: 737–48.
- Cole J.C., Nissink J.W.M., Taylor R. Protein-ligand docking and virtual screening with GOLD. In: Alvarez J., Shoichet B.K. eds. *Virtual Screen. Drug Discov*. Taylor & Francis Group, LLC 2005: 379–415.
- Friesner R.A., Murphy R.B., Repasky M.P., Frye L.L., Greenwood J.R., Halgren T.A., et al. Extra precision glide: docking and scoring incorporating a model of hydrophobic enclosure for protein-ligand complexes. *J Med Chem* 2006; 49: 6177–96.
- Friesner R.A., Banks J.L., Murphy R.B., Halgren T.A., Klicic J.J., Mainz D.T., et al. Glide: a new approach for rapid, accurate docking and scoring. 1. Method and assessment of docking accuracy. *J Med Chem* 2004; 47: 1739–49.
- Halgren T.A., Murphy R.B., Friesner R.A., Beard H.S., Frye L.L., Pollard W.T., et al. Glide: A New Approach for Rapid, Accurate Docking and Scoring. 2. Enrichment Factors in Database Screening. *J Med Chem* 2004; 47: 1750–9.
- Arnautova Y.A., Abagyan R.A., Totrov M. Development of a new physics-based internal coordinate mechanics force field and its application to protein loop modeling. *Proteins* 2011; 79: 477–98.
- Halgren T.A. Merck molecular force field. *J Comput Chem* 1996; 17: 490–641.
- Arnautova Y.A., Jagielska A., Scheraga H.A. A new force field (ECEPP-05) for peptides, proteins, and organic molecules. *J Phys Chem B* 2006; 110: 5025–44.
- Wang J., Wolf R.M., Caldwell J.W., Kollman P.A., Case D.A. Development and

