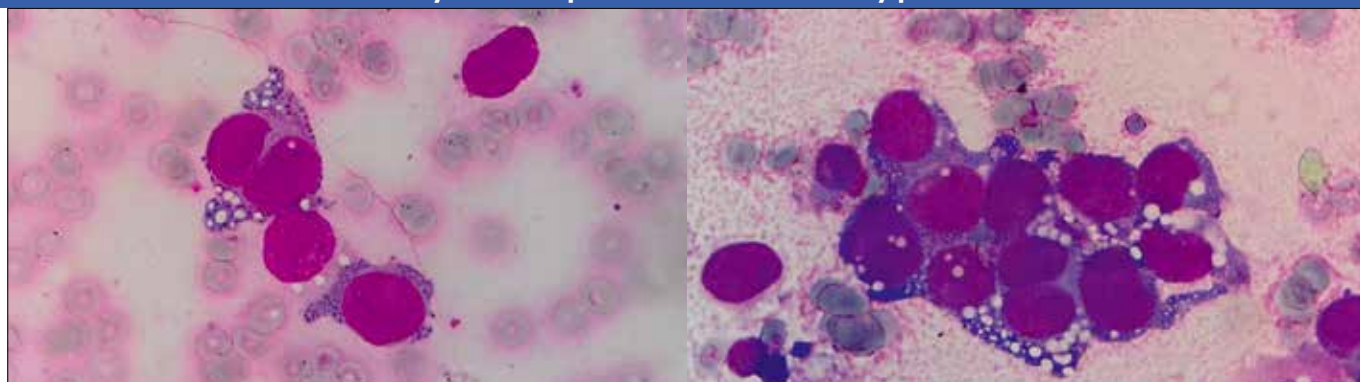


Вопросы гематологий/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 19 | 2020

научно-практический журнал



Метаплазия атипичными клетками костного мозга. Из статьи Н.А. Андреевой и соавт., с. 94

32

Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших программную терапию по протоколу SIOPEL: клинические характеристики и результаты лечения

Hepatoblastoma relapses after front-line therapy according to SIOPEL protocols: clinical characteristics and outcome

58

Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей первых 6 месяцев жизни: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options

88

Экспрессия WT1 в рабдоидных опухолях почки: результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований

Expression of WT1 in renal rhabdoid tumors: immunohistochemistry and molecular genetics

185

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma



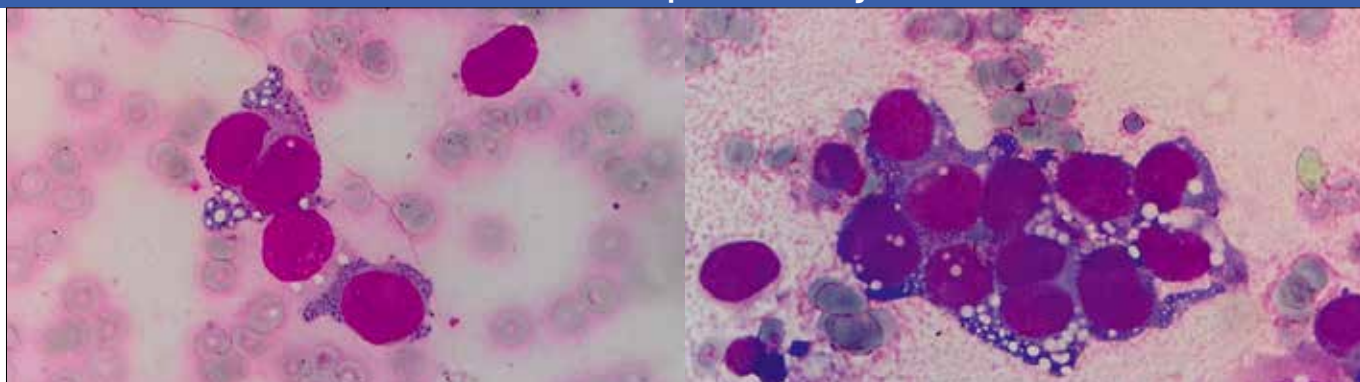
НАУКА –
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 19 | 2020

scientific and practical journal



Bone marrow metaplasia by atypical cells. From the article by N.A. Andreeva et al., p. 94

32

Hepatoblastoma relapses after front-line therapy according to SIOPEL protocols: clinical characteristics and outcome

58

Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options

88

Expression of WT1 in renal rhabdoid tumors: immunohistochemistry and molecular genetics

185

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Foundation «Science – for Children 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.com

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.com/authors_en.html. More information on manuscript submission is available at http://www.hemoncim.com/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 © 2020 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»), 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 «Наука – детям» и Федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

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.com/authors_en.html Ознакомьтесь с правилами подачи рукописей можно в соответствующих разделах на сайте: http://www.hemoncim.com/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

© 2020 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). 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, 1

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

Founders

D. Rogachev NMRCPOI
Foundation «Science – for Children Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».
Address: Russia, 121357, Moscow, Vereyskaya st., 17-311/1

The address of the editorial office

Tel.: +7 (495) 287-6579, extension number 1396
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 287-6570, extension number 2102

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.

Printing office

LLC «PRINT-M».

The circulation is 3000 copies. The price is free. 6+

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России,
Фонд «Наука – детям».

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, к. 1

Редакция журнала

Tel.: +7 (495) 287-6579, доб. 1396
www.hemoncim.com E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 287-6570, доб. 2102

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

Типография

ООО «ПРИНТ-М».

Тираж 3000 экз. Цена свободная. 6+

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 4 | том 19 | 2020



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.

доктор 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, Чита, 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. Rumyantsev
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. Rumyantsev
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, DSc, 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

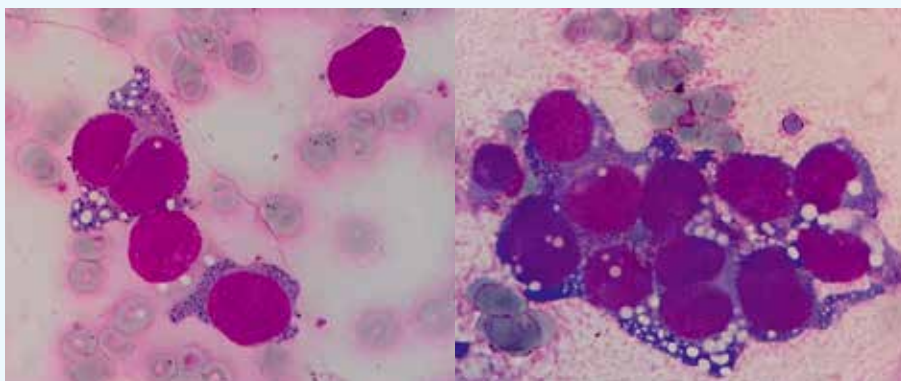
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2020, 19 (4)

Оформление обложки:



**Метаплазия
атипичными клетками
костного мозга**

Из статьи Н.А. Андреевой
и соавт. (с. 94)

Советуем прочесть – выбор главного редактора

16

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

**Фармакокинетика 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов
с нейробластомой группы высокого риска**

20

Е.А. Литвин, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших
программную терапию по протоколам SIOPEL:
клинические характеристики и результаты лечения**

32

Р.А. Моисеенко, А.В. Филин, Д.Г. Ахаладзе, С.Р. Талыпов, М.А. Раков, Е.В. Феоктистова,
Г.В. Терещенко, Э.Ф. Ким, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Г.А. Новичкова, Д.Ю. Качанов

**Эпидуральная компрессия при нейробластоме
у детей первых 6 месяцев жизни: опыт НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева**

46

Е.В. Горохова, Д.Ю. Качанов, О.Б. Меришавян, С.П. Хомякова, С.С. Озеров, А.П. Щербаков,
Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, Ю.Н. Ликарь, С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская

**Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E
в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения
и возможности терапии**

58

Л.И. Папуша, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, К.А. Воронин, М.А. Зайцева,
Е.А. Сальникова, Е.В. Райкина, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский

**Билатеральная адrenaльная нейробластома: клиническая картина,
подходы к диагностике, терапии и результаты лечения**

66

Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Е.Е. Ильина, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Ю.Н. Ликарь,
А.Е. Друй, В.Ю. Роцин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

Распространенность аномалий гена <i>FOXO1</i> в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией	82
А.С. Шарлай, Г.К. Ботиралиева, А.Е. Друй, В.Ю. Рощин, Д.М. Коновалов	
Экспрессия WT1 в рабдоидных опухолях почки: результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований	88
А.М. Митрофанова, А.Е. Друй, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов	
Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при альвеолярной рабдомиосаркоме. Описание первого опыта гаплоидентичной трансплантации в клинической практике	94
Н.А. Андреева, Е.А. Друй, Ю.М. Мареева, А.Е. Друй, Л.Н. Шелихова, А.И. Карачунский, М.А. Масчан	
Результаты расширенного фенотипирования болезни Виллебранда в рамках программы дистанционной диагностики у детей	102
А.В. Полетаев, Е.А. Серегина, А.В. Пшонкин, Н.А. Карамян, Д.В. Федорова, П.А. Жарков	
Использование метода проточной цитофлуориметрии для верификации диагноза X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го и 2-го типов	108
Д.Е. Першин, В.А. Ведмедская, М.С. Фадеева, И.С. Владимиров, Е.А. Кулаковская, А.А. Роппельт, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Ю.А. Родина, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина	
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга	120
А.А. Меришавян, Л.И. Папуша, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько, В.В. Бриллиантова, А.В. Артемов, А.И. Карачунский	
Сложности диагностики синдрома растущей тератомы на примере двух клинических наблюдений	126
К.Ю. Синиченкова, Е.С. Тютикова, Ю.Н. Ликарь, А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков	
Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы	133
С.Б. Бабаханова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербаков, В.Ю. Рощин, А.Е. Друй, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская	
Клинический случай медиастинальной тератомы у подростка с синдромом Клайнфельтера	143
С.С. Салиева, Р.З. Боранбаева, Б.М. Жумадуллаев, К.Э. Хаиров, Е.В. Кривенко, А.Ш. Тайнекова, А.Н. Бекишева, М.К. Каражанова	
Трансформация аневризмальной костной кисты в телеангиэктатическую остеосаркому: развитие второй опухоли или ошибочный первоначальный диагноз?	150
Н.В. Жуков, Л.Л. Казакова	

- Эмбриональная рабдомиосаркома с метастатическим поражением оболочек спинного мозга: диагностический случай и МР-картина** 158

Н.А. Струмила, А.С. Краснов, М.М. Андрианов, Г.В. Терещенко

- ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные неоплазии у пациентов с первичными иммунодефицитами** 165

З.А. Нестеренко, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, А.А. Моисеева, Е.В. Дерипапа, А.Л. Козлова, Д.С. Абрамов, Д.Ю. Качанов, М.В. Телешева, С.Р. Талыпов, Е.В. Райкина, И.В. Мерсиянова, В.В. Захарова, С.Г. Манн, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Симптомы иммунной дисрегуляции как редкие проявления Х-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа** 178

А.А. Роппельт, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Е.И. Гутовская, С.А. Радыгина, Д.С. Абрамов, А.Ю. Щербина

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа** 185

А.С. Краснов, Н.С. Грачёв, И.Н. Ворожцов, Г.В. Терещенко

- Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы** 198

Е.В. Волчков, Ю.В. Ольшанская, Н.В. Мякова

- Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения** 205

Н.В. Жуков, Л.Л. Казакова, Г.А. Новичкова

- Технические особенности циторедуктивных операций и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии** 224

Д.Г. Ахаладзе, Г.С. Рабаев, Н.С. Грачёв

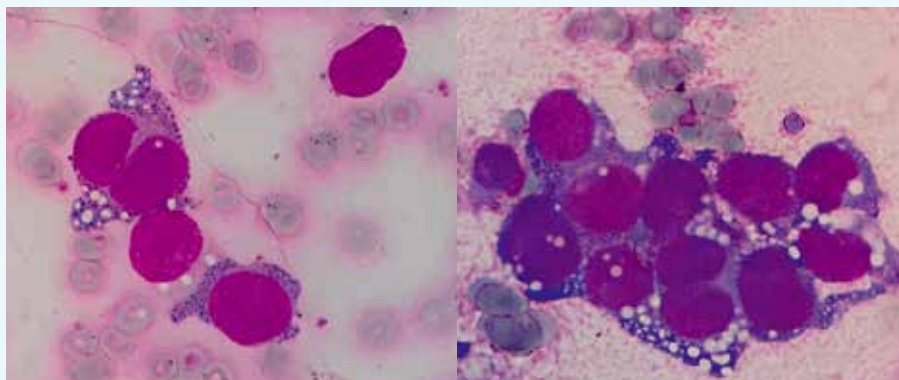
- Эритроцит как идеальный носитель для внутрисосудистой доставки лекарств** 234

Л.Д. Колева, Ф.И. Атауллаханов, Е.И. Синауридзе

- Новые направления в терапии и диагностике нарушений свертывания** 243

А.М. Шибeko, А.Н. Баландина, М.А. Пантелеев

Cover design:



***Bone marrow
metaplasia
by atypical cells***

From the article
by N.A. Andreeva et al.
(p. 94)

Recommended: Chief Editor's Choice

16

LEADING ARTICLE

Pharmacokinetics of 13-cis-Retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients

20

E.A. Litvin, D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, M.Ya. Yadgarov,
T.V. Shamanskaya

ORIGINAL ARTICLE

Hepatoblastoma relapses after front-line therapy according to SIOPEL protocols: clinical characteristics and outcome

32

R.A. Moiseenko, A.V. Filin, D.G. Akhaladze, S.R. Talypov, M.A. Rakov,
E.V. Feoktistova, G.V. Tereshchenko, E.F. Kim, T.V. Shamanskaya,
S.R. Varfolomeeva, G.A. Novichkova, D.Yu. Kachanov

Epidural compression in infants less than 6 months of life with neuroblastoma: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

46

E.V. Gorokhova, D.Yu. Kachanov, O.B. Merishavyan, S.P. Khomyakova,
S.S. Ozerov, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, D.M. Konovalov,
V.Yu. Roshchin, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva, T.V. Shamanskaya

Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options

58

L.I. Papusha, E.F. Valiakhmetova, A.E. Druy, L.A. Yasko, K.A. Voronin,
M.A. Zaitseva, E.A. Salnikova, E.V. Raikina, G.A. Novichkova, A.I. Karachunsky

Bilateral adrenal neuroblastoma: clinical presentation, diagnostic and therapeutic approaches, treatment results

66

N.A. Andreeva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar,
A.E. Druy, V.Yu. Roshchin, M.Ya. Yagdarov, T.V. Shamanskaya

Prevalence of <i>FOXO1</i> gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology	82
A.S. Sharlai, G.K. Botiraliyeva, A.E. Druy, V.Yu. Roshchin, D.M. Konovalov	
Expression of WT1 in Renal Rhabdoid tumors: immunohistochemistry and molecular genetics	88
A.M. Mitrofanova, A.E. Druy, A.S. Sharlai, D.M. Konovalov	
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for alveolar rhabdomyosarcoma: the first clinical experience of haploidentical transplantation	94
N.A. Andreeva, E.A. Druy, Yu.M. Mareeva, A.E. Druy, L.N. Shelikhova, A.I. Karachunsky, M.A. Maschan	
Results of extended phenotyping of von Willebrand disease in the remote diagnostic program in children	102
A.V. Poletaev, E.A. Seregina, A.V. Pshonkin, N.A. Karamyan, D.V. Fedorova, P.A. Zharkov	
Verification of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and 2 using a flow cytometry method	108
D.E. Pershin, V.A. Vedmedskaya, M.S. Fadeeva, I.S. Vladimirov, E.A. Kulakovskaya, A.A. Roppelt, A.M. Kieva, E.V. Raykina, Yu.A. Rodina, M.A. Maschan, A.Yu. Shcherbina	
CLINICAL OBSERVATION	
Case report of pilocytic astrocytoma of the brainstem	120
A.A. Merishavyan, L.I. Papusha, E.F. Valiakhmetova, A.E. Druy, L.A. Yasko, V.V. Brilliantova, A.V. Artyomov, A.I. Karachunsky	
Challenges in the diagnosis of growing teratoma syndrome: two case reports	126
K.Yu. Sinichenkova, E.S. Tyutikova, Yu.N. Likar, A.M. Mitrofanova, D.M. Konovalov, D.V. Litvinov, N.V. Zhukov	
Ganglioneuroma as the phenomenon of neuroblastoma maturation	133
S.B. Babakhanova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, V.Yu. Roshchin, A.E. Druy, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya	
A clinical case report of mediastinal teratoma in an adolescent patient with Klinefelter syndrome	143
S.S. Saliyeva, R.Z. Boranbayeva, B.M. Zhumadullayev, K.E. Khairov, E.V. Krivenko, A.Sh. Tainekova, A.N. Bekisheva, M.K. Karazhanova	
The transformation of aneurysmal bone cyst into telangiectatic osteosarcoma: the development of a second tumour or a wrong initial diagnosis?	150
N.V. Zhukov, L.L. Kazakova	

Embryonal rhabdomyosarcoma with distant spinal cord metastasis: case and MR-imaging	158
N.A. Strumila, A.S. Krasnov, M.M. Andrianov, G.V. Tereschenko	

Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors in patients with primary immunodeficiencies	165
Z.A. Nesterenko, A.A. Roppelt, Yu.A. Rodina, A.A. Moiseeva, E.V. Deripapa, A.L. Kozlova, D.S. Abramov, D.Yu. Kachanov, M.V. Teleshova, S.R. Talypov, E.V. Raykina, I.V. Mersiyanova, V.V. Zakharova, S.G. Mann, G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina	

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

Immune dysregulation symptoms as a rare manifestation of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1	178
A.A. Roppelt, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, A. Kieva, E.M. Raykina, E.I. Gutovskaya, S.A. Radygina, D.S. Abramov, A.Yu. Shcherbina	

LITERATURE REVIEW

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma	185
A.S. Krasnov, N.S. Grachev, I.N. Vorozhtsov, G.V. Tereschenko	
Prognostic markers of lymphoblastic lymphoma	198
E.V. Volchkov, Yu.V. Olshanskaya, N.V. Myakova	
The prevention and treatment of nausea and vomiting in children and adolescents receiving cancer treatment: the current status and possibilities for improvement	205
N.V. Zhukov, L.L. Kazakova, G.A. Novichkova	
Technical features cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy	224
D.G. Akhaladze, G.S. Rabaev, N.S. Grachev	
Erythrocyte as an ideal carrier for intravascular drug delivery	234
L.D. Koleva, F.I. Ataullakhanov, E.I. Sinauridze	
New approaches to the diagnosis and treatment of coagulation disorders	243
A.M. Shibeko, A.N. Balandina, M.A. Panteleev	



Дорогие коллеги!

Представляя последний номер журнала за 2020 год, прежде всего позвольте поздравить вас всех с наступающим Новым 2021 годом! Прошедший год был одним из самых сложных в жизни каждого из нас, нашей страны и всего мира. Неожиданно пришедшая пандемия Covid-19 нарушила привычный ритм жизни, наши планы и принесла множество серьезных проблем. Хочется надеяться, что наступающий год будет более успешным, благожелательным и плодотворным! Всем желаю здоровья, личного счастья, профессионального и творческого роста!

В этом году было опубликовано не только четыре традиционных номера журнала, но и дополнительный в виде приложения, представивший материалы Совещания иммунологов России, прошедшего в октябре 2020 года.

Мы с радостью сообщаем, что рейтинг нашего журнала в 2020 году вырос как по импакт-фактору РИНЦ, так и по Scopus. Впервые в уходящем году редакция стала получать оригинальные статьи от зарубежных авторов.

Главный редактор
Галина Анатольевна Новичкова,
 доктор медицинских наук, профессор,
 генеральный директор
 ФГБУ «Национальный медицинский
 исследовательский центр детской гематологии,
 онкологии и иммунологии
 им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Профессору Гюнтеру Хенце 75 лет!

18 марта 2011 г. в Берлине руководитель Комитета по науке в Бундестаге доктор E. Jürgen Zöllner, награждая профессора Гюнтера Хенце одной из высших степеней главного германского ордена «За заслуги перед Федеративной Республикой Германия», сказал: «Вы внесли решающий вклад в создание и развитие немецкой и международной детской онкологии. Наряду с Вашими первостепенными достижениями врача, ученого и профессора высшей школы Вы имеете исключительные заслуги – как перед университетской медициной Берлина, так и перед больными детьми во всем мире...».

Гюнтер Хенце родился 11 ноября 1945 г. в послевоенное время в городке Вайльхайм в Верхней Баварии, но в шестимесячном возрасте вместе с родителями переехал в Берлин. Гюнтер с детства любил музыку и хотел стать музыкантом. Однако в предпоследний школьный год он перенес туберкулез, долго лежал в больнице и наблюдал за работой врачей. Тогда он и решил стать врачом. Невозможно даже представить, что потеряла бы детская онкология, если бы Гюнтер Хенце в молодости сделал выбор в пользу музыки!

В 1971 г. он окончил медицинский факультет Свободного университета им. Рудольфа Вирхова в Западном Берлине. В 1972 г. защитил кандидатскую диссертацию, получил ученую степень доктора медицины и начал работать ассистентом в Городской больнице им. Рудольфа Вирхова, продолжая резидентуру в Клинике детских болезней. С 1976 г. более 30 лет, до самого ухода на пенсию, Гюнтер работал в отделении детской онкологии/гематологии в одной и той же клинике.

Сначала Г. Хенце трудился под руководством профессора Хансйорка Рима, создателя легендарного берлинского протокола лечения острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) и основоположника знаменитой научно-исследовательской группы BFM (Берлин–Франкфурт–Мюнстер). Рим сразу же поставил перед молодым ученым сложную и объемную задачу: вести планирование, учет и регулярный анализ мультицентровых терапевтических исследований в области лейкемии и неходжкинских лимфом (НХЛ) в детском возрасте. Гюнтер блестяще справился с заданием и получил 2 важных результата, на годы вперед определивших развитие детской онкогематологии как в Германии, так и во всем мире.

Во-первых, он установил основные прогностические факторы при ОЛЛ и опубликовал свои результаты в виде работы «Прогноз острой лимфобластной лейкемии в детском возрасте в зависимости от иници-



альных параметров и терапии. Анализ трех терапевтических исследований». В 1982 г. Г. Хенце блестяще защитил докторскую диссертацию. Он внес решающий вклад в создание риск-адаптированной терапии ОЛЛ, которая с 1977 г. стала стандартом лечения этого заболевания во многих странах мира.

Другой замечательный результат был связан с исследованиями в области НХЛ. В 1981 г. Хенце придумал, разработал и предложил специальную стратегию для В-НХЛ и В-ОЛЛ, состоящую из коротких, сменяющих друг друга блоков химиотерапии с применением алкилирующих соединений и метотрексата в высоких дозах с интенсивным таймингом. Так он впервые сделал это заболевание излечимым для большинства пациентов.

Центральным моментом в научной деятельности Г. Хенце стало лечение детей с лейкемией с рецидивом заболевания. В 1983 г. он создал и стал руководителем серии мультицентровых исследований ALL-REZ BFM для лечения рецидивов ОЛЛ. Хенце создал и оптимизировал концепцию комбинированного применения химиотерапии и трансплантации костного мозга у больных с рецидивами ОЛЛ. Протоколы ALL-REZ BFM 85/87/90/95/2000 стали классической моделью грамотно организованных, эффективных, контролируемых мультицентровых исследований для врачей всех стран мира. За научные исследования в области рецидивов ОЛЛ у детей и подростков 20 февраля 1998 г. профессор Хенце был удостоен премии фонда Фрица-Акера (Fritz-Acker Preis).

Большое число больных детей из разных стран и дорогостоящее лечение для них в Германии заставили профессора Хенце задуматься об интернациональном партнерстве. В 1989 г. на конференции в Веймаре он впервые встретился с профессором из России Александром Григорьевичем Румянцевым и увидел перспективы для сотрудничества. В феврале 1990 г. на конференции в Подмоскowie учеными Германии и Австрии были представлены ошеломляющие результаты лечения детей с лейкоемией: 70% из них уже в то время могли быть излечены. Между тем выживаемость в лучших клиниках стран бывшего Союза не превышала 7%.

Эта конференция сыграла решающую роль в развитии отечественной онкогематологии. Немцы откликнулись на призыв М.С. Горбачёва о развитии совместных гуманитарных проектов. Г. Хенце стал одним из ведущих экспертов в немецком проекте помощи детям, больным раком, CARE Deutschland. Главным результатом международной деятельности Г. Хенце стал проект по лечению детей с ОЛЛ «Москва–Берлин».

К началу 1990-х годов мы – врачи отделения гематологии РДКБ (Москва) – имели свой небольшой опыт лечения больных ОЛЛ и острым миелоидным лейкозом по немецким интенсивным протоколам BFM, и он оказался довольно тяжелым. Из-за недостатка опыта и отсутствия адекватной инфраструктуры даже в Москве летальность на немецком протоколе составляла более 20%. Во многих российских регионах выживаемость не превышала 40%. Профессор Хенце настоял на необходимости отказа от всех интенсивных терапевтических элементов протокола, поскольку их роль не была доказана, а токсичность, которую они вызывали, в условиях России приводила к большому числу смертельных случаев.

В марте 1991 г. мы приняли совместное решение о разработке альтернативной программы химиотерапии с полным отказом от компонентов интенсивной высококодозной терапии. Новый протокол лечения – ALL-MB показал такую же эффективность, но значительно меньшую токсичность.



Благодаря поддержке Г. Хенце и А.Г. Румянцева впервые в истории российской медицины кооперативной группой ученых были организованы мультицентровые исследования. В настоящий момент мультицентровые исследования и созданная на их основе кооперативная группа «Москва–Берлин» объединяют более 54 центров в России, Белоруссии и Армении. Результаты последнего завершеного исследования ALL-MB-2008 на основе лечения более 3500 пациентов показали, что почти 90% детей с ОЛЛ на территории России и Белоруссии могут быть спасены.

Огромный международный авторитет и заслуги профессора Хенце предопределили его участие во всех организациях, связанных с детской онкологией и гематологией:

- 1985–2011 гг. – член директората детской клиники Шарите;
- с 1992 г. – член президиума Международного общества детской онкологии (SIOP);
- 1994–2000 гг. – президент Германского общества детской онкологии и гематологии (GPOH);
- 1998–2001 гг. – президент SIOP;
- 2002–2006 гг. – президент Европейского подразделения SIOP.

Г. Хенце всегда твердо выступал за создание и развитие таких научных проектов, которые помогали бы спасать детей, больных раком, во всех странах мира. Профессор Хенце является первым и длительное время единственным немецким детским онкологом, который был избран президентом международной организации, объединяющей детских онкологов и гематологов всего мира, – SIOP.

В 1999 г. Хенце предпринял колоссальные усилия и стал одним из организаторов и ведущих членов Профессиональной сети детской онкологии и гематологии – принципиально новой структуры, созданной при поддержке Федерального министерства образования и научных исследований, для улучшения организации исследований и обеспечения пациентов.

Этот чрезвычайно умный и талантливый человек владеет не только искусством врачевания, проведения научных исследований, преподавания, но также обладает уникальным опытом администрирования и человеческого общения.

Мне выпала большая честь и удача учиться у профессора Хенце, дружить с ним и, самое главное, вместе спасать жизни тяжело больных детей. В юбилейном году мы желаем Гюнтеру еще больше сил и здоровья и надеемся на длительное продолжение наших глобальных проектов для спасения жизни детей, больных раком.

*От лица ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Александр Исаакович Карачунский*

Советуем прочесть – выбор главного редактора

Анализируя работы, представленные в журнале в текущем году, хочется отметить наиболее интересные статьи с точки зрения главного редактора, вышедшие на страницах журнала.

Традиционно в первом номере представлена подборка статей, посвященных онкогематологии. К наиболее ярким публикациям этого номера можно отнести следующие работы.

И.И. Калинина и соавт. [1] представили результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Авторы убедительно продемонстрировали эффективность использования циторедуктивной фазы в составе даунорубина и этопозиды в низких дозах в сочетании с высокими дозами дексаметазона, что позволило достичь существенного снижения смертельного лейкостаза (11%). В целом использование протокола ОМЛ-ММ-2006 в группе пациентов с гиперлейкоцитозом позволило добиться общей выживаемости 56%.

Очень важным для клиники является представление на страницах нашего журнала последних рекомендаций по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями. Г.Г. Солопова и соавт. [2] суммировали международный и свой собственный опыт диагностики и лечения грозного осложнения у иммунокомпрометированных пациентов детского возраста. Достоин внимания и предложенное ими схематичное представление алгоритма выбора противогрибковой терапии.

А.А. Мартыанов и соавт. [3] представили результаты фундаментального исследования влияния мутации гена WAS на внутриклеточную кальциевую сигнализацию тромбоцитов, изменения формы и способности связывания их фибрина при синдроме Вискотта–Олдрича (СВО). Авторами показано, что для тромбоцитов при СВО характерно повышение цитозольной концентрации кальция в состоянии покоя: при стимуляции таких тромбоцитов аналогами коллагена концентрация кальция нарастает

существенно быстрее, чем у здоровых людей. Вместе с тем уменьшение объема тромбоцитов при СВО может быть одной из причин повышения концентрации кальция в состоянии покоя по сравнению со здоровыми добровольцами.

2020 год был омрачен уходом из жизни одного из основоположников трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в России, профессора Бориса Владимировича Афанасьева. Усилиями детских трансплантологов России, его соратников и учеников был подготовлен второй номер нашего журнала.

Исследование М.А. Масчана и соавт. [4] дает представление о масштабах работы Б.В. Афанасьева по разработке и внедрению протоколов ТГСК в нашей стране. Только за последние годы суммарный прирост ТГСК составил 28% как для аутологичных, так и для аллогенных трансплантаций. Авторы обратили внимание на тот факт, что, несмотря на существенный прирост выполняемых ТГСК у детей, тем не менее остается значимый дефицит данного вида медицинской помощи в нашей стране.

Результаты клинического исследования, представленные О.В. Паиной и соавт. [5], касаются до сих пор нерешенной проблемы – лечения младенческих лейкозов высокой группы риска. Трансплантологами НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой под руководством Б.В. Афанасьева был предложен протокол ТГСК от идентичного неродственного и гаплоидентичного родственного доноров. В результате общая выживаемость пациентов с младенческим лейкозом при длительности наблюдения 5 лет составила 79% и 73% соответственно [5].

Внедрение трансплантационных технологий в терапию других заболеваний также способствует увеличению числа излеченных пациентов, что аргументированно отражено в статьях второго номера журнала.

В работе А.К. Кантулаевой и соавт. [6] показано, что использование TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплеции при ТГСК у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза позволяет достичь общей выживаемости

95% вне зависимости от типа донора и режимов кондиционирования.

Статья Т.А. Быковой и соавт. [7] показывает успехи радикального лечения пациентов с лизосомальной болезнью накопления – мукополисахаридозом 1-го типа (синдром Гурлер). Общая выживаемость пациентов с этой патологией благодаря усилиям трансплантологов достигла 87%.

В этом же номере была опубликована работа А.В. Козлова и соавт. [8], выполненная под руководством профессора Б.В. Афанасьева и посвященная современным возможностям терапии неходжкинских лимфом с рефрактерным или рецидивирующим течением. Было показано, что использование ингибиторов контрольных точек позволяет добиться ремиссии почти в трети случаев у ранее некурабельных пациентов.

Достойное место на страницах журнала занимают проблемы незлокачественной гематологии, которым был посвящен третий номер. Работы К.И. Пшеничной и соавт. [9] и У.А. Маркеловой и соавт. [10] обратили наше внимание на возможности использования обычных автоматических гематологических анализаторов в скрининговой диагностике гипохромных анемий.

Проблемам современной диагностики одной из самых распространенных коагулопатий – болезни Виллебранда – посвящена статья А.В. Полетаева и соавт. [11]. Авторы показали, что применение программы дистанционной диагностики решает большинство проблем удаленных и малонаселенных регионов нашей страны, позволяя каждому нуждающемуся получить качественное гематологическое обследование.

В текущем, четвертом, номере представлена подборка работ, посвященных вопросам солидной онкологии у детей, рассматриваются проблемы нейроонкологии, терапии рецидивов гепатобластомы, диагностики и выбора терапии опухолей редкой локализации и природы.

Л.И. Папуша и соавт. [12] представили анализ частоты встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* у детей с глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ). Известно, что абер-

рации гена *BRAF* активируют сигнальный путь MAPK, что способствует развитию ГНСЗ – одной из наиболее распространенных опухолей центральной нервной системы у детей. Авторы показали, что встречаемость данной мутации отмечена в 21,7% случаев у детей с ГНСЗ, это и определяет агрессивное течение заболевания [12]. Далее авторы проводят разбор результатов международных клинических исследований по применению таргетной терапии при данном генотипе ГНСЗ, показывая возможность включения таргетных препаратов в программы терапии детей для повышения выживаемости.

Другой наиболее частой первичной злокачественной опухолью детского возраста является гепатобластома, которая в 12% случаев рецидивирует. Р.А. Моисеенко и соавт. [13] описали результаты лечения таких пациентов с использованием программной терапии по протоколу SIOPEL. Применение данного протокола в комбинации с повторным хирургическим вмешательством позволило достичь безрецидивной выживаемости в среднем 66,6%.

Особого внимания заслуживает публикация Н.В. Жукова и Л.Л. Казаковой [14], открывающая дискуссию по вариантам трактовки диагноза – вторая опухоль или ошибочный первоначальный диагноз? Авторы подробно анализируют схожесть как инициальной клинической картины, рентгеносемиотики, так и морфологической картины аневризмальной костной кисты и телеангиозклатической остеосаркомы. Вместе с тем они приводят информацию о современной концепции патогенеза аневризмальной костной кисты и возможности ее трансформации в телеангиозклатическую остеосаркому.

В завершение хочу отметить уникальное представление данных по ювенильной ангиофиброме носоглотки и основания черепа А.С. Красновым и соавт. [15]. В этой обзорной статье авторы используют все современные технические ресурсы, что дает возможность виртуального присутствия на операции с применением компьютер-ассистированной навигационной системы.

Литература

1. Калинина И.И., Захаров Н.В., Венев Д.А., Салимова Т.Ю., Петрова У.Н., Горонкова О.В. и др. Результаты терапии детей с острым миелоидным лейкозом и инициальным гиперлейкоцитозом по протоколу ОМЛ-ММ-2006. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (1): 9–17. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-9-17
2. Солопова Г.Г., Масчан А.А., Новичкова Г.А. Рекомендации 2020 года по диагностике и терапии инвазивного аспергиллеза у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (1): 158–66. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-158-166
3. Мартыанов А.А., Морозова Д.С., Хорева А.Л., Пантелеев М.А., Щербина А.Ю., Свешникова А.Н. Особенности внутриклеточной кальциевой сигнализации тромбоцитов при синдроме Вискотта–Олдрича. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (1): 100–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-100-107
4. Масчан М.А., Скоробогатова Е.В., Шелихова Л.Н., Балашов Д.Н., Благонравова О.Л., Долгополов И.С. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей в России: краткий обзор активности в 2015–2018 гг. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 22–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-22-29
5. Паина О.В., Рахманова Ж.З., Кожокар П.В., Фролова А.С., Цветкова Л.А., Разумова С.В. и др. Результаты аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от совместимого неродственного и родственного гаплоидентичного донора у детей с младенческим лейкозом высокой группы риска в первой и второй ремиссии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 30–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-30-37
6. Кантулаева А.К., Гутовская Е.И., Лаберко А.Л., Радыгина С.А., Козловская С.Н., Лившиц А.М. и др. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток с процессингом трансплантата TCR $\alpha\beta$ ⁺/CD19⁺-деплецией у детей с генетически обусловленными формами гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 38–45. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-38-45
7. Быкова Т.А., Овечкина В.Н., Осипова А.А., Боровкова А.С., Доценко А.А., Маркова И.В. и др. Оценка эффективности аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при мукополисахаридозе I типа (синдром Гурлер): опыт НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 83–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-83-92
8. Козлов А.В., Казанцев И.В., Юхта Т.В., Толкунова П.С., Геворгян А.Г., Лепик К.В. и др. Использование ингибиторов контрольных точек у детей с неходжкинскими лимфомами. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (2): 112–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-112-120
9. Пшеничная К.И., Ивашкина Т.М., Зайдина М.В. Определение гемоглобина ретикулоцитов – современный подход к диагностике железодефицитных состояний у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 32–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-32-35
10. Маркелова У.А., Плясунова С.А. Оценка информативности расчетных эритроцитарных индексов при первичной диагностике талассемий. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 36–40. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-36-40
11. Полетаев А.В., Серегина Е.А., Федорова Д.В., Жарков П.А. Современные возможности дистанционной диагностики болезни Виллебранда у детей, проживающих на территории Российской Федерации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (3): 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60
12. Папуша Л.И., Валиахметова Э.Ф., Друй А.Е., Ясько Л.А., Воронин К.А., Зайцева М.А. и др. Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене BRAF у детей: особенности клинического течения и возможности терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 58–65. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65
13. Моисеенко Р.А., Филин А.В., Ахаладзе Д.Г., Талыпов С.Р., Раков М.А., Феоктистова Е.В. и др. Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших программную терапию по протоколам SIOPEL: клинические характеристики и результаты лечения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 32–44. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44
14. Жуков Н.В., Казакова Л.Л. Трансформация аневризимальной костной кисты в телеангиоэктатическую остеосаркому: развитие второй опухоли или ошибочный первоначальный диагноз? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 150–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157
15. Краснов А.С., Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Терещенко Г.В. Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 185–97. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-97

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 18.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Литвин Евгений Александрович,
канд. мед. наук, научный сотрудник
лаборатории молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: evgeny.litvin@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

Фармакокинетика 13-цис-Ретиноевой кислоты у пациентов с нейробластомой группы высокого риска

Е.А. Литвин, Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, А.В. Пшонкин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

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

13-цис-Ретиноевая кислота (13-цис-РК) является дифференцировочным агентом для клеток нейробластомы (НБ) и входит в состав постконсолидационной терапии пациентов группы высокого риска. Эффективность данного терапевтического подхода в настоящее время продолжает изучаться. В исследовании фармакокинетики методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором в зависимости от способа приема 13-цис-РК (целые капсулы или извлечение препарата из капсул) включены 26 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование показало, что терапевтической концентрации > 2 мкмоль/л при приеме 13-цис-РК в дозе 160 мг/м² удалось достичь в обеих группах независимо от способа приема препарата. Однако содержание в плазме крови 13-цис-РК на 4 ч после введения на 14-й день терапии было выше в группе пациентов, принимавших целую капсулу ($4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л), чем в группе больных, которым для приема необходимо было вскрытие капсулы ($1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л) ($p = 0,022$). Внедрение в клиническую практику терапевтического мониторинга уровня 13-цис-РК в плазме крови у детей с НБ группы высокого риска с оценкой пиковой концентрации и коррекции дозы в последующих курсах может быть важным компонентом оптимизации постконсолидационной терапии, направленным на улучшение выживаемости.

Ключевые слова: дети, нейробластома, группа высокого риска, дифференцировочная терапия, 13-цис-Ретиноевая кислота, фармакокинетика

Литвин Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 20–31.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

Pharmacokinetics of 13-cis-Retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients

E.A. Litvin, D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, A.V. Pshonkin, M.Ya. Yadgarov, T.V. Shamanskaya

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

13-cis-Retinoic acid is a differentiation agent for neuroblastoma cells and is a part of post-consolidation therapy for high-risk patients. The effectiveness of this therapeutic approach is currently under study. 26 patients with high-risk neuroblastoma treated at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology were included in the study of 13-cis-Retinoic acid pharmacokinetics by high-performance liquid chromatography assay with ultraviolet detector depending on the method of administration of drug (swallowed capsules or opened capsules before administration). This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The current study showed that the therapeutic concentration of > 2 μM when taking 13-cis-Retinoic acid at a dose of 160 mg/m²/day was achieved in two groups, regardless of the method of drug administration. However, plasma concentrations of 13-cis-Retinoic acid at 4 hours after administration on the 14th day of therapy were higher in the group of patients who swallowed the capsules (4.1 ± 1.8 μM), compared to those who could not do it (1.9 ± 1.5 μM) ($p = 0.022$). The introduction into the clinical practice of therapeutic drug monitoring of 13-cis-retinoic acid in high-risk neuroblastoma patients with an assessment of peak concentration and dose adjustment of the following courses may be an important point in the attempt to optimize post-consolidation therapy and improve prognosis.

Key words: children, neuroblastoma, high-risk group, differentiation therapy, 13-cis-Retinoic acid, pharmacokinetics

Litvin E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 20–31.

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-20-31

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 7–8% всех злокачественных новообразований у детей 0–14 лет [1]. Показано, что НБ крайне гетерогенная по биологическим характеристикам и поведению опухоли. У детей раннего возраста заболевание, как правило, протекает благоприятно, при этом у 50% пациентов

может быть зарегистрирован феномен спонтанной регрессии, в основе которого лежит апоптоз опухолевых клеток [2]. Напротив, у детей в возрасте старше 12–18 месяцев в ряде случаев НБ характеризуется агрессивным клиническим течением, ответственным за большинство случаев смерти от данного новообразования. В основе указанных клинических различий лежит молекулярно-генетический профиль опухоли.

Следует отметить, что одной из особенностей биологического поведения НБ является ее способность к спонтанной и индуцируемой дифференцировке опухолевых клеток, при этом данный феномен не ограничен только локализованными формами заболевания, но возможен и у пациентов с наличием отдаленных метастазов [3].

Данный факт послужил основанием к исследованию и внедрению в клиническую практику лекарственных препаратов, обладающих свойствами индуцировать дифференцировку нейробластов. Важным клиническим обоснованием необходимости данной терапии являлись неудовлетворительные результаты лечения пациентов группы высокого риска. Интенсивная полихимиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и лучевая терапия в сочетании с хирургическим лечением приводили к высокому уровню достижения полного и частичного ответов, однако даже у пациентов, достигших полного ответа, частота рецидивов оставалась очень высокой за счет персистенции опухолевых клеток, соответствовавших концепции существования минимальной остаточной болезни при НБ [4].

Воздействие на остаточную популяцию опухолевых клеток путем индукции дифференцировки и блока пролиферации послужило основанием для активного изучения дифференцировочных агентов в лечении НБ.

Одним из таких агентов является 13-цис-Ретиновая кислота (13-цис-РК, изотретиноин) эффективность которой была показана в ряде доклинических и клинических исследований [4–7].