- testing of a general amber force field Journal of Computational Chemistry Volume 25, Issue 9. J Comput Chem 2004; 25: 1157–74.
34. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids. J Am Chem Soc 1996; 118: 11225–36.
 35. Harder E., Damm W., Maple J., Wu C., Reboul M., Xiang J.Y., et al. OPLS3: A Force Field Providing Broad Coverage of Drug-like Small Molecules and Proteins. J Chem Theory Comput 2016; 12: 281–96.
 36. Grigoriev F.V., Golovacheva A.Y., Romanov A.N., Kondakova O.A., Sulimov A.V., Smolov M.A., et al. Stability of HIV-1 integrase–ligand complexes: the role of coordinating bonds. Struct Chem 2012; 23: 185–95.
 37. Nikitina E., Sulimov V., Grigoriev F., Kondakova O., Luschekina S. Mixed implicit/explicit solvation models in quantum mechanical calculations of binding enthalpy for protein-ligand complexes International Journal of Quantum Chemistry Volume 106, Issue 8. Int J Quantum Chem 2006; 106: 1943–63.
 38. Sinauridze E.I., Romanov A.N., Gribkova I.V., Kondakova O.A., Surov S.S., Gorbatenko A.S., et al. New synthetic thrombin inhibitors: molecular design and experimental verification. PLoS One 2011; 6: e19969.
 39. Sulimov V.B., Gribkova I.V., Kochugayeva M.P., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., et al. Application of Molecular Modeling to Development of New Factor Xa Inhibitors. Biomed Res Int 2015; 2015: 120802.
 40. Медведева С.М., Потапов А.Ю., Грибкова И.В., Каткова Е.В., Сулимов В.Б., Шихалиев Х.С. Синтез, докинг и антикоагулянтная активность новых ингибиторов фактора ХА в ряду производных пирроло[3, 2, 1-И]хинолин-1,2-диона. Химико-фармацевтический журнал 2017; 51: 97–101.
 41. Kutov D.C., Katkova E.V., Kondakova O.A., Sulimov A.V., Sulimov V.B. Influence of the method of hydrogen atoms incorporation into the target protein on the protein-ligand binding energy. Bull. South Ural State Univ. Ser. Math. Model. Program Comput Softw 2017; 10: 94–107.
 42. Каткова Е.В. Исследования влияния параметров генетического алгоритма на эффективность докинга с помощью программы SOL. Вычислительные методы и программирование 2012; 13: 536–50.
 43. Abagyan R., Totrov M. Biased probability Monte Carlo conformational searches and electrostatic calculations for peptides and proteins. J Mol Biol 1994; 235: 983–1002.
 44. Metropolis N., Rosenbluth A.W., Rosenbluth M.N., Teller A.H., Teller E. Equation of State Calculations by Fast Computing Machines. J Chem Phys 1953; 21: 1087–92.
 45. Желтков Д.А., Оферкин И.В., Каткова Е.В., Сулимов А.В., Сулимов В.Б., Тыртышников Е.Е. TTDock: метод докинга на основе тензорных поездов. Вычислительные методы и программирование 2013; 14: 279–91.
 46. Perola E., Walters W.P., Charifson P.S. A detailed comparison of current docking and scoring methods on systems of pharmaceutical relevance. Proteins 2004; 56: 235–49.
 47. Spitzer R., Jain A.N. Surflex-Dock: Docking benchmarks and real-world application. J Comput Aided Mol Des 2012; 26: 687–99.
 48. Oferkin I.V., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Sobolev S.I., Voevodin V.V., et al. Evaluation of Docking Target Functions by the Comprehensive Investigation of Protein-Ligand Energy Minima. Adv Bioinforma 2015; 2015: 126858.
 49. Sulimov A.V., Kutov D.C., Sulimov V.B. Parallel Supercomputer Docking Program of the New Generation: Finding Low Energy Minima Spectrum. In: Voevodin V, Sobolev S eds. 4th Russ. Supercomput. Days, RuSCDays. Moscow, Russia: Springer International Publishing 2018; 965: 314–30.
 50. Kutov D.C., Sulimov A.V., Sulimov V.B. Supercomputer Docking: Investigation of Low Energy Minima of Protein-Ligand Complexes. Supercomput Front Innov 2018; 5: 134–7.
 51. Oferkin I.V., Zheltkov D.A., Tyrtshnikov E.E., Sulimov A.V., Kutov D.C., Sulimov V.B. Evaluation of the docking algorithm based on Tensor Train global optimization. Bull. South Ural State Univ. Ser. Math. Model. Program Comput Softw 2015; 8: 83–99.
 52. Sulimov A.V., Zheltkov D.A., Oferkin I.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtshnikov E.E., et al. Evaluation of the novel algorithm of flexible ligand docking with moveable target-protein atoms. Comput Struct Biotechnol J 2017; 15: 275–85.
 53. Sulimov A.V., Zheltkov D.A., Oferkin I.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtshnikov E.E., et al. Tensor Train Global Optimization: Application to Docking in the Configuration Space with a Large Number of Dimensions. In: Voevodin V, Sobolev S eds. Supercomput. Third Russ. Supercomput. Days, RuSCDays 2017, Moscow, Russ. Sept. 25–26, 2017, Revis. Sel. Pap. Cham: Springer International Publishing 2017: 151–67.
 54. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Sulimov V.B. Combined Docking with Classical Force Field and Quantum Chemical Semiempirical Method PM7. Adv Bioinforma 2017; 2017: 7167691.
 55. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Ilin I.S., Sulimov V.B. New generation of docking programs: Supercomputer validation of force fields and quantum-chemical methods for docking. J Mol Graph Model 2017; 78: 139–47.
 56. Stewart J.J. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. J Mol Model 2013; 19: 1–32.
 57. Klamt A., Schuurmann G. COSMO: a new approach to dielectric screening in solvents with explicit expressions for the screening energy and its gradient. J Chem Soc Perkin Trans 2 1993; 799–805.
 58. Brown S., Shirts M., Mobley D. Free-energy calculations in structure-based drug design. In: Kenneth M. Merz Charles H. Reynolds DR ed. Drug Des. Struct. Ligand-Based Approaches. Cambridge University Press 2010: 61–86.
 59. Klimovich P.V., Shirts M.R., Mobley D.L. Guidelines for the analysis of free energy calculations. J Comput Aided Mol Des 2015; 29: 397–411.

60. Sulimov V.B., Kutov D.C., Sulimov A.V. *Advances in Docking. Curr Med Chem* 2019; 26: 1–25.
61. Patel N.R., Patel D.V., Murumkar P.R., Yadav M.R. Contemporary developments in the discovery of selective factor Xa inhibitors: A review. *Eur J Med Chem* 2016; 121: 671–98.
62. Кабанкин А.С., Синаурдзе Е.И., Липец Е.Н., Атауллаханов Ф.И. Компьютерный дизайн низкомолекулярных ингибиторов факторов системы свертывания крови. *Биохимия* 2019; 84: 191–211.
63. Bauer K.A., Hawkins D.W., Peters P.C., Petitou M., Herbert J.-M., van Boeckel C.A.A., et al. Fondaparinux, a synthetic pentasaccharide: the first in a new class of antithrombotic agents – the selective factor Xa inhibitors. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 37–52.
64. Padmanabhan K., Padmanabhan K.P., Tulinsky A., Park C.H., Bode W., Huber R., et al. Structure of Human Des(1–45) Factor Xa at 2.2 Å Resolution. *J Mol Biol* 1993; 232: 947–66.
65. Жабин С.Н., Сулимов В.Б. Визуализация и редактирование молекул: программа MolRed. *Научная визуализация* 2009; 1: 108–14.
66. Жабин С.Н., Сулимов В.Б. Реализация интерактивности в молекулярном редакторе MOLRED. *Научная визуализация* 2010; 2: 59–81.
67. Sulimov A.V., Kutov D.C., Oferkin I.V., Katkova E.V., Sulimov V.B. Application of the docking program SOL for CSAR benchmark. *J Chem Inf Model* 2013; 53: 1946–56.
68. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C., Vandermeersch T., Zurek E., Hutchison G.R., et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. *J Cheminform* 2012; 4: 14.
69. Böhm M., Stürzebecher J., Klebe G. No Title. *J Med Chem* 1999; 42: 458–77.
70. Quan M.L., Pinto D.J.P., Smallheer J.M., Ewing W.R., Rossi K.A., Luetzgen J.M., et al. Factor Xla Inhibitors as New Anticoagulants. *J Med Chem* 2018; 61: 7425–47.
71. Pinto D.J.P., Orwat M.J., Smith L.M., Quan M.L., Lam P.Y.S., Rossi K.A., et al. Discovery of a Parenteral Small Molecule Coagulation Factor Xla Inhibitor Clinical Candidate (BMS-962212). *J Med Chem* 2017; 60: 9703–23.
72. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Sulimov V.B. Combined Docking with Classical Force Field and Quantum Chemical Semiempirical Method PM7. *Adv Bioinforma* 2017; 2017: 7167691.
73. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Ilin I.S., Sulimov V.B. New generation of docking programs: Supercomputer validation of force fields and quantum-chemical methods for docking. *J Mol Graph Model* 2017; 78: 139–47.
74. Sulimov A.V., Zheltkov D.A., Oferkin I.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtysnikov E.E., et al. Evaluation of the novel algorithm of flexible ligand docking with moveable target-protein atoms. *Comput Struct Biotechnol J* 2017; 15: 275–85.

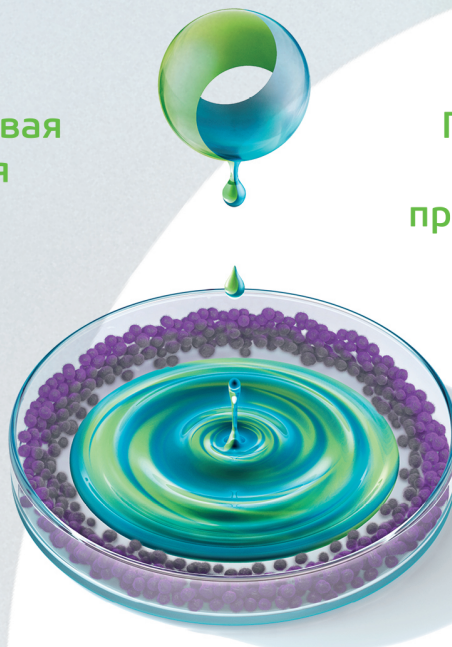


Другие распространены в местах проведения международных форумов, фестивалей, семинаров, конференций и т.п. под названием «сертификация».

Для Вашего пациента с тяжелой инфекцией*

Высокая антипневмококковая
и антистафилококковая
активность^{1,2}

Первый β-лактам
с активностью
против MSSA и MRSA³



**ЗИНФОРО[®] – баланс скорости
эффекта^{4,5} и безопасности⁶**

*С небольшой пневмонией или осложненной инфекцией кожи и мягких тканей.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро[®] 7

МНН: цефтаролина фосамил

Фармакологические свойства: после внутривенного введения быстро превращается в активный цефтаролин – антибиотик класса цефалоспоринов с активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. В исследованиях *in vitro* показано бактерицидное действие цефтаролина, обусловленное ингибированием синтеза клеточной стенки за счет связывания с пенициллинсвязывающими белками (ПСБ). Цефтаролин проявляет бактерицидную активность в отношении метициллин-резистентного *Staphylococcus pneumoniae* (MRSA) и пенициллин-нечувствительного *Streptococcus pneumoniae* (PNSP) в связи с его высоким сродством к измененным ПСБ этих микроорганизмов.