Однако до сих пор вопросы об эффективности данной терапии, особенностях метаболизма в зависимости от формы приема препарата остаются не до конца изученными. Исследование, проведенное G.J. Veal и соавт., показало важность достижения пиковой концентрации 13-цис-РК в плазме крови ($C_{\max}$) 2 мкмоль/л и более, а также коррекции дозы препарата при более низких ее концентрациях [8].

Представленное в статье исследование направлено на определение фармакокинетики (ФК) 13-цис-РК у пациентов с НБ группы высокого риска в зависимости от способа приема препарата (прием целой капсулы или извлечение препарата из капсулы для маленьких детей, неспособных проглотить ее целиком).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 26 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России за период с октября 2017 г. по март 2019 г., демографические параметры которых указаны в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика пациентов с НБ группы высокого риска, включенных в исследование по ФК 13-цис-РК ($n = 26$)

Table 1

General characteristics of patients with high-risk neuroblastoma included in the study of the pharmacokinetics of 13-cis-Retinoic acid (13-cis-RA) ($n = 26$)

Параметр Parameter	Значение Value	
Медиана возраста, месяцы Median age, months	37,3 (разброс 7–110) 37.3 (range: 7–110)	
Распределение по возрастным группам (месяцы), n (%): Distribution by age groups (months), n (%):		
0–12	4 (15)	
12–24	5 (19)	
24–36	3 (12)	
36–48	6 (23)	
48–60	2 (8)	
> 60	6 (23)	
Распределение по полу (соотношение мальчики: девочки – 1:1,3), n (%): Sex distribution (male:female ratio – 1:1.3), n (%):		
мальчики boys	11 (42)	
девочки girls	15 (58)	
Стадия по INSS, n (%): INSS stage, n (%):		
1	0	
2	3 (12)	
3	0	
4	23 (88)	
4S	0	
Статус гена MYCN, n (%): The MYCN gene status, n (%):		
наличие амплификации MYCN amplification	8 (31)	
отсутствие амплификации no MYCN amplification	15 (57)	
Gain	3 (12)	
Форма приема 13-цис-РК, n (%): Method of 13-cis-RA administration, n (%):		
прием целой капсулы whole capsule	16 (62)	
извлечение содержимого из капсулы the contents of the opened capsule	10 (38)	
Причины отмены приема 13-цис-РК ($n = 7$), n : Reasons for 13-cis-RA discontinuation ($n = 7$), n :		
гиперкальциемия hypercalcemia	4	
инфекционный эпизод infectious episode	1	
азотемия azotemia	1	
развитие фимоза, болевой синдром development of phimosis, pain syndrome	1	
Токсичность III–IV степени Grade III–IV toxicity	Целые капсулы, n Whole capsules, n	С извлечением активного вещества, n The contents of the opened capsule, n
Кожная Skin toxicity	8	3
Гастроинтестинальная Gastrointestinal toxicity	2	–
Почечная Renal toxicity	4	1
Болевой синдром Pain syndrome	2	1
Гиперкальциемия Hypercalcemia	3	1
Гематологическая Hematologic toxicity	1	–

Родители пациентов либо их законные представители подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследование и стадирование НБ осуществлялось согласно международным рекомендациям (стадирование по International Neuroblastoma Staging System (INSS)) [9, 10]. Терапия проводилась по модифицированному протоколу NB-2004 [11].

Всем пациентам, вошедшим в исследование, согласно рекомендациям протокола, были проведены индукционная терапия, высокодозная химиотерапия (треосульфат и мелфалан) с последующей ауто-ТГСК.

Препарат 13-цис-ПК (Роаккутан) вводился в качестве постконсолидационной терапии. Режим введения – перорально в суточной дозе 160 мг/м², начиная с 30-го дня после переливания периферических стволовых клеток и в течение 14 дней в 2 приема за сутки (каждые 12 ч), интервал между курсами 14 дней.

Концентрация 13-цис-ПК в плазме крови оценивалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором (ВЭЖХ-УФ). Для анализа были взяты временные точки: перед введением 13-цис-ПК (0 ч), через 1, 2, 4 и 6 ч в 1-е сутки введения и на 14-е сутки. Данные, полученные от пациентов, были объединены в 4 группы:

- А – данные 1-го дня, вскрытые капсулы ($n = 6$);
- Б – данные 1-го дня, целые капсулы ($n = 14$);
- В – данные 14-го дня, вскрытые капсулы ($n = 4$);
- Г – данные 14-го дня, целые капсулы ($n = 13$).

Часть пациентов была исключена из анализа на 14-й день в связи с появлением токсических эффектов и отменой терапии, по этой же причине нескольким пациентам не удалось выполнить обсчет параметров ФК (нехватка всех точек для построения фармакокинетических кривых).

Токсичность препарата оценивалась по международным критериям токсичности (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE).

Методика количественного определения 13-цис-Ретиноевой кислоты

Как уже описывалось выше, для количественного анализа 13-цис-ПК в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева разработана и валидирована методика, основанная на ВЭЖХ-УФ. Валидацию проводили по следующим параметрам: селективность, точность, прецизионность, линейность, стабильность; также был определен предел количественного обнаружения и учитывался эффект матрицы.

Фармакокинетический анализ

Для расчета параметров ФК по данным концентраций препарата в плазме крови использовали программное обеспечение WinNonLin версии 6.1. В

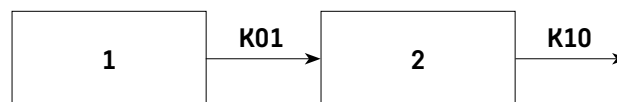
качестве модели была выбрана однокомpartmentная модель с кинетикой всасывания и выведения первого порядка (далее в тексте модель №3).

Рисунок 1

Однокомpartmentная модель с кинетикой всасывания и выведения первого порядка

Figure 1

One-compartment model with first-order absorption and elimination kinetics



Концентрация препарата в момент времени задается уравнением:

$$C(T) = D \times K01/V/(K01 - K10) \times (\exp(-K10 \times T) - \exp(-K01 \times T)),$$

где $C(T)$ – концентрация 13-цис-ПК в момент времени, D – доза препарата, $K01$ – константа скорости всасывания, $K10$ – константа скорости элиминации, V – объем распределения, T – интересующий момент времени.

Данные, не укладывающиеся в эту модель, обсчитывали модельно-независимым методом (NCA) и сравнивали с результатами компартментной модели. Сравнение проводили по параметрам Cl/F (наблюдаемый клиренс), AUC (площадь под кривой), $K10HL$ (время полувыведения для модельно-независимого метода $T_{1/2}$), V/F (кажущийся объем распределения), T_{max} (время достижения максимальной концентрации) и C_{max} (пиковая концентрация), указанным в таблице 2.

Статистический анализ

Для определения различий между параметрами ФК ввиду малой выборки пациентов использовали критерий Манна–Уитни. Статистическая значимость была дана для значений $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Медиана возраста пациентов, включенных в исследование, на момент постановки диагноза НБ составила 37,3 (разброс: 7–110) мес. В зависимости от возраста пациенты распределились следующим образом: до 1 года – 4 (15%) человека, от 1 года до 2 лет – 5 (19%), от 2 до 3 лет – 3 (12%), от 3 до 4 лет – 6 (23%), от 4 до 5 лет – 2 (8%), старше 5 лет – 6 (23%) детей. Как мы видим, 34% из числа всех больных были дети первых 2 лет жизни, у которых прием капсулы целиком, вероятнее всего, вызовет затруднение. Соотношение мальчики:девочки – 1:1,3. Распределение по стадиям INSS: 23 (88%) пациента имели 4-ю стадию, 3 (12%) – 2-ю. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) у 8 (31%) пациентов выявлена амплификация гена *MYCN*,

у 15 (57%) больных неблагоприятных цитогенетических маркеров не выявлено и у 3 (12%) детей определен gain *MYCN*. Информация представлена в таблице 1.

Фармакокинетика 13-цис-Ретиноевой кислоты

По каждой группе пациентов подсчитаны параметры ФК, объединенные в таблице 3.

Исходя из этих результатов видно, что всем пациентам удалось набрать терапевтическую концентрацию изотретионина в плазме крови (выше 2 мкмоль/л). Статистический анализ не выявил различий кроме параметра T_{max} в группах А и Б ($p = 0,047$), т. е. препарат достигал максимальной концентрации в плазме в случае извлечения его из капсулы быстрее, чем при приеме капсулы целиком.

Объем распределения во всех случаях кроме группы В означал, что изотретионин имеет сродство к тканям НБ. Показатели AUC и K10HL с течением времени растут, что связано с достижением стабильного состояния в процессе терапии.

Также более детальный анализ концентраций показал, что содержание 13-цис-РК на 4-й час после введения на 14-й день терапии у группы Г (прием целой капсулы) было выше и составило $4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л, а у группы В (извлечение препарата из капсулы) – $1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л ($p = 0,022$), на 6-й час различия субзначимы ($p = 0,181$). Также выявлены субзначимые различия на 4-й час 1-го дня терапии у группы Б ($p = 0,109$).

Таблица 2

Данные моделирования ФК-параметров

Table 2

Pharmacokinetic modeling data

Параметр Parameter	AUC, мкмоль/л*ч AUC, $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$	C_{max} , мкмоль/л C_{max} , $\mu\text{mol/L}$	T_{max} , ч T_{max} , h	Cl/F, л/ч Cl/F, L/h	V/F, л V/F, L	K10HL, ч K10HL, h
NCA	$27,54 \pm 29,28$	$5,88 \pm 7,09$	$3,27 \pm 1,94$	$2,47 \pm 2,86$	$12,67 \pm 10,00$	$29,39 \pm 64,63$
Модель №3 Model №3	$68,85 \pm 83,42$	$4,16 \pm 2,45$	$2,82 \pm 1,63$	$2,25 \pm 2,45$	$8,87 \pm 6,20$	$9,51 \pm 14,69$

Note. Here and in table 3: AUC – area under the curve, C_{max} – peak concentration, T_{max} – time-to-peak concentration, Cl/F – apparent clearance, V/F – apparent volume of distribution, K10HL – elimination half-life, K01HL – absorption half-life.

Таблица 3

Сравнение параметров ФК пациентов с НБ по группам

Table 3

The comparison of the pharmacokinetic parameters of neuroblastoma patients between the groups

Параметр Parameter	Исследуемые группы Groups under study				Межгрупповое сравнение, p-value Intergroup comparison, p-value	
	А	Б	В	Г	А/Б	В/Г
AUC, мкмоль/л*ч AUC, $\mu\text{mol/L}\cdot\text{h}$	$22,041 \pm 18,153$	$36,248 \pm 20,939$	$71,678 \pm 48,817$	$103,523 \pm 101,966$	0,253	0,721
C_{max} , мкмоль/л C_{max} , $\mu\text{mol/L}$	$4,281 \pm 3,732$	$3,112 \pm 1,767$	$5,804 \pm 1,058$	$4,201 \pm 1,756$	0,353	0,799
T_{max} , ч T_{max} , h	$1,829 \pm 0,429$	$2,693 \pm 0,343$	$2,368 \pm 1,571$	$3,418 \pm 1,941$	0,047*	0,064
Cl/F, л/ч Cl/F, L/h	$4,374 \pm 3,108$	$2,076 \pm 1,108$	$1,041 \pm 0,709$	$1,648 \pm 2,075$	0,147	0,769
V/F, л V/F, L	$10,157 \pm 6,676$	$12,201 \pm 9,095$	$5,581 \pm 1,408$	$7,543 \pm 3,149$	0,890	0,154
K10HL, ч K10HL, h	$1,749 \pm 0,634$	$7,406 \pm 9,389$	$8,123 \pm 6,470$	$14,209 \pm 18,212$	0,142	0,895
K01HL, ч K01HL, h	$1,126 \pm 0,459$	$1,493 \pm 0,680$	$0,588 \pm 0,340$	$1,697 \pm 1,411$	0,875	0,725

Примечание. * – критическое значение $p = 0,05$.

Note. * – the critical value of $p = 0,05$

Оценка токсичности

У 7 (27%) из 26 пациентов выраженное изменение клинических данных и лабораторных показателей потребовало отмены препарата на 1-м курсе приема 13-цис-РК (таблица 1).

Токсичность препарата III–IV степени оценивалась по общим критериям токсичности СТСАЕ. Всем пациентам до начала терапии, на 8-й и 14-й дни или при появлении клинических жалоб проводилась оценка биохимического и клинического анализа крови. В ходе нашего исследования отмечена корреляция между проявлением токсичности и пиковой концентрации 13-цис-РК в сыворотке крови у некоторых пациентов разных групп.

Всего у 15/26 (58%) пациентов отмечена токсичность III–IV степени; в группе детей, которые принимали целые капсулы, у 11/16 (69%) зафиксирована токсичность III–IV степени, из которых 10 (91%) достигли концентрации 13-цис-РК более 4 мкмоль/л в плазме крови. В группе пациентов, которым приходилось вскрывать капсулы, у 4/10 (40%) детей выявлена токсичность III–IV степени, при этом концентрация 13-цис-РК более 4 мкмоль/л в плазме крови была отмечена у 3 (75%) пациентов.

В группе пациентов, которые принимали капсулы целиком, у 11/16 (69%) детей (при достижении концентрации 13-цис-РК более 4 мкмоль/л, $n = 10$) наблюдалась гематологическая ($n = 1$) и гастроинтестинальная токсичность ($n = 2$), кожные проявления

Таблица 4

Результаты сравнения концентрации (С; мкмоль/л) 13-цис-РК в 1-й день в 0, 2, 4, 6 ч между группами А и Б с использованием критерия Манна–Уитни

Table 4

The results of comparison of 13-cis-RA concentration (C; $\mu\text{mol/l}$) measured on Day 1 at Hour 0, 2, 4 and 6 between groups A and B using the Mann–Whitney test

Время, ч Time, h	Группа пациентов с учетом концентрации 13-цис-РК, мкмоль/л Patient group with respect to the concentration of 13-cis-RA, μmol/l								Межгрупповое сравнение, p-value Inter group com pari son, p-value
	А				Б				
	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	
0	0,18	0,20	0	0,40	0,16	0,08	0	0,20	0,153
1	1,29	2,17	0,13	5,07	1,19	2,88	0	15,18	0,968
2	1,85	4,21	0,86	14,90	1,99	3,29	0,20	13,27	0,841
4	2,51	2,40	0,46	4,36	3,95	5,91	1,32	34,56	0,109*
6	2,15	1,84	0,16	3,32	2,72	5,93	1,07	43,37	0,239

Примечание. Значение p рассчитывалось для медианных значений концентрации 13-цис-РК. Критическое значение $p = 0,05$; различий не выявлено. * – на 4 ч различия субзначимы.

Note. P-value was calculated for the median values of 13-cis-Retinoic acid concentration. The critical value of $p = 0.05$; no difference in 13-cis-RA concentrations was detected. * – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 4 was sub-significant.

Таблица 5

Результаты сравнения концентрации (С; мкмоль/л) 13-цис-РК на 14-е сутки в 0, 2, 4, 6 ч между группами В и Г с использованием критерия Манна–Уитни

Table 5

The results of comparison of 13-cis-Retinoic acid concentration (C; $\mu\text{mol/l}$) measured on Day 14 at Hour 0, 2, 4 and 6 between groups B and Г using the Mann–Whitney test

Время, ч Time, h	Группа пациентов с учетом концентрации 13-цис-РК Patient group with respect to the concentration of 13-cis-RA								Межгрупповое сравнение, p-value Inter group com pari son, p-value
	В				Г				
	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	Медиана Median	Среднее значение Mean value	Минимальное значение Minimum value	Максимальное значение Maximum value	
0	1,46	1,44	0,18	2,49	1,80	1,97	0	5,03	0,46
1	1,90	2,26	0	6,73	1,89	2,43	0,66	6,92	0,59
2	1,95	2,47	0,45	4,78	2,37	3,20	0,83	7,85	0,46
4	1,67	1,97	0,36	4,82	5,19	4,16	1,11	5,93	0,02*
6	1,83	2,24	0,27	4,54	3,05	3,2	1,28	5,07	0,18**

Примечание. Значение p рассчитывалось для медианных значений концентрации 13-цис-РК. Критическое значение $p = 0,05$. * – различия выявлены на 4 ч; ** – на 6 ч различия субзначимы.

Note. P-value was calculated for the median values of 13-cis-RA concentration. The critical value of $p = 0.05$. * – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 4 was detected. ** – the difference in 13-cis-RA concentrations measured at Hour 6 was sub-significant.

($n = 8$), болевой синдром ($n = 2$), азотемия ($n = 5$), электролитные нарушения (гиперкальциемия) ($n = 2$) III–IV степени и у 1 пациента с концентрацией 13-цис-РК менее 4 мкмоль/л (3,5 мкмоль/л) была отмечена только гиперкальциемия III степени. В группе пациентов, которым приходилось вскрывать капсулы, у 4/10 (40%) детей (концентрация 13-цис-РК более 4 мкмоль/л, $n = 3$) отмечались кожные проявления ($n = 2$), электролитные нарушения (гиперкальциемия) ($n = 1$) III–IV степени (таблица 1), в то же время у пациента с концентрацией 13-цис-РК менее 4 мкмоль/л (3 мкмоль/л) токсичность проявлялась в виде развития болевого синдрома, азотемии и сухости кожного покрова III–IV степени.

Индивидуальные графики концентраций приема 13-цис-РК в плазме крови пациентов представлены на рисунках 2 и 3.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопросы терапии пациентов с НБ группы высокого риска являются актуальными на протяжении многих

лет. Одним из этапов лечения является способ воздействия на минимальную остаточную опухолевую массу, что для пациентов с НБ основано на свойстве опухолевых клеток (нейробластов) к дифференцировке и данный этап проводится после интенсивных курсов индукции и консолидации [4].

Одним из наиболее активных индукторов дифференцировки нейробластов являются производные витамина А – ретиноиды. В исследованиях *in vitro*, проведенных на клеточных линиях НБ, было показано, что синтетический ретиноид 13-цис-РК обладает способностью блокировать пролиферацию опухолевых клеток независимо от статуса гена *MYCN*. При наличии амплификации гена *MYCN* добавление 13-цис-РК в культуры клеток приводило к снижению его экспрессии [12]. Нарушение пролиферации клеток НБ отмечалось при достижении концентрации 13-цис-РК выше 5–10 мкмоль/л. Кроме того, 13-цис-РК была активна в отношении клеточных линий НБ, полученных от пациентов с рецидивом заболевания после химио-лучевой терапии, что свидетельствовало о том, что сформированная химиорезистентность не приводила

к развитию резистентности к 13-цис-РК. Активность 13-цис-РК в отношении клеточных линий НБ сохранялась при повторном использовании препарата, приводя к повторному аресту пролиферации. Было высказано предположение о возможности использования коротких курсов 13-цис-РК в высоких дозах, что, с одной стороны, позволило бы добиться необходимых концентраций препарата в сыворотке крови (> 5 мкмоль/л), с другой – могло бы разрешиться проявлением побочных эффектов ретиноидов во время интервала между курсами терапии [13].

Данные об эффективности коротких курсов высоких доз 13-цис-РК, полученные в исследованиях *in vitro*, были подтверждены клиническими исследованиями [13].

Предложенная концепция была положена в основу рандомизированного исследования III фазы, проведенного Детской онкологической группой (Children's Cancer Group) в США [7]. Пациенты с НБ группы высокого риска получали стандартную интенсивную индукционную терапию, в дальнейшем в ходе первой рандомизации проводилась сравнительная оценка эффективности высокодозной химиотерапии и ауто-ТГСК и стандартной полихимиотерапии. В рамках второй рандомизации пациенты получали либо терапию 13-цис-РК в дозе $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ (в 2 приема) курсами по 14 дней с интервалом между курсами 14 дней, всего 6 курсов, либо терапию плацебо. Таким образом, после проведения второй рандомизации сформировались 4 терапевтические группы, отличающиеся по варианту консолидирующей терапии (ауто-ТГСК или стандартная терапия) и приему 13-цис-РК. Было показано, что терапия 13-цис-РК приводила к лучшим показателям 3-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) как у пациентов после ауто-ТГСК, так и у больных, которым была проведена стандартная полихимиотерапия в качестве консолидации. Наиболее высокие показатели БСВ были получены у пациентов, которым была проведена высокодозная терапия и терапия ретиноидами [7].

Напротив, использование постоянного приема низких доз 13-цис-РК в исследовании Европейской группы по оптимизации терапии НБ не показало преимуществ перед плацебо [14]. В рандомизированное исследование III фазы были включены 175 пациентов с НБ группы высокого риска из 10 стран. Пациенты были рандомизированы на терапию 13-цис-РК в дозе $0,75 \text{ мг/кг/сут}$, прием препарата 1 раз в сутки на протяжении 4 лет или до момента констатации рецидива/прогрессирования либо на терапию плацебо. Трехлетняя БСВ значимо не различалась в 2 группах и составила 37% у пациентов, получавших исследуемый препарат, и 42% у больных, получавших плацебо ($p = 0,62$) [14].

Таким образом, результаты исследования K. Matthey и соавт. на длительное время сформировали принципы лечения пациентов с НБ группы высокого риска: индукционная терапия, консолидация с использованием ауто-ТГСК и дифференцировочная терапия 13-цис-РК.