Показания к применению:

Препарат Зинфоро[®] показан для лечения у взрослых, подростков и детей (не младше 2 мес) следующих инфекций:

- осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* (включая MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus dysgalactiae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* и *Morganella morganii*;
- внебольничная пневмония, вызванная чувствительными штаммами следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Streptococcus pneumoniae* (включая случаи, сопровождающиеся бактериемией), *Staphylococcus aureus* (только метициллин-чувствительные штаммы), *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*.

Противопоказания:

- Повышенная чувствительность к цефтаролину, фосамицу или L-аргинину.
- Повышенная чувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции повышенной чувствительности немедленного типа (например, анафилактическая реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющее бета-лактадную структуру (например, пенициллины или карбапенемы).

• Детский возраст до 2 мес.

С осторожностью: судорожный синдром в анамнезе.

Способ применения и дозы:

Вводится внутривенно в виде инфузии в течение 5-60 мин или 120 мин.

Способ применения и дозы: Продолжительность терапии должна устанавливаться в зависимости от типа и тяжести инфекции, ответа пациента на терапию.

Режим дозирования у взрослых пациентов и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела ≥ 33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии	Продолжительность терапии
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-14 дней
Осложненные инфекции кожи и мягких тканей, вызванные S. aureus с МПК, равной 2 мг/л – 4 мг/л	600 мг	Каждые 8 часов	120 минут	5-14 дней
Внебольничная пневмония	600 мг	Каждые 12 часов	5-60 минут	5-7 дней

¹ Только для лечения взрослых пациентов с осложненными инфекциями кожи и мягких тканей, точно или предположительно вызванными *S. aureus* с МПК цефтаролина от 2 мг/л до 4 мг/л.

Режим дозирования у детей в возрасте от 2 месяцев до 12 лет и подростков в возрасте от 12 до 18 лет с массой тела < 33 кг:

	Доза	Частота введения	Продолжительность инфузии
От 12 до 18 лет, масса тела < 33 кг	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 до 12 лет	12 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут
От 2 месяцев до 2 лет	8 мг/кг ¹	Каждые 8 часов	60 минут

¹ Разовая доза, вводимая каждые 8 часов, не должна превышать 400 мг

Применение у особых групп пациентов:

Коррекция дозы не требуется у пациентов с печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов (≥ 65 лет) с КК-50 мл/мин

Почечная недостаточность: При клиренсе креатинина < 50 мл/мин требуется коррекция дозы согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Зинфоро.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: диарея, тошнота, рвота, боль в животе, запор, головная боль, головокружение, сыпь, зуд, флебит, брадикардия, повышение активности трансаминаз, гипергликемия, гипокалиемия, лихорадка, реакция в месте инфузии.

Передозировка: Данные о передозировке ограничены. Вероятность передозировки выше у пациентов с нарушением функции почек. Лечение: симптоматическое. Цефтаролин частично выводится с помощью гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: в исследованиях *in vitro* цефтаролин не ингибировал и не индуцировал основные изоферменты цитохрома P450, в связи с чем вероятность взаимодействия цефтаролина с препаратами, которые метаболизируются под действием изоферментов системы цитохрома P450, низка. Тесты *in vitro* не выявили антагонизма при совместном применении цефтаролина и других часто используемых антибактериальных препаратов.

Особые указания: У пациентов с гиперчувствительностью к цефалоспорином, пенициллином или другим бета-лактамам антибиотикам в анамнезе, может также развиваться аллергическая реакция на цефтаролина фосамил. Следует принимать во внимание возможность развития колита при возникновении диареи на фоне применения цефтаролина фосамила.

Срок годности: 3 года.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 600 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-001912 от 20.11.2012

Ссылки: 1. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 7.1, 2017. <http://www.eucast.org>. 2. Козлов Р.С. и соавт. Чувствительность основных возбудителей бактериальных инфекций к цефтаролину в РФ. КМАХ. 2015, Том 17, № 3, 217-226. 3. Козлов Р.С. и соавт. Цефтаролин-sui generis. КМАХ, 2013, Том 15, № 2, 124-130. 4. Friedland HD, et al. CANVAS 1 and 2: analysis of clinical response at day 3 in two phase 3 trials of ceftaroline fosamil vs vancomycin plus aztreonam in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56:2231-2236. 5. Eckburg PB, et al. Day 4 clinical response of ceftaroline fosamil versus ceftriaxone for community-acquired bacterial pneumonia. Infect Dis Clin Pract. 2012;20:254-260. 6. Maggiore C, et al. Ceftaroline fosamil for treating skin and skin structure infections or community-acquired pneumonia in patients with renal insufficiency. Expert Rev Clin Pharmacol. 2015;8:141-153. 7. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Зинфоро[®] ЛП-001912.