Механизм действия 13-цис-РК включает в себя связывание с рецепторами семейства транскрипционных факторов стероидных/тиреоидных гормонов: рецептор ретиноевой кислоты (Retinoid acid receptor) и ретиноидный рецептор X (Retinoid X receptor). Последние экспрессируются на большинстве клеточных линий НБ независимо от наличия или отсутствия амплификации гена *MYCN* [15]. Рецепторы имеют по своей структуре как ДНК-связывающие домены, так и домены связывания с 13-цис-РК. Связь 13-цис-РК с указанными рецепторами приводит к нарушению транскрипции целого ряда генов, что, в свою очередь, выражается в нарушении пролиферации и индукции дифференцировки опухолевых клеток [16].

Применение 13-цис-РК у пациентов с рецидивами НБ при наличии большой опухолевой массы не показало своей эффективности. Объективные ответы были отмечены только у 2/22 (9,1%) пациентов, что еще раз подчеркивало целесообразность назначения данного препарата для лечения минимальной остаточной болезни [17].

Исследование I фазы, проведенное в США, позволило определить максимальную переносимую дозу и профиль токсичности высоких доз 13-цис-РК [13]. Исследовалось 4 дозовых режима 13-цис-РК – 100, 125, 160, 200 $\text{мг/м}^2/\text{сут}$. Суточная доза делилась на 2 приема с интервалом в 12 ч. Длительность курса составляла 14 дней, далее следовала пауза в 14 дней. Максимальная переносимая доза составила $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. Дозолимитирующая токсичность включала гиперкальциемию, кожную токсичность, рвоту в сочетании с анемией и тромбоцитопенией. Гиперкальциемия любой степени тяжести была отмечена у 13/41 (32%) пациентов при проведении 29/335 (9%) курсов терапии. При этом IV степень токсичности была диагностирована только у 3 пациентов: 1 случай при дозе препарата $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ и 2 – при дозе $200 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. Только у 1 пациента были отмечены клинические проявления в виде миалгии и артралгии. Важным наблюдением явилась прямая зависимость частоты развития гиперкальциемии от дозы препарата. Гематологическая токсичность была диагностирована только у 8/51 (16%) пациентов при проведении 10/407 (3%) курсов терапии. При этом токсичность III степени отмечена только у 4 больных.

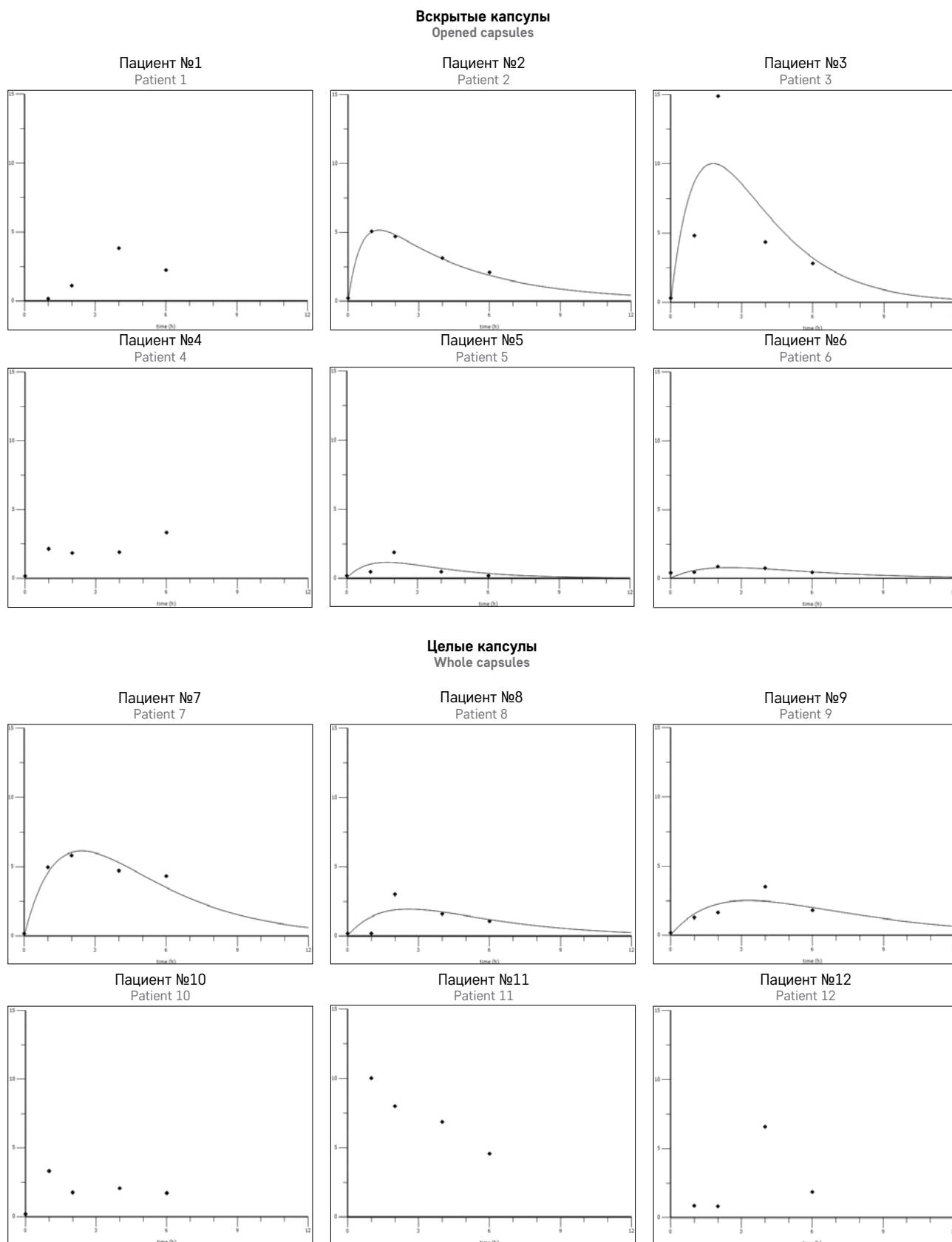
Напротив, при анализе всех видов побочных эффектов 13-цис-РК было показано, что различные виды токсичности I–II степени были выявлены у

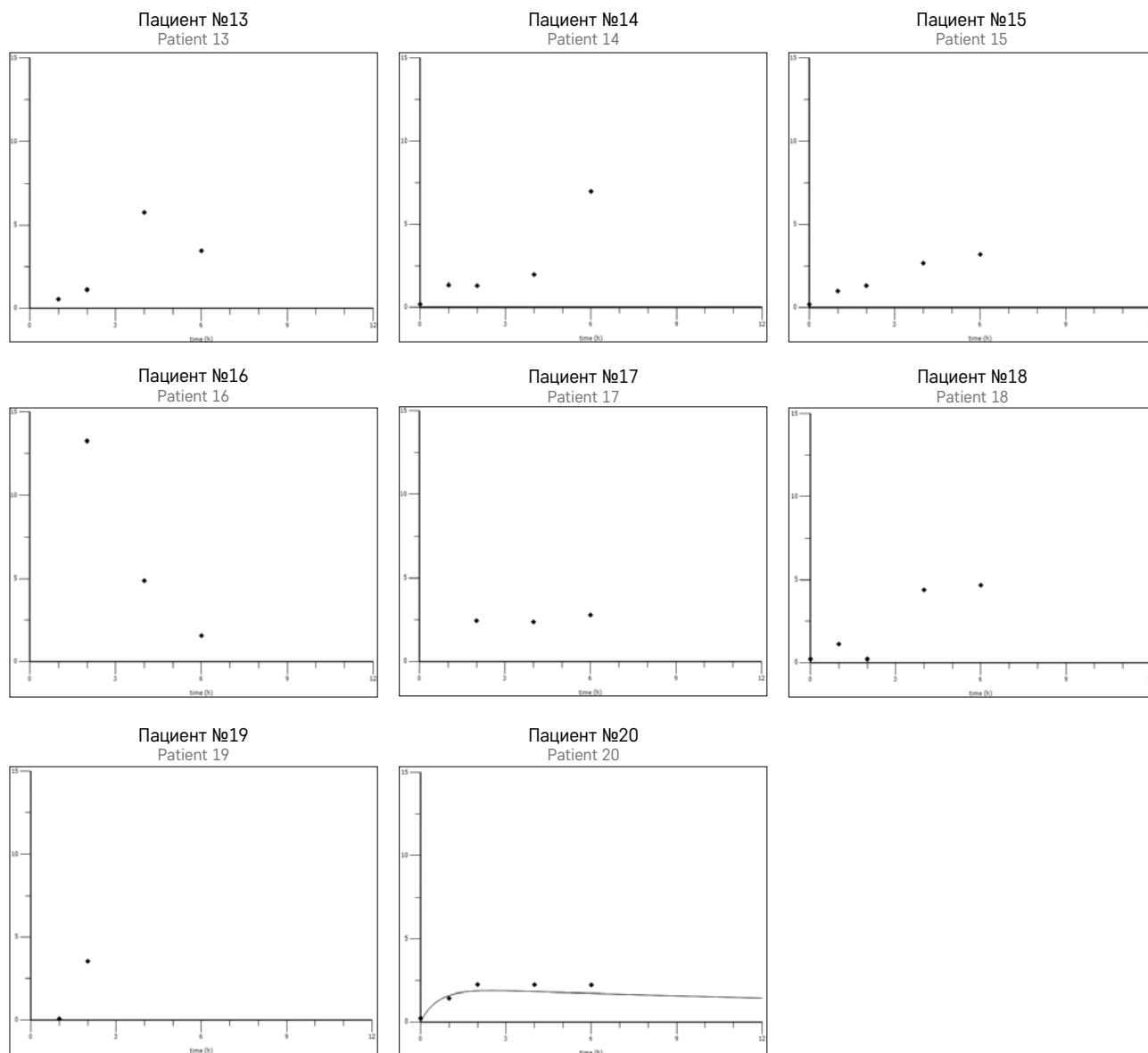
Рисунок 2

Индивидуальные графики содержания 13-цис-РК в плазме крови пациентов в 1-й день приема препарата. Ось абсцисс – время (ч), ось ординат – концентрация (мкмоль/л). Точки – реальные значения концентраций, линии – смоделированное поведение препарата

Figure 2

Individual graphs showing plasma concentration of 13-cis-RA determined on Day 1 of treatment. The X-axis shows time (h), the Y-axis shows concentration ($\mu\text{mol/l}$). The points represent real values of concentrations, the lines represent models of drug behavior





большинства больных, включенных в исследование. Наиболее характерным видом токсичности I–II степени являлось поражение кожи и слизистых оболочек в виде сухой кожи, хейлита, конъюнктивита или эритематозных, макулопапулярных и буллезных высыпаний. Интересным наблюдением явился случай одностороннего некроза костного мозга, сопровождавшегося выраженной болью в бедре через 2 года от момента окончания 7 курсов терапии.

Мы в своей клинической практике тоже отмечали наличие изменений в костной ткани как редкое проявление токсичности приема 13-цис-РК (пациент не включен в указанное исследование). В первую очередь выявленные изменения требуют дифференциального диагноза со специфическими метастатическими изменениями, необходимо проведение дообследования, а иногда и биопсии выявленных изменений для исключения рецидива/прогрессии заболевания [18].

Фармакокинетические исследования, включавшие анализ концентраций 13-цис-РК на 2-й, 4-й,

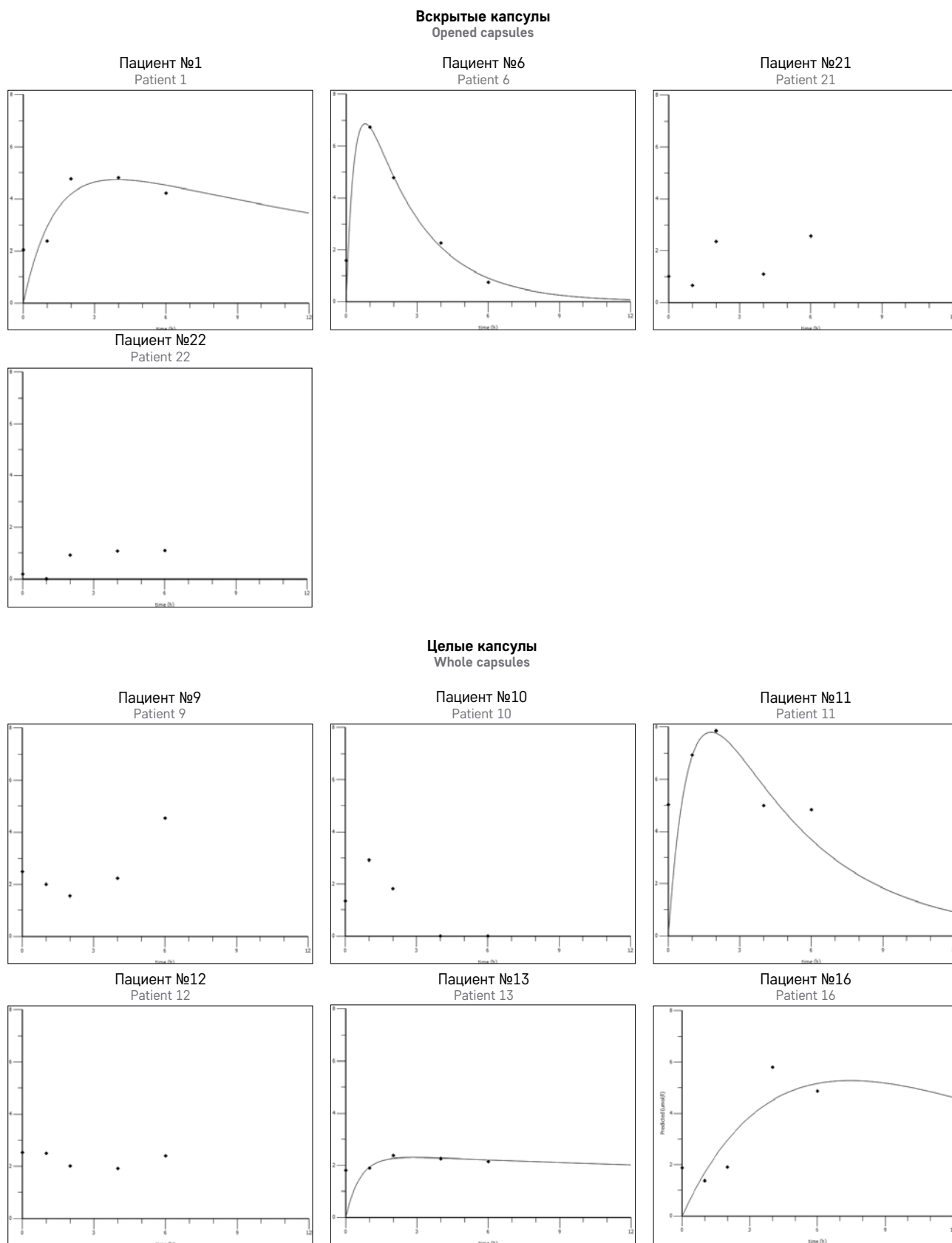
6-й и 8-й час от приема утренней дозы препарата в 1-й и 14-й дни показали значительные различия как между отдельными индивидуумами, так и у отдельных пациентов на фоне повторных курсов лечения. Средняя пиковая концентрация препарата в исследовании I фазы составила $7,4 \pm 3,0$ мкмоль/л при использовании дозы $160 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$. Было показано, что пиковые концентрации 13-цис-РК повышаются с увеличением дозы препарата, однако непропорционально увеличению дозы, что указывало на большую скорость метаболизма и выведения при более высоких дозовых режимах использования. Важным наблюдением явилось выявление зависимости максимальных пиковых концентраций препарата ≥ 10 мкмоль/л и частоты побочных эффектов III–IV степени (50% при концентрации ≥ 10 мкмоль/л против 12% при концентрации < 10 мкмоль/л; $p = 0,001$). Статистически значимых различий в пиковых концентрациях препарата в 1-й и 14-й дни одного курса отмечено не было [13].

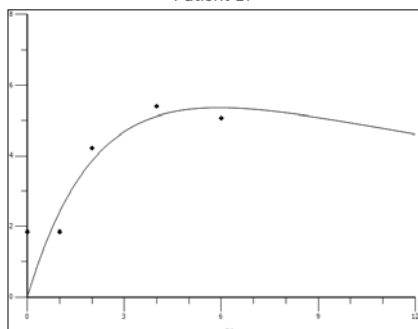
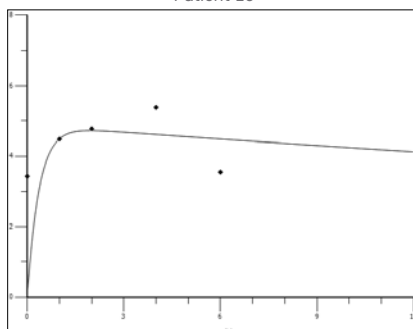
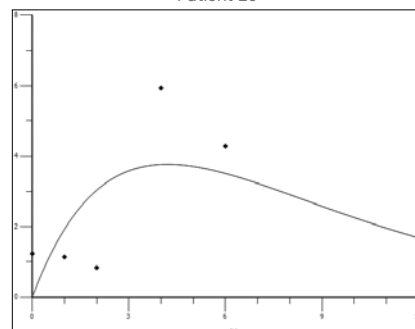
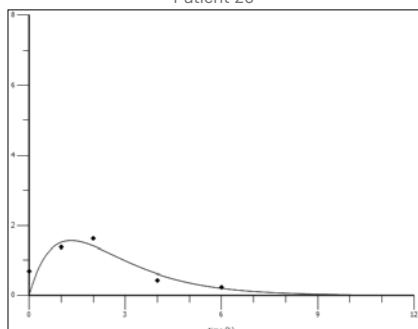
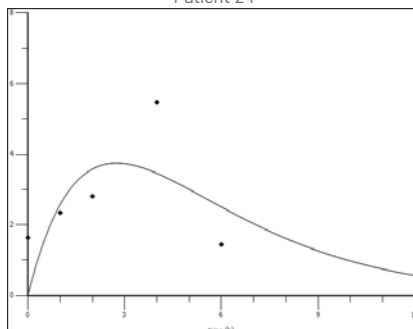
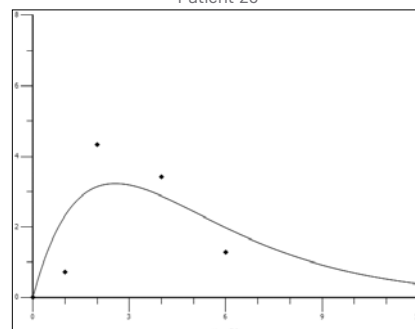
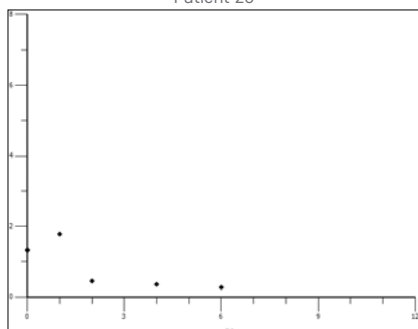
Рисунок 3

Индивидуальные графики содержания 13-цис-РК в плазме крови пациентов на 14-й день приема препарата. Ось абсцисс – время (ч), ось ординат – концентрация (мкмоль/л). Точки – реальные значения концентраций, линии – смоделированное поведение препарата

Figure 3

Individual graphs showing plasma concentration of 13-cis-RA determined on Day 14 of treatment. The X-axis shows time (h), the Y-axis shows concentration ($\mu\text{mol/L}$). The points represent real values of concentrations, the lines represent models of drug behavior



Пациент №17
Patient 17Пациент №18
Patient 18Пациент №20
Patient 20Пациент №23
Patient 23Пациент №24
Patient 24Пациент №25
Patient 25Пациент №26
Patient 26

Работа G.J. Veal и соавт. показала, что достижение $C_{\max}$ 13-цис-ПК при суточной дозе в 160 мг/м^2 было статистически значимо выше у пациентов, которые могли проглотить капсулу препарата целиком ($4,0 \pm 2,2$ против $2,6 \pm 1,8$ мкмоль/л; $p = 0,0012$) [8]. Пороговый уровень $C_{\max}$ более 2 мкмоль/л был достигнут в 93% (25/27) случаев в группе пациентов, которые смогли проглотить капсулы целиком, и только в 53% (42/76) в группе пациентов, которым приходилось извлекать препарат из капсулы. Эти данные послужили обоснованием корректировки дозы препарата на 2-м и последующих курсах при отсутствии достижения $C_{\max}$ равной 2 мкмоль/л. Таким больным в дальнейшем увеличивали суточную дозу на 25% (200 мг/м^2) до достижения оптимального уровня концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. Однако достижение на следующих курсах более высоких концентраций 13-цис-ПК в плазме крови может быть связано не только с корректировкой дозы, но и с тем, что родители становятся более ответственными при попытке дать препарат ребенку и стараются максимально полно извлечь препарат из капсулы при необходимости ее вскрытия, не исключают этого и сами авторы работы [8]. Более поздний анализ этой работы показал, что 3-летняя БСВ в группе пациентов, которым проводился терапевтический мониторинг 13-цис-ПК, была несколько выше и составила 67% против 51% в группе больных, которым не проводилась коррекция препарата на следующих курсах. Несмотря на то, что разница в показателях БСВ не была статистически достоверной ($p = 0,1113$), эти результаты наводят на

Однако не только дозовый режим, но и способ приема препарата может оказывать влияние на пиковые концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. В настоящее время наиболее доступной лекарственной формой приема препарата являются капсулы. Как известно, пик заболеваемости НБ приходится на детей раннего возраста, которые в большинстве случаев не могут самостоятельно проглотить капсулы 13-цис-ПК, и родителям приходится вскрывать и извлекать препарат из капсулы различными способами. В нашем исследовании 10/26 (38%) пациентов не могли проглатывать капсулу целиком, и родителям приходилось разными способами извлекать препарат, что потенциально может снижать количество поступающего активного вещества в организм и влиять на эффективность терапии. Часто пациенты после высокодозной полихимиотерапии и ауто-ТГСК могут находиться на зондовом питании, в этом случае доза поступившего препарата может быть еще ниже.

определенные рассуждения о важности мониторинга и коррекции дозы 13-цис-ПК [19].

Влияние концентрации 13-цис-ПК и ее метаболита 4-охо-13-цис-ПК в сыворотке крови на отдаленный прогноз было продемонстрировано в исследовании Children's Oncology Group (COG) [20]. Пациенты старшего возраста (более 18 месяцев) с низким уровнем концентраций указанных веществ имели худшие результаты отдаленной выживаемости. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) для группы больных старше 18 месяцев с уровнем концентрации 13-цис-ПК более 75-го перцентиля (2,5 мкмоль/л) была статистически выше (73%) против 63% в группе больных с концентрацией 13-цис-ПК менее 25-го перцентиля (0,6 мкмоль/л) ($p = 0,039$). Оценку концентрации 13-цис-ПК и ее метаболита 4-охо-13-цис-ПК проводили на 4-й час 14-го дня приема препарата [20]. Необходимо подчеркнуть, что в исследование вошли пациенты, у которых этап постконсолидационной терапии включал помимо приема 13-цис-ПК иммунотерапию анти-GD2-антителами ch14.18.

В нашей когорте у всех пациентов удалось достигнуть $C_{\max}$ более 2 мкмоль/л. Однако при оценке концентрации 13-цис-ПК на 4-й час 14-го дня терапии мы выявили, что у пациентов, которые принимали целые капсулы, уровень препарата в плазме крови был статистически значимо выше ($4,1 \pm 1,8$ мкмоль/л), чем у детей, для которых необходимо было извлечение из капсулы ($1,9 \pm 1,5$ мкмоль/л; $p = 0,022$). Следует отметить, что наше исследование было ограничено небольшим числом больных и для решения данной проблемы необходимо дальнейшее продолжение работы. На рисунках 2 и 3 продемонстрировано, как изменяется концентрация 13-цис-ПК в плазме отдельных пациентов, что еще раз подчеркивает влияние на особенности метаболизма препарата различных факторов, как уже известных, например возраст, форма приема, так и тех, которые еще предстоит изучить.

Вопросы оптимального режима терапии 13-цис-ПК касаются не только суточной дозы и ее корректировки, но и длительности лечения. Так, описание нескольких клинических случаев продемонстрировало эффективность, безопасность и переносимость более длительного приема препарата (15–55 циклов приема 13-цис-ПК в суточной дозе 160 мг/м²) [21].

В последнее время эффективность 13-цис-ПК в лечении НБ вызывает все больше вопросов и споров [5, 22]. При оценке исследований, посвященных применению 13-цис-ПК в терапии НБ и опубликованных в Cochrane Library, MEDLINE и PubMed, F. Peinemann и соавт. подвергают сомнению эффективность данного метода лечения в качестве постконсолидационной терапии НБ [22].

В настоящее время данный вид лечения исключен из клинических рекомендаций по терапии НБ группы высокого риска в Германии [11]. Тем не менее 13-цис-ПК остается стандартом лечения в комбинации с иммунотерапией анти-GD2-антителами в США (COG) и Европе (SIOPEN).

Приведенные выше данные о корреляции концентраций 13-цис-ПК и выживаемости пациентов с НБ группы высокого риска [20] указывают на необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на оценку эффективности применения 13-цис-ПК на основе терапевтического мониторинга концентраций препарата и адаптации дозового режима к индивидуальным параметрам ФК пациента [8]. Возможно, жидкая форма препарата, более удобная для дозирования у детей раннего возраста, приведет к восстановлению репутации 13-цис-ПК. С 2018 г. начато проведение I–II фазы исследования по оценке биодоступности и ФК жидкой формы 13-цис-ПК у пациентов в возрасте от 0 до 21 года с диагнозом НБ [23].

Появились также исследования, продемонстрировавшие синергичный эффект от применения 13-цис-ПК в комбинации с рядом других препаратов (например, МЕК-ингибиторов) [24, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение 13-цис-ПК является одним из элементов постконсолидационной терапии НБ группы высокого риска, однако эффективность данного вида лечения подвергается сомнению.

Достижение необходимой терапевтической концентрации 13-цис-ПК приводит к блокированию пролиферации опухолевых клеток независимо от статуса гена *MYCN*, при этом наибольшая эффективность 13-цис-ПК показана в контексте терапии минимальной остаточной болезни.

Способ приема и дозовый режим оказывают влияние на пиковые концентрации 13-цис-ПК в плазме крови. Для терапевтического мониторинга уровня 13-цис-ПК в плазме крови у детей с НБ необходимо применение метода ВЭЖХ-УФ с оценкой пиковой концентрации и необходимости коррекции дозы на следующих курсах.

В ходе настоящего исследования метод ВЭЖХ-УФ успешно валидирован и может использоваться в клинической практике для изучения ФК и терапевтического мониторинга данного лекарственного препарата.

Исследование ФК на основе этого метода показало, что полученные данные соотносятся с результатами, описанными в литературе ранее. Показаны статистически значимо более высокие концентрации 13-цис-ПК на 4-й час 14-го дня терапии в группе пациентов, принимавших целые капсулы. В ходе настоящего исследования выявлена зависимость

максимальных пиковых концентраций и частоты побочных эффектов III–IV степени, что диктует необходимость проведения терапевтического мониторинга.

Коррекция дозового режима на основе оценки уровня концентрации 13-цис-РК в плазме крови требует дальнейшего изучения.

Вероятно, необходимо внедрение в практику жидкой формы препарата для удобства дозирования у детей раннего возраста.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают глубокую благодарность врачу-детскому онкологу НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Сагояну Г.Б. за помощь в сборе материала для лабораторного анализа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Litvin E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6331-5339>

Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>

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

Pshonkin A.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

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

Литература

- Goodman M.S., Gurney J.G., Smith M.A., Olshan A.F. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., et al. (eds). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD; 1999. Pp. 65–72.
- D'Angio G.J., Evans A.E., Koop C.E. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet* 1971; 1 (7708): 1046–9.
- Diede S.J. Spontaneous regression of metastatic cancer: learning from neuroblastoma. *Nat Rev Cancer* 2014; 14 (2): 71–2.
- Reynolds C.P. Detection and treatment of minimal residual disease in high-risk neuroblastoma. *Pediatr Transplant* 2004; 8 (5): 56–66.
- 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. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.8925
- Veal G.J., Errington J., Redfern C.P., Pearson A.D., Boddy A.V. Influence of isomerisation on the growth inhibitory effects and cellular activity of 13-cis and all-trans retinoic acid in neuroblastoma cells. *Biochem Pharmacol* 2002; 63 (2): 207–15.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165–73.
- Veal G.J., Errington J., Rowbotham S.E., Illingworth N.A., Malik G., Cole M., et al. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (2): 469–79.
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Barrett A., Berthold F., Castleberry R.P., D'Angio G., et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6 (12): 1874–81.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castleberry 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.
- Thorsten S., Barbara H., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdoerfer P., von Schweinitz D., et al. 2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors. *Klin Padiatr* 2017; 229 (3): 147–67.
- Sidell H. Retinoic acid-induced growth inhibition and morphologic differentiation of human neuroblastoma cells in vitro. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68 (4): 589–96.
- Villablanca J.G., Khan A.A., Avramis V.I., Seeger R.C., Matthay K.K., Ramsay N.K., et al. Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13 (4): 894–901.
- Kohler J.A., Imeson J., Ellershaw C., Lie S.O. A randomized trial of 13-cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high dose therapy. *Br J Cancer* 2000; 83 (9): 1124–7.
- Li C., Einhorn P.A., Reynolds C.P. Expression of retinoic acid receptors alpha, beta, and gamma in human neuroblastoma cell lines. *Prog Clin Biol Res* 1994; 385 (1): 221–7.
- Reynolds C.P., Kane D.J., Einhorn P.A., Matthay K.K., Crouse V.L., Wilbur J.R., et al. Response of neuroblastoma to retinoic acid in vitro and in vivo. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366 (1): 203–11.
- Finklestein J.Z., Krailo M.D., Lenarsky C., Ladisch S., Blair G.K., Reynolds C.P., et al. 13-cis-Retinoic acid (NSC 122758) in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy: report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20 (4): 307–11.
- Сагоян Г.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Большаков Н.А., Терещенко Г.В., Ликарь Ю.Н. и др. Случай развития костной токсичности, имитирующей рецидив основного заболевания, у ребенка с нейробластомой на фоне терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2018; 5 (2): 60–5.
- Veal G. Clinical follow-up of high-risk neuroblastoma patients receiving individualized 13-cis-retinoic acid based on pharmacological exposure as part of a national UK study. *Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. Cairns, Australia; 2016. P. 211.*
- Cho H., Yang S., Sonawane P., Yu A.L., Park J.R., Kreisman S., et al. Pharmacokinetics of 13-cis-retinoic acid in COG phase III neuroblastoma studies. *Proceedings of Advances in Neuroblastoma Research Congress. Cairns, Australia; 2016. P. 217.*
- Cash T., Alazraki A., Qayed M., Katzenstein H.M. Prolonged Isotretinoin in Ultra High-Risk Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (1): 33–5.
- Peinemann F., van Dalen E.C., Enk H., Berthold F. Retinoic acid postconsolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2017 (8): CD010685.
- ClinicalTrials.gov Oral Liquid 13-cis-retinoic Acid(13-CRA) (My-CRA). Identifier: NCT03291080 2017–2020.
- Singh A., Ruan Y., Tippet T., Narendran A. Targeted inhibition of MEK1 by cobimetinib leads to differentiation and apoptosis in neuroblastoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2015; 34: 104.
- Zhang L., Scorsone K., Woodfield S.E., Zage P.E. Sensitivity of neuroblastoma to the novel kinase inhibitor cabozantinib is mediated by ERK inhibition. *Cancer Chemother Pharmacol* 2015; 76 (5): 977–87.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 22.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Рецидивы гепатобластомы у пациентов, получавших программную терапию по протоколам SIOPeL: клинические характеристики и результаты лечения

Р.А. Моисеенко¹, А.В. Филин², Д.Г. Ахаладзе¹, С.Р. Талыпов¹, М.А. Раков³,
Е.В. Феоктистова¹, Г.В. Терещенко¹, Э.Ф. Ким⁴, Т.В. Шаманская¹,
С.Р. Варфоломеева⁵, Г.А. Новичкова¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва

³ГБУЗ «Брянская областная детская больница», Брянск

⁴ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московская область, Красногорск

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Качанов Денис Юрьевич,
д-р мед. наук, заведующий отделением
клинической онкологии, заместитель
директора Института онкологии,
радиологии и ядерной медицины
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Гепатобластома (ГБ) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени у детей. Рецидивы ГБ являются редкой ситуацией и составляют не более 12% случаев среди пациентов, достигших полного ответа после первой линии терапии. Целью настоящего исследования явилось изучение частоты встречаемости, клинических характеристик и результатов терапии рецидивов ГБ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За период с 02.2012 по 12.2018 (82 мес) в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского обследовались и получали лечение 74 пациента с ГБ. У 7/70 (10,0%) пациентов констатирован рецидив ГБ. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 13,3 (0,6–62,9) месяца. Соотношение мальчики:девочки – 1:0,4. Распределение по стадиям PRETEXT: II – 2 (28,6%) пациента, III – 1 (14,3%) больной, IV – 4 (57,1%) человека. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза отмечены у 4 (57,1%) больных. Пациентов группы стандартного риска – 2 (28,6%), группы высокого риска – 5 (71,4%). Трансплантация печени (ТП) проведена 3 (42,8%) больным. Медиана возраста на момент рецидива ГБ – 33,5 (11,9–74,4) месяца. Медиана времени от момента окончания терапии первой линии до развития рецидива ГБ 5,3 (3,2–19,1) мес. Медиана уровня альфа-фетопротеина (АФП) в момент постановки диагноза рецидива ГБ – 35,0 (1,8–34160,4) нг/мл. У 5 (71,4%) пациентов рецидив ГБ выявлен на основании данных обследования, у 2 (28,6%) больных – на основании клинической картины. В 2 случаях рецидива ГБ, несмотря на высокие цифры в дебюте заболевания, уровень АФП в сыворотке крови в момент рецидива оставался в пределах возрастной нормы (ниже 12 нг/мл). Локализация рецидивов: системные – 5 (71,4%), комбинированные – 2 (28,6%). При проведении противорецидивной ПХТ 5 (71,4%) пациентов получали курсы на основе иринотекана. Хирургический этап лечения включал в себя удаление опухолевых очагов с использованием резекций различных модификаций у 6 (85,7%) пациентов. Из 7 пациентов 5 (71,4%) живы, 2 (28,6%) погибли. Из 5 пациентов, находящихся в настоящий момент под наблюдением, живы без опухоли – 4, жив с опухолью – 1 пациент. Медиана длительности наблюдения за пациентами с момента констатации рецидива составила 22,4 (5,2–51,3) мес, при этом медиана длительности наблюдения за 4 пациентами от момента завершения противорецидивной терапии – 39,5 (17,9–44,6) мес. Трехлетняя общая выживаемость после развития рецидива составила 66,6 ± 19,2%. Основным выводом настоящего исследования явилось то, что проведение полихимиотерапии второй линии в сочетании с повторными хирургическими вмешательствами позволяет достичь длительной выживаемости у части пациентов с рецидивами заболевания, включая больных, ранее перенесших ТП.

Ключевые слова: дети, гепатобластома, рецидив, альфа-фетопротеин, химиотерапия, иринотекан

Моисеенко Р.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 32–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Hepatoblastoma relapses after front-line therapy according to SIOPEL protocols: clinical characteristics and outcome

R.A. Moiseenko¹, A.V. Filin², D.G. Akhaladze¹, S.R. Talypov¹, M.A. Rakov³, E.V. Feoktistova¹, G.V. Tereshchenko¹, E.F. Kim⁴, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁵, G.A. Novichkova¹, D.Y. Kachanov¹

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

²B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow

³Bryansk Regional Children's Hospital, Bryansk

⁴Moscow Oncological Hospital №62, Moscow region, Krasnogorsk

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Hepatoblastoma (HB) is the most common primary malignant liver tumor in children. Relapses of HB are rare and make up no more than 12% of cases among patients who have achieved complete response after the first-line therapy. The aim of the study was to analyze the incidence, clinical characteristics and outcome of HB relapses in patients treated according to SIOPEL protocols. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 74 patients with HB were treated for the period 02.2012–12.2018 (82 months). Patients were stratified and treated according to SIOPEL protocols. Relapses were detected in 7/70 (10,0%) patients, who achieved complete response after front-line therapy. We analyzed demographic data, initial tumor characteristics, details of front-line therapy, characteristics of HB relapses and treatment of relapse. Median age at the time of diagnosis of HB was 13,3 (range 0,6–62,9) months. Male:female ratio – 1:0,4. The distribution by PRETEXT stages: II – 2 (28,6%), III – 1 (14,3%), IV – 4 (57,1%). 4 (57,1%) patients had distant metastases. Patients were stratified to standard-risk group – 2 (28,6%) and high-risk group – 5 (71,4%). 3 (42,8%) underwent liver transplantation (LT). Median age at the time of relapse was 33,5 (range 11,9–74,4) months. Median time from the completion of front-line therapy to relapse – 5,3 (range 3,2–19,1) months. Median AFP level at relapse – 35,0 (range 1,8–34160,4) ng/ml. Methods of relapse detection: routine follow-up – 5 (71,4%), clinical symptoms – 2 (28,6%). The latter 2 patients with initially AFP-secreting HB had normal AFP levels at relapse. Pattern of relapse: systemic – 5 (71,4%), combined – 2 (28,6%). The majority of patients received irinotecan-based chemotherapy – 5 (71,4%). Chemotherapy was combined with surgery in 6 (85,7%) cases. Median follow-up time from the moment of relapse was 22,4 (range 5,2–51,3) months. Outcomes: 5 (71,4%) alive (4/5 – with no evidence of disease, 1/5 – with active disease), 2 (28,6%) died of the disease. 3-year overall survival after relapse was 66,6 ± 19,2%. The main conclusion of the study was that combination of second-line chemotherapy with surgical resections allowed achieving long-lasting survival in some HB relapsed patients, including patients who had previously undergone LT.

Key words: children, hepatoblastoma, relapse, alpha-fetoprotein, chemotherapy, irinotecan

Moiseenko R.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 32–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-32-44

Гепатобластома (ГБ) является самой частой первичной злокачественной опухолью печени у детей, составляя 1% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) в возрастной группе 0–14 лет [1]. В структуре заболеваемости ЗНО печени у детей 0–14 лет удельный вес ГБ составляет 72% и возрастает до 85,5% в возрастной группе 0–4 лет [2]. Стандартизованный показатель заболеваемости ГБ, по данным международных эпидемиологических исследований, составляет 0,1–0,35 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–14 лет [3].

Внедрение риск-адаптированной программной терапии привело к значительному улучшению результатов лечения пациентов с ГБ, способствуя повышению показателей бессобытийной выживаемости (БСВ) и, следовательно, снижению риска развития рецидива заболевания [4, 5].

Рецидивы ГБ являются редкой ситуацией и составляют не более 12% случаев среди пациентов, достигших ремиссии после первой линии терапии, по данным Международной группы по оптимизации лечения опухолей печени (Childhood liver tumors strategy group, SIOPEL) [6]. Небольшое число больных с рецидивами ГБ значительно затрудняет обобщение результатов лечения данной когорты пациентов. Кроме этого, редкость рецидивов ГБ привела к тому, что до настоящего времени отсутствуют стандартные рекомендации по лечению пациентов с данным заболеванием, у которых отмечено развитие рецидива.

Цель настоящей публикации: изучение рецидивов заболевания у пациентов с ГБ, получавших лечение в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Период сбора данных составил 82 мес (02.2012–12.2018). В указанный период времени в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и в рамках программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского обследовались и получали лечение 74 пациента с ГБ в возрасте 0–14 лет.

Обследование проводили по стандартному алгоритму согласно рекомендациям группы SIOPEL [7]. Определение стадии заболевания основывалось на критериях системы клинической оценки распространенности процесса PRETEXT (pre-treatment extent of the disease), которая была внедрена в международную практику экспертами группы SIOPEL [7].

Стратификация пациентов по группам риска проводилась согласно рекомендациям группы SIOPEL и выглядела следующим образом [4]:

- **группа стандартного риска** – к данной группе относятся пациенты с локализованной опухолью

Correspondence:

Denis Yu. Kachanov,

Dr. med. sci., Head of the Department of Clinical Oncology, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

(PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как низкий уровень альфа-фетопротеина (АФП), вовлечение магистральных сосудов, соответствующее V3 или P2, распространение за пределы капсулы печени, разрыв опухоли и отдаленные метастазы;

- **группа высокого риска** – к данной группе относятся пациенты с локализованными опухолями, которые не попадают под критерии групп стандартного и очень высокого риска. В группу высокого риска входят также пациенты со значительным распространением опухолевого процесса по структурам печени (стадия PRETEXT III с вовлечением магистральных сосудов и стадия PRETEXT IV);

- **группа очень высокого риска** – в данную группу стратифицируются пациенты с ГБ при наличии отдаленных метастазов (как правило, поражение легких) или пациенты с ГБ, имеющие низкий уровень АФП в сыворотке крови (< 100 нг/мл). Также к данной группе относятся больные с инициальным спонтанным разрывом опухоли.

В период с 02.2012 по 12.2016 пациенты с ГБ стратифицировались на группу стандартного и группу высокого риска [7]. Лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3SR и SIOPEL-4 [8, 9]. Начиная с 01.2017, дополнительно выделялась группа очень высокого риска. Согласно приведенным выше критериям, лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3SR и SIOPEL-3HR [8, 10], больных группы очень высокого риска – по протоколу SIOPEL-4 [9].

В рамках критериев группы SIOPEL под полным ответом (ПО) на проведенную терапию при ГБ подразумевали отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке крови (соответственно возрасту ребенка) в течение минимум 4 нед [6]. После окончания программной терапии всем пациентам рекомендовали диспансерное наблюдение в рамках ранее разработанного и опубликованного алгоритма [11].

В настоящий анализ включали только пациентов с рецидивом ГБ, получавших программную терапию по протоколам группы SIOPEL. Диагностика рецидива ГБ основывалась на данных лабораторных (повышение уровня АФП в сыворотке крови) и инструментальных (наличие очаговых изменений в исследуемых анатомических областях по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ)/магнитно-резонансной томографии (МРТ)) методов исследования. Под рецидивом заболевания понимали опухолевый очаг (или очаги) – локальный или метастатический, выявленный при помощи визуализационных методов исследования и оценки уровня сывороточного АФП. При этом требовалось нарастание уровня

АФП в минимум 3 последовательных исследованиях, выполненных с интервалом 7 дней. В данной ситуации биопсия не была обязательной [6].

При наличии опухолевого очага (или очагов) – локального или метастатического – с нормальным уровнем АФП рецидив ГБ устанавливался на основании гистологического исследования.

Под локальным рецидивом понимали поражение ремнанта печени. Под системным рецидивом понимали наличие отдаленных метастазов, включая поражение брюшины. Комбинированный рецидив представлял собой сочетание локального и системного поражения.

Из 74 зарегистрированных пациентов с ГБ 4 (5,4%) были исключены из дальнейшего анализа по следующим причинам: 1 – инициальный разрыв опухоли, непрограммная терапия, 1 – смерть после биопсии, 2 – инициально выполнена радикальная операция. Среди оставшихся 70 (94,6%) больных рецидив заболевания был отмечен у 7 (10%) пациентов, получавших программную терапию и включенных в анализ. В анализ рецидивов ГБ не включали пациентов с рефрактерным течением заболевания.

На *рисунке 1* подробно представлена схема процесса отбора пациентов для данного исследования.

Для представленного анализа использовались следующие данные: пол, возраст, стадия заболевания по системе PRETEXT, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, инициальный уровень АФП в сыворотке крови, группа риска и протокол терапии, гистологический вариант ГБ по международной гистологической классификации [12], вид и объем хирургического вмешательства (R0 – микроскопически радикальная операция, R1 – наличие опухолевых клеток в крае резекции, R2 – макроскопически нерадикальная операция), время до развития рецидива от момента постановки диагноза, характер рецидива заболевания и методы его выявления, возраст на момент констатации рецидива, время до развития рецидива от момента окончания терапии первой линии, терапевтические подходы, длительность наблюдения от момента рецидива, ответ на проведенную терапию первой линии и рецидива ГБ.

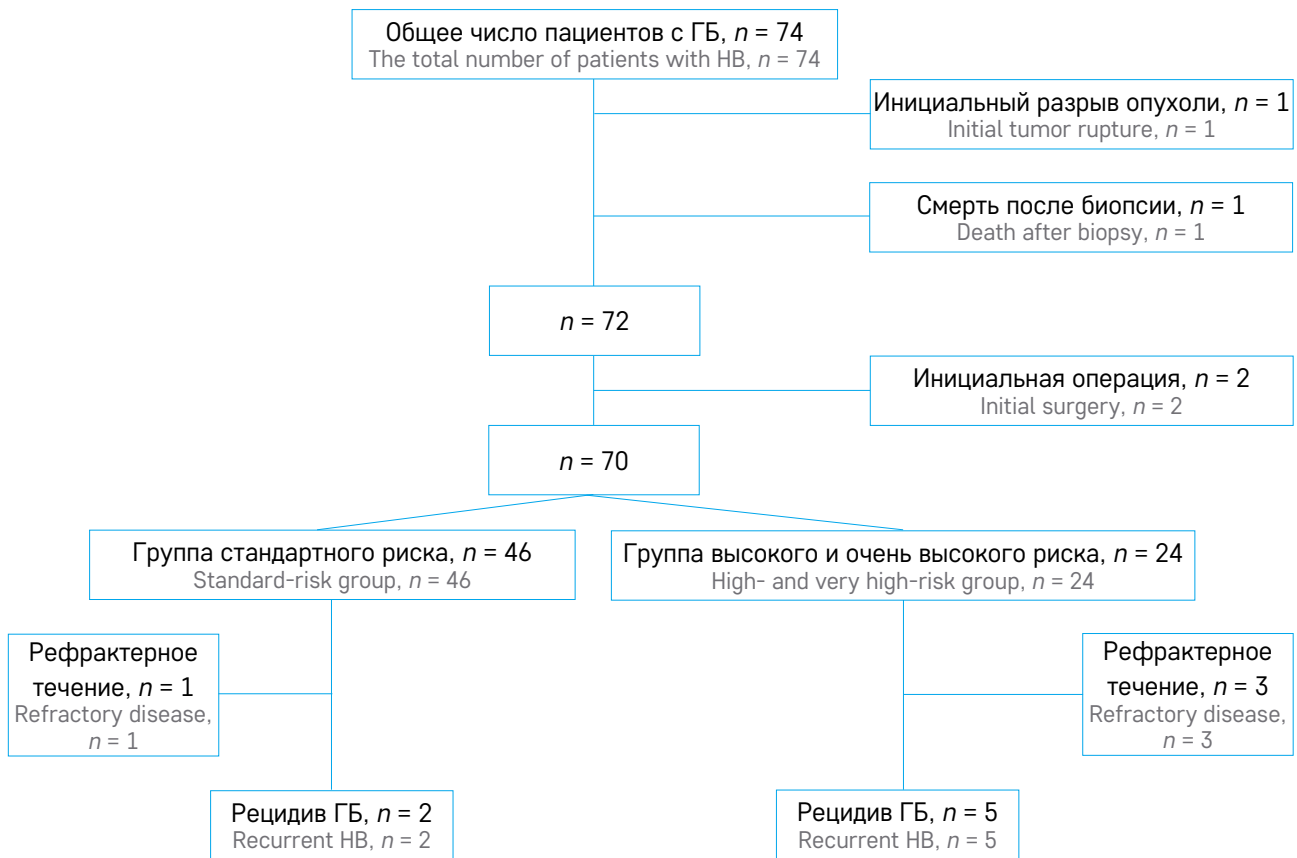
В терапии рецидивов ГБ использовались комбинации различных методов лечения, включая химиотерапию (ПХТ), хирургическое лечение и в 1 случае – лучевую терапию. ПХТ проводилась с использованием различных химиотерапевтических схем: курсы VIT (винкристин/иринотекан/темозолomid), VI (винкристин/иринотекан), IE (ифосфамид/этопозид), ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид), Carbo/Dox (карбоплатин/доксорубин) и Carbo/Eto (карбоплатин/этопозид), доцетаксел/гемицитабин.

Рисунок 1

Блок-схема распределения пациентов с ГБ групп стандартного и высокого риска

Figure 1

A flow chart of the distribution of patients with standard- and high-risk hepatoblastoma (HB)



Хирургический этап лечения включал в себя удаление опухолевых очагов с использованием резекции различных модификаций. Радикальность хирургического лечения оценивалась по ранее приведенным критериям.

Методы сбора и обработки информации

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Информация об этапах лечения, проводимых за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016, содержащей 130 регистрационных полей. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете Statistica 8.0 (Stat Soft, США) с использованием методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка общей выживаемости (ОВ) после развития рецидива заболевания проводилась по методу Каплана–Майера. ОВ после развития реци-

дива оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза рецидива ГБ до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование рецидивов были включены 7 пациентов с ГБ групп стандартного и высокого риска. Медиана возраста пациентов в исследуемой группе на момент постановки диагноза ГБ составила 13,3 (0,6–62,9) месяца. Мальчиков было 5 (71,4%), девочек – 2 (28,6%). Соотношение мальчики:девочки составило 1:0,4. Распределение по стадиям PRETEXT выглядело следующим образом: II – 2 (28,6%) пациента, III – 1 (14,3%) больной, IV – 4 (57,1%) пациента. Пациентов стратифицировали в группу стандартного риска в 2 (28,6%) случаях, в группу высокого риска – в 5 (71,4%). Метастатическое поражение легких в дебюте заболевания было отмечено у 4 (57,1%) пациентов. Медиана уровня АФП на момент постановки первичного диагноза составила 167 660 (24 701,9–1 471 971) нг/мл. Три (42,8%) пациента получали терапию первой линии по протоколу SIOPEL-4, 2 (28,6%) – по протоколу SIOPEL-3HR, в 2 (28,6%) случаях лечение осуществлялось по прото-

колу SIOPEL-3SR для пациентов группы стандартного риска. В 4 (57,1%) случаях ГБ по данным гистологического и иммуногистохимического исследований была представлена эпителиальным фетальным вариантом, в 2 (28,6%) случаях инициальная оценка гистологического варианта ГБ не проводилась ввиду тяжести состояния пациентов и необходимости начала специфической терапии по витальным показаниям и в 1 (14,3%) случае определение варианта ГБ не представлялось возможным из-за малого количества материала, полученного при проведении биопсии опухоли. Все больные завершили неоадъювантную химиотерапию в полном объеме. При выполнении отсроченной операции после завершения неоадъювантной химиотерапии 4 (57,1%) пациентам была выполнена резекция печени и 3 (42,9%) – трансплантация печени (ТП). В 6 (85,7%) случаях, включая ТП, объем операции оценен как R0 (радикальное удаление опухоли), и в 1 (14,3%) – как R1 (микроскопически остаточная опухоль). У всех пациентов исследуемой группы был констатирован ПО на проведенную терапию первой линии. У 1 пациента (№5) в раннем послеоперационном периоде после выполнения планового хирургического вмешательства отмечен имплантационный метастаз в области постбиопсийного рубца, что потребовало проведения резекции данного метастаза с последующим проведением 1 курса ПХТ по схеме PLADO (доксорубин/цисплатин), что позволило достигнуть полного ответа. Данная клиническая ситуация подробно описана ранее [13].

Детальная характеристика пациентов исследуемой группы до развития рецидива ГБ представлена в *таблице 1*.

На момент констатации рецидива ГБ распределение по возрасту среди пациентов исследуемой группы выглядело следующим образом: дети первого года жизни – 1 (14,3%), от 1 года до 8 лет – 6 (85,7%). Медиана возраста на момент установления рецидива ГБ составила 33,5 (11,9–74,4) месяца. Медиана времени от момента постановки диагноза ГБ до развития рецидива составила 12,6 (6,5–34,1) мес. Медиана времени от момента окончания терапии первой линии до развития рецидива ГБ составила 5,3 (3,2–19,1) мес. Медиана уровня АФП в момент постановки диагноза рецидива ГБ составляла 35,0 (1,8–34 160,4) нг/мл. У 5 (71,4%) пациентов рецидив ГБ был выявлен на основании данных обследования (рост уровня АФП, появление очаговых изменений в легких, органах брюшной полости по данным анатомической визуализации) и у 2 (28,6%) – на основании клинической картины (фебрильная лихорадка, увеличение живота в размерах). Следует подчеркнуть, что в 2 последних случаях уровень АФП в сыворотке крови в момент выявления рецидива заболевания

оставался в пределах возрастной нормы (ниже 12 нг/мл), при этом инициально опухоли продуцировали АФП. Данные пациенты были подробно описаны ранее [13]. Таким образом, нормальный уровень АФП в момент регистрации рецидива заболевания был у 2 пациентов. У 1 пациента (№3) с постепенным повышением уровня АФП локализация поражения в рецидиве заболевания была уточнена при проведении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

При анализе локализации рецидивов ГБ системные рецидивы отмечены в 5 (71,4%) случаях, комбинированные – в 2 (28,6%). Следует подчеркнуть, что поражение легких отмечалось у всех пациентов исследуемой группы, при этом в 1 случае выявлено поражение внутригрудных лимфатических узлов. У пациентов с комбинированным рецидивом ГБ помимо метастатического поражения легких в 1 случае отмечалось поражение трансплантата печени, в 1 случае – массивная внутрибрюшная диссеминация и поражение культи печени. Детальная характеристика локализации поражения в момент констатации рецидива ГБ представлена в *таблице 2*.

В данном исследовании при рецидивах ГБ использовалась как неоадъювантная, так и адъювантная химиотерапия с использованием различных схем и комбинаций химиопрепаратов с учетом данных зарубежных исследовательских групп.

При проведении циклов противорецидивной ПХТ учитывались комбинации и кумулятивные дозы препаратов в первой линии терапии ГБ. В *таблице 2* представлены подробные схемы химиотерапии и количество курсов, примененных в каждом клиническом случае. С учетом применения в 6 наблюдениях схем лечения с включением доксорубина в первой линии терапии ГБ назначение данного препарата при лечении рецидивов ГБ было невозможно во избежание усугубления кардиотоксического действия доксорубина. В связи с этим пациентам, инициально стратифицированным в группу высокого риска, рекомендовалось проведение ПХТ на основе иринотекана. Данная терапия была проведена 5 пациентам, включая комбинацию VI (пациенты №2, 3 и 6) и VII (пациенты №1 и 4). В 2 случаях терапия носила неоадъювантный характер, у 3 пациентов после инициального хирургического вмешательства проводилась адъювантная терапия. У 1 пациента группы стандартного риска (№5), получавшего доксорубин, использовалась комбинация ICE.

Лишь в 1 наблюдении (пациент №7) при проведении противорецидивной терапии применен доксорубин, учитывая развитие рецидива ГБ у пациента группы стандартного риска и отсутствие применения данного химиопрепарата в терапии первой линии,

Таблица 1
Общая характеристика пациентов до развития рецидива ГБ
Table 1
General characteristics of patients prior to HB recurrence

№	Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Отдаленные метастазы Distant metastases	Уровень АФП инициально, нг/мл Alpha-fetoprotein level at baseline, ng/ml	Группа риска Risk group	Протокол терапии Treatment protocol	Гистологический вариант Histological type	Вид и объем операции Type and extent of surgery	Лучший ответ на терапию The best response to therapy
1	13,3	Мужской Male	IV	Легкие Lungs	1 471 971	Высокая High	SIOPEL-4	Инициально не оценивался Was not assessed at baseline	Резекция R0 R0 resection	ПО CR
2	41,0	Мужской Male	II	Легкие Lungs	24 701,9	Высокая High	SIOPEL-4	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R0 R0 resection	ПО CR
3	62,9	Женский Female	IV	Легкие Lungs	88 699	Высокая High	SIOPEL-3HR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
4	13,0	Мужской Male	IV	Нет None	494 800	Высокая High	SIOPEL-3HR	Без дополнительного уточнения Was not further specified	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
5	6,6	Мужской Male	III	Нет None	151 229	Стандартная Standard	SIOPEL-3SR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R0 Резекция метастаза в передней брюшной стенке (R0) R0 resection, R0 resection of an anterior abdominal wall metastasis	ПО после резекции метастаза в передней брюшной стенке и 1 курса PLADO CR after the resection of the anterior abdominal wall metastasis and 1 cycle of PLADO
6	19,0	Мужской Male	IV	Легкие Lungs	167 660	Высокая High	SIOPEL-4	Инициально не оценивался Was not assessed at baseline	ТП, резекция R0 LT, R0 resection	ПО CR
7	0,6	Женский Female	II	Нет None	238 294,16	Стандартная Standard	SIOPEL-3SR	Эпителиальный фетальный вариант Epithelial type, fetal subtype	Резекция R1 R1 resection	ПО CR

Notes. LT – liver transplant; CR – complete response; PLADO – doxorubicin/cisplatin.

в данном случае использовались альтернирующие курсы карбоплатин/доксорубин и карбоплатин/этопозид. В 2 наблюдениях у пациентов с массивным опухолевым поражением применяли дополнительные комбинации цитостатических препаратов, в частности схемы ифосфамид/этопозид и доцетаксел/гемцитабин. Применение схемы терапии с использованием доцетаксела и гемцитабина показало лишь кратковременный положительный эффект с последующим прогрессированием опухолевого процесса (пациент №1). К сожалению, учитывая малую выборку и использование различных комбинаций цитостатиков провести сравнительный анализ эффективности отдельных комбинаций не представляется возможным.

Принимая во внимание данные о положительном влиянии на прогноз заболевания хирургического лечения, в каждом случае в рамках мультидисциплинарного обсуждения оценивалась возможность хирургической санации зон поражения.

В 3 (42,9%) случаях после подтверждения рецидива ГБ на первом этапе было выполнено хирургическое удаление опухолевых очагов с последующим проведением курсов противорецидивной ПХТ. В 2 случаях выполнено удаление легочных метастазов, у 1 пациента резекция легочных метастазов сочеталась с удалением внутригрудных лимфатических узлов.

У 3 (42,9%) пациентов удаление метастатических очагов в легких проводилось после применения

Таблица 2

Общая характеристика пациентов при развитии рецидива ГБ

Table 2

General characteristics of patients after HB recurrence

№	Время от момента постановки диагноза до рецидива, мес Time from diagnosis to relapse, months	Время от момента окончания терапии до рецидива, мес Time from the end of therapy to relapse, months	Метод выявления рецидива (обследование/симптомы) Method of detection (investigations/symptoms)	Уровень АФП, нг/мл Alpha-fetoprotein level, ng/ml	Локализация рецидива Location of the recurrence	Схемы ПХТ и число курсов Polychemotherapy regimens and the number of cycles	Хирургическое лечение (инициальное, отсроченное, название операции, объем резекции) Surgery (initial, delayed, type of surgery, extent of resection)	Лучевая терапия, доза Radiotherapy, dose	Ответ Response	Длительность наблюдения от момента рецидива, мес Follow-up from relapse, months	Статус Status
1	12,6	3,2	Повышение АФП, КТ органов грудной клетки Increased alpha-fetoprotein levels, chest CT	35	Легкие: 4 очага справа, 2 – слева Lungs: 4 lesions on the right, 2 lesions on the left	VIT – 3 IE – 4 DG – 5	Отсроченная, торакотомия, резекция S3 и S10 правого легкого (R0), торакотомия, резекция верхней доли левого легкого (R0) Delayed, thoracotomy, R0 resection of the S3 and S10 segments of the right lung, thoracotomy, R0 resection of the upper lobe of the left lung	Да, тотальное облучение легких, 15 Гр Yes, whole lung irradiation, 15 Gy	РТ RD	20,7	Смерть от прогрессии опухоли (метастазы в головном мозге) Death due to disease progression (brain metastases)
2	24,5	19,1	Клиническая картина Clinical symptoms	1,8	Легкие – 1 очаг справа, средостение – 1 очаг Lungs – 1 lesion on the right, mediastinum – 1 lesion	IV – 6	Инициальная, торакотомия, удаление опухоли заднего средостения, атипичная резекция S10 правого легкого (R0) Initial, thoracotomy, resection of the tumor in the posterior mediastinum, atypical resection of the S10 segment of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	40,9	Жив без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
3	11,5	4,2	Повышение АФП + КТ органов грудной клетки, ПЭТ/КТ Increased alpha-fetoprotein levels + chest CT, positron emission tomography combined with CT	1791,7	Легкие – 3 очага справа Lungs – 3 lesions on the right	IV – 5	Инициальная, удаление очагов S2 и S10 правого легкого (R0) Initial, R0 resection of the lesions in the S2 and S10 segments of the right lung	Нет No	ПО CR	52,1	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
4	34,1	5,3	Повышение АФП, КТ органов грудной клетки Increased alpha-fetoprotein levels + chest CT	34160,4	Легкие: 20 очагов справа, 13 слева, поражение трансплантата Lungs: 20 lesions on the right, 13 lesions on the left Transplanted liver	VIT – 3 IE – 2	Нет No surgery	Нет No	РТ RD	7,5	Смерть от прогрессии опухоли Death due to disease progression
5	6,5	3,5	Клиническая картина Clinical symptoms	2,9	Печень – 4 очага, брюшина – 2 очага, передняя брюшная стенка – 1 очаг, легкие – 1 очаг Liver – 4 lesions, peritoneum – 2 lesions, anterior abdominal wall – 1 lesion, lungs – 1 lesion	ICE – 5	Отсроченная, торакотомия, удаление очага в S4 правого легкого Delayed, thoracotomy, resection of the lesion in the S4 segment of the right lung	Нет No	ЧО PR	21,7	Жив с опухолью Alive with tumor

6	14,5	9,9	КТ органов грудной клетки Chest computed tomography	23,3	Легкие – 1 очаг Lungs – 1 lesion	IV – 4	Инициальная, видеоторакоскопическая сублобарная резекция нижней доли правого легкого (R0) Initial, video-assisted thoracoscopic sublobar resection of the lower lobe of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	50,5	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence
7	11,2	7,1	Повышение АФП Increased alpha-fetoprotein levels	870,5	Легкие: 2 очага справа, 2 слева Lungs: 2 lesions on the right, 2 lesions on the left	Carbo/Dox – 3 Carbo/Eto – 3	Отсроченная, торакоскопическое удаление очага S3 правого легкого (R0) Delayed, thoracoscopic resection of the lesion in the S3 segment of the right lung (R0)	Нет No	ПО CR	2,3	Жив, без признаков рецидива Alive with no signs of recurrence

Примечание. КТ – компьютерная томография; IV – иринотекан/винкристин; VIT – винкристин, иринотекан, темозоломид; DG – доцетаксел, гемцитабин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; IE – ифосфамид, этопозид; Carbo/Dox – карбоплатин, доксорубин; Carbo/Eto – карбоплатин, этопозид; PT – рефрактерное течение, ЧО – частичный ответ.

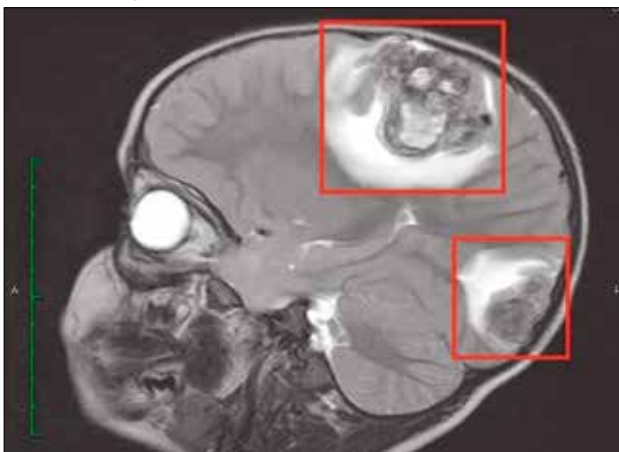
Notes. CT – computed tomography; IV – irinotecan/vincristine; VIT – vincristine, irinotecan, temozolomide; DG – docetaxel, gemcitabine; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide; IE – ifosfamide, etoposide; Carbo/Dox – carboplatin, doxorubicin; Carbo/Eto – carboplatin, etoposide; RD – refractory disease; PR – partial response.

Рисунок 2

MPT, сагиттальная проекция, T2-взвешенное изображение: прогрессирование ГБ с массивным поражением вещества головного мозга через 20 мес от момента констатации рецидива заболевания

Figure 2

Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging: HB progression with massive involvement of the brain 20 months after the relapse



курсов противорецидивной ПХТ. В 1 из указанных случаев операция на легком проводилась в целях подготовки пациента к ТП, однако последняя не была выполнена из-за массивного внутрибрюшного поражения. Одному (14,2%) пациенту с комбинированным рецидивом ГБ хирургическое удаление опухолевых очагов не проводилось ввиду массивного распространения опухолевого процесса и рефрактерного течения заболевания.

В когорте исследуемых пациентов всего 1 больной (№1) получал лучевую терапию в объеме тотального облучения легких в дозе 15 Гр в качестве попытки сдерживания прогрессирующего опухолевого процесса на фоне проведения курсов ПХТ второй и третьей линий. Эскалация дозы облучения в данной ситуации была невозможна, учитывая возраст пациента, предшествующий объем инициального метастатического поражения легких, количество пред-

Рисунок 3

МСКТ с контрастированием: рецидив ГБ с поражением печеночного трансплантата

Figure 3

Contrast-enhanced multislice computed tomography: a recurrence of HB in the transplanted liver



Рисунок 4

МСКТ с контрастированием: рецидив ГБ с поражением легких

Figure 4

Contrast-enhanced multislice computed tomography: a recurrence of HB in the lungs



шествующих операций и в результате этого большого риска развития в последующем пневмофиброза.

Исходы

Из 7 пациентов, включенных в настоящий анализ, 5 живы и 2 умерли в результате прогрессии основного заболевания. Из 5 (71,4%) пациентов в процессе динамического наблюдения после окончания терапии отмечены следующие события: живы без опухоли 4 пациента (№2, 3, 6 и 7), жив с опухолью 1 больной (№5). Трехлетняя ОВ после развития рецидива ГБ составила $66,6 \pm 19,2\%$ (рисунок 5). Медиана длительности наблюдения за пациентами с момента констатации рецидива составила 22,4 (5,2–51,3) мес. При этом медиана длительности наблюдения за 4 пациентами от момента завершения противорецидивной терапии составила 39,5 (17,9–44,6) мес.

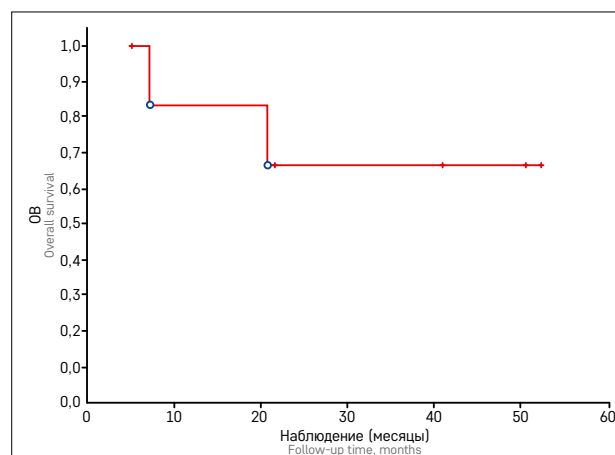
Из 5 выживших 3 пациента (№2, 3 и 6) получили противорецидивную ПХТ с применением иринокана, 1 пациент (№5) – терапию с применением ифосфамида, и 1 пациент (№7) – терапию с применением доксорубицина, этопозида и карбоплатина. Следует отметить, что в 3 случаях (пациенты №2, 3, 6) проведено радикальное хирургическое удаление опухолевых очагов в легких в момент констатации рецидива заболевания, в 1 случае (пациент №7) выполнена резекция резидуального очага в легком после проведения ПХТ. Одному пациенту (№5) с комбинированным рецидивом выполнено только удаление легочного метастаза, в настоящий момент ребенок жив с опухолью. Среди выживших у 4 пациентов (№2, 3, 6 и 7) достигнут ПО на проведенную противорецидивную терапию, у 1 пациента (№5) отмечен ЧО.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Современная концепция терапии ГБ основывается на мультимодальном подходе, включающем сочетание химиотерапии и радикального хирургического лечения [4, 5]. Проведенные проспективные клинические исследования позволили сформулировать принципы риск-адаптированной терапии ГБ, основанной на использовании системы оценки распространенности процесса PRETEXT и уровня АФП [4, 7]. В свою очередь, стандартизация терапии первой линии у пациентов с ГБ привела к значительному улучшению результатов лечения и к закономерному снижению числа рецидивов заболевания [8–10]. Следует отметить, что неудачи лечения пациентов с ГБ могут включать помимо рецидивов заболевания первично-рефрактерное течение, а также нерезектабельный характер опухолевого процесса в сочетании с невозможностью проведения ТП [6, 14]. В настоящей публикации мы проанализи-

Рисунок 5
ОВ после рецидива ГБ

Figure 5
Overall survival after HB recurrence



ровали частоту и сроки развития рецидивов ГБ, зоны поражения и результаты лечения у больных, достигших ПО на терапию первой линии.

Анализ, проведенный Международной группой по оптимизации терапии опухолей печени у детей SIOPEL, показал, что частота развития рецидивов ГБ составляет 11%, при этом следует отметить, что данный показатель коррелировал с инициальной группой риска и был равен 6% (26/430) у пациентов группы стандартного риска, но возрастал до 12,6% (32/253) у больных группы высокого риска [6].

Полученные нами на большой когорте пациентов с ГБ, подвергшихся стандартизированной риск-адаптированной терапии, данные соответствуют международным. Рецидивы заболевания были отмечены у 10% пациентов, при этом закономерно более высокая частота встречаемости была зарегистрирована у больных группы высокого риска (5/24, 20,8%). Обоснованием данному факту является большая инициальная распространенность опухолевого процесса, включая наличие отдаленных метастазов. Кроме этого, рецидивы были отмечены у 3 пациентов, подвергшихся ТП, при этом в литературе обсуждается роль иммуносупрессивной терапии, которой подвергаются больные, и связанному с ней повышенному риску развития рецидивов ГБ [15].

Следует отметить, что рецидивы ГБ развиваются, как правило, в достаточно ранние сроки от момента постановки диагноза и окончания специфической терапии. Так, в нашей когорте больных медиана времени от момента постановки диагноза до момента констатации рецидива составила 12,6 мес, от момента окончания терапии медиана времени составила 5,3 мес. Полученные данные согласуются с международными, в частности, в исследовании группы SIOPEL время до констатации рецидива от момента постановки диагноза ГБ было равно 12 (4–115) мес [6].

Интересным представляется изучение методов выявления рецидивов ГБ. Современная концепция мониторинга за пациентами, завершившими программную терапию, варьирует от инициальной группы риска, инициального уровня АФП и объема хирургического лечения, включая применение трансплантационных технологий [11]. При этом у пациентов с изначально высокими значениями АФП основным принципом является минимализация использования МСКТ в силу лучевой нагрузки и МРТ, учитывая необходимость достаточно длительной общей анестезии у пациентов раннего возраста, а основной контроль за заболеванием осуществляется при помощи оценки уровня АФП в сыворотке крови. Полученные нами данные указывают на то, что в большинстве случаев рецидив заболевания был заподозрен на основании результатов рутинного мониторинга, при этом следует отметить, что первым указанием на рецидив являлось повышение уровня АФП у значительного числа больных (71,4%). У 2 пациентов рецидив был подтвержден после обследования, проведенного в связи с развитием клинической симптоматики. Особенностью последних 2 случаев явились нормальные уровни АФП в момент констатации рецидива заболевания, что может рассматриваться как изменение фенотипа опухолевых клеток за счет дедифференцировки [13]. Данные международных исследований также указывают на то, что повышение уровня АФП может рассматриваться как наиболее чувствительный метод выявления рецидива ГБ, характеризуясь при этом значительно меньшей вероятностью ложноположительных результатов по сравнению с данными анатомической визуализации. Так, анализ, проведенный Y. Rojas и соавт. [16], указывает на то, что в процессе динамического наблюдения за 26 пациентами с ГБ были выявлены 15 ложноположительных результатов визуализационных исследований, тогда как некорректные уровни АФП были отмечены только в 2 случаях. Авторы высказывают мнение о том, что АФП должен рассматриваться как ведущий метод выявления рецидивов ГБ при условии того, что опухоль секретировала АФП в дебюте заболевания. Полученные нами данные и описанные в литературе случаи АФП-негативных рецидивов ГБ, по нашему мнению, диктуют необходимость следовать разработанному ранее алгоритму, который, несмотря на максимальную минимализацию визуализационных исследований, тем не менее включает ультразвуковое исследование и рентгенографию органов грудной клетки [11].

Необходимо подчеркнуть, что в ряде случаев повышение уровня АФП предшествует появлению изменений по данным визуализационных исследований. В этом случае рекомендуется повторное проведение анатомической визуализации в целях выявления зон опухолевого поражения. Последний

факт представляется чрезвычайно важным для планирования последующего объема противорецидивной терапии, включая хирургическое лечение. В литературе обсуждается роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой для выявления рецидивов ГБ в ситуации, когда стандартные методы анатомической визуализации не позволяют определить зоны поражения [17, 18]. Наш собственный опыт указывает на то, что ПЭТ/КТ в ряде случаев может оказаться полезной, как в ситуации с пациентом №3. Появление клинической симптоматики также должно рассматриваться как повод для исключения развития рецидива.

Литературные данные указывают на то, что в зависимости от локализации поражения наиболее часто рецидивы ГБ являются системными (32/58, 55,1%) с преимущественным поражением легких, 2-е место занимают локальные рецидивы (21/58, 36,2%), далее следуют комбинированные рецидивы (5/58, 8,7%) [6]. Несмотря на относительно небольшое количество наблюдений, наши данные также подтверждают указанную тенденцию. Легкие являлись наиболее частой локализацией поражения, что было отмечено у всех описанных пациентов. При этом в 5 из 7 случаев были описаны системные рецидивы, в 2 – комбинированные. Интересным наблюдением явилось то, что изолированных локальных рецидивов в нашем исследовании отмечено не было, включая пациента с R1-резекцией. Последний факт может быть обусловлен тем, что негативное влияние микроскопически позитивных краев резекции на прогноз заболевания у пациентов с ГБ не столь однозначно [19]. В 2 случаях комбинированных рецидивов у одного пациента первоначально была выполнена радикальная операция в объеме ТП от живого родственного донора, которая была проведена ввиду отсутствия терапевтических альтернатив на фоне биологической прогрессии (нарастание уровня АФП). У второго пациента отмечалось массивное кровотечение после биопсии опухоли в региональном центре, что могло явиться фактором развития в дальнейшем внутрибрюшного рецидива (поражение культи печени, брюшины, передней брюшной стенки).

В настоящее время отсутствуют стандартные международные рекомендации по лечению рецидивов ГБ. В первую очередь это обусловлено как редкостью ГБ, так и относительно низкой частотой развития рецидивов заболевания. Проведение первого международного исследования по лечению первичных пациентов с ГБ – PHITT (Pediatric Hepatic International Tumour Trial), объединившее 4 крупных исследовательских группы, явилось важным шагом к стандартизации терапевтических подходов и позволит в будущем разработать единые алгоритмы ведения больных с рецидивами ГБ [20].

Накопленный к настоящему моменту опыт по лечению рецидивов ГБ указывает на необходимость

использования тех же принципов, которые лежат в основе терапии первой линии, а именно комбинированного подхода, сочетающего химиотерапию и повторные хирургические вмешательства [6]. Следует отметить, что ГБ рассматривается как опухоль, при которой спектр активных цитостатических препаратов достаточно ограничен [21]. Наиболее активные цитостатические агенты, такие как цисплатин, карбоплатин и доксорубин, используются в первой линии терапии, оставляя относительно небольшие возможности клиницистам для выбора комбинаций в момент констатации рецидива заболевания.

Большинство данных об активности противоопухолевых препаратов основывается на относительно небольшом числе наблюдений и лишь единичных клинических исследованиях [21], что еще раз подчеркивает проблемы в изучении эффективности новых противоопухолевых препаратов у пациентов с редкими опухолями [22]. К числу активных препаратов относятся ифосфамид (использовался в первой линии терапии немецкой группой по изучению ГБ) [23], этопозид, винкристин, иринотекан [24], доцетаксел [25]. Проспективное исследование группы SIOPEL не подтвердило активность высоких доз циклофосфамида у пациентов с рефрактерными формами и рецидивами ГБ. Объективный ответ был зарегистрирован лишь у 1 из 17 пациентов [26]. Напротив, этой же группой была показана достаточно высокая активность иринотекана. Препарат вводился в дозе 20 мг/м² в течение 1–5-го и 8–12-го дней курса, объективный ответ (ЧО) был зарегистрирован у 6 (26%) из 23 пациентов [27]. Группой COG (Children's Oncology Group) было проведено исследование активности комбинации винкристина и иринотекана у пациентов с рецидивами заболевания, продемонстрировавшее возможность достижения объективного ответа у 46,6% пациентов [24].

Рядом авторов предпринимались попытки использования высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с ГБ, однако недавний анализ накопленного опыта свидетельствует в пользу отказа от подобной практики ввиду отсутствия доказанной эффективности и преимуществ перед стандартными дозовыми режимами противорецидивной терапии [28, 29].

Принимая во внимание отсутствие рекомендаций по терапии рецидивов ГБ, при выборе препаратов необходимо учитывать объем предшествующего химиотерапевтического лечения (использованные препараты и их кумулятивные дозы). Как правило, противорецидивная терапия строится на использовании ранее не применявшихся цитостатических препаратов с другим механизмом действия для преодоления резистентности опухолевых клеток.

У пациентов группы стандартного риска, которые в рамках текущих рекомендаций получают только монотерапию цисплатином [8, 30], возможно применение карбоплатина, доксорубина и этопозидов, как было нами сделано у пациента №7 [6, 14, 21]. Так, анализ эффективности противорецидивной терапии в исследованиях SIOPEL показал, что частота объективных ответов у пациентов, получавших комбинации карбоплатина с этопозидом или доксорубином, составила 58% [6]. Напротив, у больных, изначально стратифицированных в группы высокого и очень высокого риска, и, следовательно, достигших клинически значимых кумулятивных доз цисплатина, карбоплатина и доксорубина, количество комбинаций химиопрепаратов еще более ограничено и, как правило, включает схемы на основе ифосфамида/этопозидов и винкристина/иринотекана [21, 24]. Небольшая выборка пациентов в нашем исследовании не позволяет сделать однозначных выводов об эффективности различных комбинаций химиопрепаратов. Тем не менее комбинация винкристина/иринотекана представляется наиболее оптимальной, учитывая отличный механизм действия от классических алкилирующих агентов и антрациклиновых антибиотиков, а также подтвержденную в клинических исследованиях активность при ГБ, с одной стороны [24, 27], и отсутствие значимой органной токсичности, в частности нефротоксичности, – с другой. Последний факт представляется особенно важным в контексте лечения детей раннего возраста, получивших ранее высокие дозы платиносодержащей терапии, что выгодно отличает комбинацию винкристина/иринотекана от схем на основе ифосфамида. Так, в нашем исследовании указанная комбинация цитостатических препаратов была использована у 5 пациентов, из которых 3 живы на момент проведения анализа.

Возможность хирургического удаления опухоли у пациентов с рецидивами заболевания рассматривается как важный компонент куративной терапии [6, 31]. Это касается как ситуаций локального рецидива заболевания, так и выполнения метастазэктомий у пациентов с системными рецидивами, при которых, как уже упоминалось ранее, наиболее часто поражаются легкие. Исследование американских авторов показало положительное влияние на прогноз заболевания метастазэктомии [31]. Так, в описанной Y. Shi и соавт. [31] когорте пациентов с изолированными метастатическими очагами в легких метастазэктомия была проведена 10 больным, 8 из которых живы без признаков заболевания с медианой наблюдения от момента окончания терапии 18,5 мес.

В случае локального рецидива заболевания возможны различные варианты хирургического лечения, включая как повторные резекции печени,

так и выполнение ТП, которая в этом случае может рассматриваться как терапия спасения ("rescue") [6].

Роль лучевой терапии при лечении ГБ достаточно ограничена. Имеются единичные сообщения о возможности ее использования у селективных пациентов. Данная методика применяется в основном при невозможности радикального удаления опухолевых очагов в случае рецидива ГБ. В исследовании J.L. Habrand и соавт. [32] пациенты получали лучевую терапию в случае наличия остаточных компонентов опухоли после комбинации многокомпонентной химиотерапии и хирургической резекции. Облучение проводилось на ограниченные зоны в дозах 25–45 Гр (медиана 40 Гр), при этом 6 из 8 пациентов были живы на момент проведения анализа. В нашей когорте 1 пациенту с множественными метастазами в легких было проведено тотальное облучение легких, однако значимого эффекта получено не было.

В литературе имеются единичные описания случаев успешного использования у больных с рецидивами ГБ таких препаратов, как сорафениб [33]. Перспективными представляются исследования инновационных подходов, в частности иммунотерапии, использующей в качестве мишени глипикан-3, экспрессирующийся на поверхности опухолевых клеток ГБ [34].

Трехлетняя ОВ и бессобытийная выживаемость пациентов с рецидивами ГБ в исследовании SIOPEL составили 43% и 34% соответственно [6]. Сопоставимые данные были получены на нашей когорте больных. Трехлетняя ОВ, рассчитанная от момента констатации рецидива, была равна 66%.

Анализ прогностических факторов у пациентов с рецидивами ГБ продемонстрировал, что факторами, ухудшающими прогноз, являлись инициальные характеристики опухоли (группа высокого риска, PRETEXT IV), низкий уровень АФП в момент рецидива и невозможность хирургического удаления опухолевых очагов при рецидиве ГБ [6]. Следует отметить, что комбинированные рецидивы заболевания не продемонстрировали своей прогностической значимости при проведении мультивариантного анализа, тем не

менее все пациенты с указанной распространенностью процесса умерли. При проведении мультивариантного анализа основными факторами, влияющими на риск развития последующих неблагоприятных событий, являлись низкий уровень АФП при рецидиве (отношение рисков (OR) = 3,85, $p = 0,004$) и стадия PRETEXT IV на момент постановки диагноза ГБ (OR = 2,49, $p = 0,02$) [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе настоящего исследования результаты анализа пациентов с рецидивами ГБ продемонстрировали сопоставимые с международными данными частоту развития рецидивов и временной диапазон (в течение первого года от момента окончания терапии). Проведение комбинированного лечения, включающего помимо противорецидивной химиотерапии хирургическое удаление опухолевых очагов (локальных и метастатических), позволяет добиться долгосрочной выживаемости у части пациентов. Данный факт подчеркивает то, что больные с рецидивами ГБ должны рассматриваться как потенциально курабельные и им должна проводиться мультимодальная терапия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Feoktistova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Kim E.F. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9180>

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

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

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

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

Литература

1. Stiller C.A., Pritchard J., Steliarova-Foucher E. Liver cancer in European children: incidence and survival, 1978–1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2115–23. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.011
2. Birch L.J. Epidemiology of pediatric liver tumors. In: *Pediatric liver tumors*. Zimmermann A., Perilongo G. (eds). Springer-Verlag, Berlin; 2011. Pp. 15–26.
3. Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al.; ICCC-3 contributors. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (6): 719–31. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9
4. Aronson D.C., Czauderna P., Maibach R., Perilongo G., Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19 (4): 201–7. DOI: 10.4103/0971-9261.142001
5. Czauderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26 (1): 19–28. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000046
6. Semeraro M., Branchereau S., Maibach R., Zsiros J., Casanova M., Brock P., et al.

- Relapses in hepatoblastoma patients: Clinical characteristics and outcome – Experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2013; 49: 915–22.
7. Roebuck D., Aronson D.C., Clapuyt P., Czauderna P., 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. *Pediatr Radiol* 2007; 37: 123–32 DOI 10.1007/s00247-006-0361-5
 8. Perilongo G., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Morland B., et al. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009; 361 (17): 1662–70. DOI: 10.1056/NEJMoa0810613
 9. 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. *International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 834–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9
 10. Zsiros J., Maibach R., Shafford E., Brugieres L., Brock P., Czauderna P., et al. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (15): 2584–90. DOI: 10.1200/JCO.2009.22.4857
 11. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и др. Диспансерное наблюдение пациентов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 78–89.
 12. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., et al. Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014; 27 (3): 472–91. DOI: 10.1038/modpathol.2013.80
 13. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Рошин В.Ю., Метелин А.В., Ускова Н.Г. и др. Рецидивы гепатобластомы с нормальным уровнем альфа-фетопротеина. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (4): 58–65.
 14. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M., Chen Z., Quinn J.J., Reynolds M., et al. Redefining the role of doxorubicin for the treatment of children with hepatoblastoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (14): 2379–83. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.7204
 15. Suh M.Y., Wang K., Gutweiler J.R., Misra M.V., Krawczuk L.E., Jenkins R.L., et al. Safety of minimal immunosuppression in liver transplantation for hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (6): 1148–52. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.02.045
 16. 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. *Pediatr Radiol* 2014; 44 (10): 1275–80. DOI: 10.1007/s00247-014-3000-6
 17. Figarola M.S., McQuiston S.A., Wilson F., Powell R. Recurrent hepatoblastoma with localization by PET-CT. *Pediatr Radiol* 2005; 35 (12): 1254–8.
 18. Philip I., Shun A., Mc Cowage G., Howman-Giles R. Positron emission tomography in recurrent hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2005; 21 (5): 341–5.
 19. Aronson D.C., Weeda V.B., Maibach R., Czauderna P., Dall'igna P., de Ville de Goyet J., et al. Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). Microscopically positive resection margin after hepatoblastoma resection: what is the impact on prognosis? A Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) report. *Eur J Cancer* 2019; 106: 126–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.10.013
 20. Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326*. Assessed 05.04.2020
 21. Trobaugh-Lotrario A.D., Feusner J.H. Relapsed hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 813–7. DOI: 10.1002/pbc.24218
 22. Trobaugh-Lotrario A.D., Meyers R.L., Feusner J.H. Outcomes of Patients With Relapsed Hepatoblastoma Enrolled on Children's Oncology Group (COG) Phase I and II Studies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (3): 187–90. DOI: 10.1097/mpb.0000000000000474
 23. Fuchs J., Rydzynski J., Von Schweinitz D., Bode U., Hecker H., Weinel 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.
 24. Katzenstein H.M., Furman W.L., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., McCarville M.B., Towbin A.J., 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. DOI: 10.1002/cncr.30591
 25. George S.L., Broster S., Chisholm J.C., Brock P. Docetaxel in the treatment of children with refractory or relapsed hepatoblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 (7): e295–7.
 26. Cacciavillano W.D., Brugières L., Childs M., Shafford E., Brock P., Pritchard J., et al. Phase II study of high-dose cyclophosphamide in relapsing and/or resistant hepatoblastoma in children: a study from the SIOPEL group. *Eur J Cancer* 2004; 40 (15): 2274–9.
 27. Zsiros J., Brugières L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Child M., et al. Efficacy of irinotecan single drug treatment in children with refractory or recurrent hepatoblastoma – a phase II trial of the childhood liver tumour strategy group (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2012; 48 (18): 3456–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.06.023
 28. Karski E.E., Dvorak C.C., Leung W., Miller W., Shaw P.J., Qayed M., et al. Treatment of hepatoblastoma with high-dose chemotherapy and stem cell rescue: the pediatric blood and marrow transplant consortium experience and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36 (5): 362–8. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000130
 29. Häberle B., Maxwell R., Schweinitz D.V., Schmid I. High Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation in Hepatoblastoma does not Improve Outcome. Results of the GPOH Study HB99. *Klin Padiatr* 2019; 231 (6): 283–90. DOI: 10.1055/a-1014-3250
 30. Kachanov D., Filin A., Moiseenko R., Usychkina A., Roschin V., Tereschenko G., et al. Cisplatin alone in therapy of standard-risk hepatoblastoma: feasibility of SIOPEL-3 SR protocol in Russia. 47th Congress of The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) 2015. Cape Town, South Africa. 8–11 October, 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (S4): 309–10.
 31. Shi Y., Geller J.L., Ma I.T., Chavan R.S., Masand P.M., Towbin A.J., et al. Relapsed hepatoblastoma confined to the lung is effectively treated with pulmonary metastasectomy. *J Pediatr Surg* 2016; 51 (4): 525–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.053
 32. Habrand J.L., Nehme D., Kalifa C., Gauthier F., Gruner M., Sarrazin D., et al. Is there a place for radiation therapy in the management of hepatoblastomas and hepatocellular carcinomas in children? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23 (3): 525–31. doi: 10.1016/0360-3016(92)90007-5
 33. Shanmugam N., Valamparampil J.J., Scott J.X., Vij M., Narasimhan G., Reddy M.S., et al. Complete remission of refractory hepatoblastoma after liver transplantation in a child with sorafenib monotherapy: A new hope? *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). DOI: 10.1002/pbc.26701
 34. Ortiz M.V., Roberts S.S., Glade Bender J., Shukla N., Wexler L.H. Immunotherapeutic Targeting of GPC3 in Pediatric Solid Embryonal Tumors. *Front Oncol* 2019; 9: 108. DOI: 10.3389/fonc.2019.00108

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 18.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Эпидуральная компрессия при нейробластоме у детей первых 6 месяцев жизни: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Е.В. Горохова, Д.Ю. Качанов, О.Б. Меришавян, С.П. Хомякова, С.С. Озеров,
А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко, Д.М. Коновалов, В.Ю. Роцин, Ю.Н. Ликарь,
С.Р. Варфоломеева, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна,
канд. мед. наук, ученый секретарь
Института онкологии, радиологии
и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

Проявлением нейробластомы (НБ) может быть неврологическая симптоматика, обусловленная распространением опухоли в канал спинного мозга с развитием эпидуральной компрессии (ЭК). Клинические проявления и тактика ведения пациентов при ЭК зависят от ее длительности, уровня и степени воздействия на спинной мозг, возраста пациента и других факторов. Особую сложность в диагностическом и лечебном плане представляет развитие ЭК у детей первых месяцев жизни. В ретроспективный анализ были включены 13 пациентов с НБ, осложненной ЭК спинного мозга, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес), у которых диагноз был установлен в возрасте от 0 до 6 месяцев. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями. Стадирование проводилось согласно классификации INSS, стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004. Всем пациентам проводилось диагностическое обследование в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей, дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени компрессии спинного мозга образованием. Все дети были осмотрены неврологом при поступлении и на этапах динамического наблюдения. Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ составила 3,9 (0,5–6) месяца. В дебюте заболевания неврологическая симптоматика наблюдалась у 53,8% пациентов, преобладали явления моторного дефицита. Медиана времени от момента появления первых неврологических симптомов до постановки диагноза НБ в этой группе больных составила 1,56 мес. У 46,2% младенцев неврологическая симптоматика в дебюте заболевания отсутствовала или не была констатирована в региональном центре. Первичная опухоль была локализована забрюшинно внеоргано у 61,6%, в заднем средостении – у 30,7% и в области малого таза – у 7,7% пациентов. У всех больных отсутствовала амплификация гена *MYCN*, в 1 случае статус гена *MYCN* оценен как Gain; ни в одном случае не было выявлено делеции 1p или 11q. Распределение по стадиям INSS выглядело следующим образом: 2-я – у 15,3%, 3-я – у 46,1%, 4-я – у 23,3% и 4S – у 15,3% больных. Большая часть пациентов (77,7%) была стратифицирована в группу наблюдения, 23,3% – в группу промежуточного риска по протоколу NB-2004. Уровень инвазии опухоли в спинномозговой канал был различным: шейно-грудной отдел – 15,4% пациентов, грудной – 15,4%, груднопоясничный – 46,2%, поясничный – 15,4% и крестцовый – 7,7%. Нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия) выполнено в 4 (30,7%) случаях. У 1 больного ламинотомия была единственной терапевтической опцией (химиотерапия не проводилась). И у 2 пациентов нейрохирургическое вмешательство было выполнено из-за ухудшения неврологической симптоматики на фоне начала первого курса полихимиотерапии (ПХТ). Химиотерапевтическое лечение проводилось 92,3% больных. Пациенты из группы наблюдения получили от 1 до 3 блоков ПХТ (медиана составила 2 курса). Только 1 пациент из группы наблюдения не получал ПХТ, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства. В настоящее время живы 10/13 (77%) больных, 3/13 (33%) погибли (2/3 – от инфекционных осложнений терапии, 1/3 – от острой сердечно-сосудистой недостаточности в раннем постоперационном периоде). Медиана наблюдения составила 37,3 мес. Оценка отдаленных эффектов продемонстрировала наличие неврологических нарушений у всех проанализированных пациентов ($n = 9$), ортопедических нарушений – у 66,6% (6/9) больных. Представленные данные подчеркивают трудность диагностики и ведения больных с ЭК при НБ, необходимость выработки общих стандартов обследования и терапии с определением тактики наблюдения и реабилитации данной группы пациентов.

Ключевые слова: нейробластома, дети, эпидуральная компрессия, отдаленные эффекты, сколиоз

Горохова Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 46–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Epidural compression in infants less than 6 months of life with neuroblastoma: experience of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology

E.V. Gorokhova, D.Yu. Kachanov, O.B. Merishavyan, S.P. Khomyakova, S.S. Ozerov, A.P. Scherbakov, G.V. Tereshchenko, D.M. Kononov, V.Yu. Roshchin, Yu.N. Likar, S.R. Varfolomeeva, T.V. Shamanskaya

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

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 18.05.2020

Accepted 25.07.2020

Neuroblastoma (NB) can manifest through neurological symptoms caused by tumor extension into the spinal canal and the resulting epidural compression (EC). Clinical symptoms and management in patients with epidural compression depend on its level and duration, the severity of spinal cord compression, the patient's age and other factors. One of the biggest challenges is the diagnosis and treatment of EC in infants in the first months of life. Our retrospective analysis included 13 patients with NB complicated by spinal cord EC who had been diagnosed at the age of 0–6 months and treated at the D. Rogachev NMRCPHOI over the period from 01.01.2012 to 01.12.2018 (82 months). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPHOI of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The diagnosis of NB was based on the international diagnostic criteria. The tumors were staged in accordance with the INSS classification. The patients were stratified into risk groups and treated according to the modified NB-2004 protocol of the German Oncology Group. All the patients underwent diagnostic testing for neurogenic tumors as well as contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the spinal cord with the assessment of the level of tumor invasion and the degree of spinal cord compression. The children were evaluated by a neurologist at admission and at follow-up visits. The median age at diagnosis of NB was 3.9 (0.5–6) months. At disease onset, 53.8% of patients had neurological symptoms, with motor deficiencies being the most common ones. In this group of patients, the median time from first neurological symptoms to diagnosis of NB was 1.56 months. Neurological symptoms at disease onset were not present or diagnosed at local healthcare facilities in 46.2% of infants. Extra-organic retroperitoneal primary tumors were found in 61.6% of patients; 30.7% of primary tumors were located in the posterior mediastinum, and 7.7% of primary tumors – in the lesser pelvis. No patients had *MYCN*-amplified tumors; in 1 case the *MYCN* gene status was evaluated as Gain; neither 1p nor 11q deletions were detected. The distribution of patients by INSS stages was as follows: stage 2 – 15.3%, stage 3 – 46.1%, stage 4 – 23.3% and stage 4S – 15.3%. The majority of patients (77.7%) were stratified into an observation group, the remaining patients (23.3%) were allocated to a medium risk group in accordance with the NB-2004 protocol. The level of tumor invasion into the spinal canal varied. Tumor invasion at the level of the cervicothoracic spine was observed in 15.4% of patients, at the level of the thoracic spine – in 15.4%, at the level of the thoracolumbar spine – in 46.2%, at the level of the lumbar spine – in 15.4%, and at the level of the sacral spine – in 7.7%. Neurosurgical intervention (laminotomy) was performed in 4 cases (30.7%). In one patient, laminotomy was the only treatment option (chemotherapy was not given). In two patients, neurosurgery was performed because of the deterioration of neurological symptoms caused by the start of the first polychemotherapy (PCHT) cycle. Chemotherapy was carried out in 92.3% patients. The patients from the observation group received 1–3 PCHT cycles (the median number of cycles was 2). Only one patient from the observation group did not receive PCHT. This patient underwent 2 surgeries. Currently, 10/13 (77%) patients are alive, 3/13 (33%) patients are dead (2/3 patients died of therapy-related infectious complications, and 1/3 – of acute heart failure in the early postoperative period). The median follow-up was 37.3 months. According to the assessment of late effects, neurological disorders were found in all the analyzed patients ($n = 9$), and orthopedic disorders were found in 66.6% (6/9) patients. The results of our analysis illustrate both the difficulty of diagnosis and management of EC in patients with NB and the need for uniform testing and treatment standards with established follow-up and rehabilitation strategies for this group of patients.

Key words: neuroblastoma, children, epidural compression, long-term effects, scoliosis

Gorokhova E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 46–56.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-46-56

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста. На ее долю приходится 8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей 0–14 лет, а у пациентов первого года жизни этот показатель составляет 35% [1]. НБ берет свое начало из клеток нервного гребня, из которого развиваются многие ткани организма, в том числе и вегетативные ганглии симпатической нервной системы [2]. Именно поэтому опухоль анатомически локализуется там, где есть ткань симпатической нервной системы, чаще всего в мозговом веществе надпочечников (35%), в параспинальных ганглиях забрюшинного пространства (30–35%) и заднего средостения (20%) [3]. В ряде случаев образование имеет паравертебральную локализацию с распространением в канал спинного мозга и развитием эпидуральной компрессии (ЭК). По данным литературы, примерно у 10% пациентов с НБ имеет место распространение опухоли в канал спинного мозга, из них в 60% случаев наблюдается клиническая неврологическая симптоматика [4–6].

Клинические проявления, связанные с ЭК, вызванной НБ, довольно разнообразны, чаще всего

возникают двигательные нарушения (парезы и/или параличи), расстройство функции тазовых органов и болевой синдром. Особые трудности диагностики и лечения ЭК возникают у детей первых месяцев жизни: как в оценке неврологического статуса, что в ряде случаев приводит к поздней диагностике, так и в выборе терапевтических подходов.

Таким образом, требуется более детальное изучение данной проблемы для разработки стандартов обследования и диагностики ЭК у детей, страдающих НБ, объема терапии и плана контроля за отдаленными последствиями.

В данной работе проводился анализ клинической симптоматики в дебюте заболевания и на момент постановки диагноза НБ, оценка случаев пренатального выявления опухоли, а также неврологического статуса при катamnестическом наблюдении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»

Минздрава России. В ретроспективный анализ были включены 13 пациентов с НБ, осложненной ЭК спинного мозга, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 01.01.2012 по 01.12.2018 (82 мес), у которых диагноз был установлен в возрасте от 0 до 6 месяцев. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с НБ и ЭК
($n = 13$)

Table 1
General characteristics of patients with neuroblastoma and epidural compression ($n = 13$)

Параметр Parameter	Значение Value
Медиана возраста на момент постановки диагноза НБ The median age at the diagnosis of neuroblastoma	3,9 (0,5–6,0) месяца 3,9 (0,5–6,0) months
Локализация первичной опухоли, n (%) Primary tumor location, n (%)	
Область шеи Cervical region	0
Заднее средостение Posterior mediastinum	4 (30,7)
Забрюшинно-внеоргано Retroperitoneum (extra-organic)	8 (61,6)
Надпочечники Adrenal glands	0
Малый таз Lesser pelvis	1 (7,7)
Стадия по INSS, n (%) INSS stage, n (%)	
1	0
2	2 (15,3)
3	6 (46,1)
4	3 (23,3)
4S	2 (15,3)
Гистологический тип, n (%) Histological type, n (%)	
Низкодифференцированная НБ Poorly differentiated neuroblastoma	11 (84,7)
Недифференцированная НБ Undifferentiated neuroblastoma	2 (15,3)
Ганглионейробластома Ganglioneuroblastoma	0
Статус гена MYCN, n (%) The MYCN status, n (%)	
Амплификация выявлена Amplified	0
Амплификация не выявлена Not amplified	12 (92,3)
Gain	1 (7,7)
Статус неизвестен Status unknown	0
Статус 1p, n (%) The 1p status, n (%)	
Наличие делеции Deletion	0
Отсутствие делеции No deletion	13 (100)
Статус 11q, n (%) The 11q status, n (%)	
Наличие делеции Deletion	0
Отсутствие делеции No deletion	13 (100)
Группа риска в рамках протокола NB-2004, n (%) Risk group in accordance with the NB-2004 protocol, n (%)	
Группа наблюдения Observation group	10 (77,7)
Группа промежуточного риска Medium risk group	3 (23,3)
Группа высокого риска High risk group	0

Диагноз НБ устанавливался в соответствии с международными критериями постановки диагноза [7]. Стадирование проводилось согласно классификации INSS (International Neuroblastoma Staging System), стратификация пациентов на группы риска и терапия осуществлялись по модифицированному протоколу немецкой онкологической группы NB-2004 [8]. Всем пациентам проводилось диагностическое обследование в рамках алгоритма для нейрогенных опухолей, дополнительно выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга с контрастным усилением с оценкой уровня распространения и степени компрессии спинного мозга опухолью.

Все дети с НБ были осмотрены неврологом при поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и на этапах динамического наблюдения. Оценка неврологического статуса проводилась согласно 5-балльной шкале пареза, где 0 баллов соответствуют полному отсутствию сокращений в пораженной конечности, 5 баллов обозначают нормальную силу в конечности [9]. Ввиду затруднения интерпретации наличия болевого синдрома у детей до 6 месяцев данный симптом определялся методами выявления радикулярного синдрома, т. е. пассивного разгибания в коленном суставе, болезненной ретракции в подколенной области и напряжением паравертебральных мышц. Нарушение функций тазовых органов оценивалось визуальными методами, включая такие симптомы, как постоянное подтекание мочи, каломазание, или обратные симптомы – затруднение отхождения мочи или констипация. Также учитывалось наличие изменений по данным инструментальной диагностики, например, перерастяжение мочевого пузыря и кишечника по данным компьютерной томографии (КТ) или атония стенок мочевого пузыря с наличием остаточной мочи, выявленной при ультразвуковом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика пациентов с НБ и ЭК, включенных в исследование, представлена в таблице 1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,9 (разброс 0,5–6,0) месяца. Среди заболевших преобладали лица мужского пола (соотношение мальчики:девочки составило 1,2:1). В дебюте заболевания (при оценке выписного эпикриза из региональных центров) неврологическая симптоматика наблюдалась у 7/13 (53,8%) пациентов, преобладали явления моторного дефицита (ограничение/отсутствие движений в конечностях, в 1 случае в комбинации с нарушением функции тазовых органов). Медиана времени от момента появления первых неврологических симптомов до постановки диагноза НБ в этой группе больных составила 1,56 (разброс 0,6–2,7) мес. У 6/13 (46,2%) младенцев

Таблица 2

Уровень распространения НБ в спинномозговой канал и степень его перекрытия ($n = 13$)

Table 2

The level of tumor invasion into the spinal canal and the degree of its obstruction ($n = 13$)

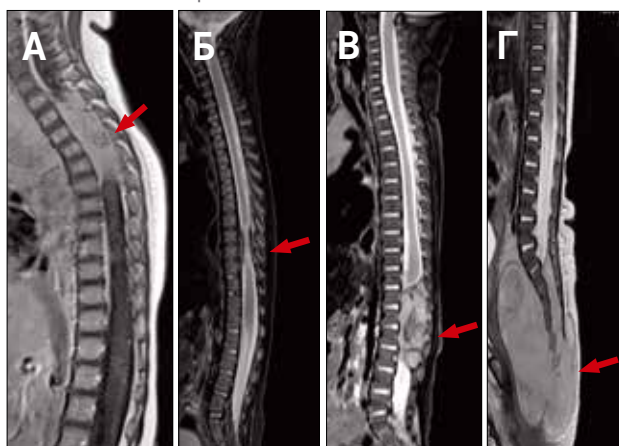
Уровень инвазии The level of invasion	Степень компрессии спинномозгового канала, n (%) The degree of spinal canal compression, n (%)		
	менее 33% less than 33%	33–66%	более 66% или тотальное заполнение over 66% or complete obstruction
Шейный отдел Cervical	0	0	0
Шейно-грудной отдел Cervicothoracic	0	1 (7,7)	1 (7,7)
Грудной отдел Thoracic	0	2 (15,4)	0
Груднопоясничный отдел Thoracolumbar	0	0	6 (46,1)
Поясничный отдел Lumbar	0	1 (7,7)	1 (7,7)
Поясничный отдел – малый таз Lumbar – lesser pelvis	0	0	0
Крестцовый отдел Sacral	0	0	1 (7,7)
Всего пациентов Total number of patients	0	4 (30,8)	9 (69,2)

Рисунок 1

МРТ спинного мозга, сагиттальная проекция, T2-взвешенные изображения. Инвазия опухоли в спинномозговой канал: А – на уровне шейно-грудного отдела позвоночника. Уровень C7–Th6; Б – на уровне грудного отдела позвоночника. Уровень Th8–10; В – FatSat, на уровне груднопоясничного отдела. Уровень Th12–L3; Г – на уровне крестца. Уровень S1–Co3

Figure 1

Sagittal T2-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the spinal cord. Tumor invasion into the spinal canal: A – at the level of the cervicothoracic spine. The C7–Th6 level; Б – at the level of the thoracic spine. The Th8–10 level; В – FatSat, at the level of the thoracolumbar spine. The Th12–L3 level; Г – at the level of the sacral spine. The S1–Co3 level



неврологическая симптоматика в дебюте заболевания отсутствовала или не была констатирована в региональном центре. В клинической картине преобладали респираторные расстройства либо визуальное определение образования при рождении, либо неспецифические симптомы (повышение температуры, беспокойство и т. д.).

При анализе анамнестических данных не было выявлено случаев пренатально диагностированной опухоли или каких-либо изменений у плода.

Первичная опухоль была локализована забрюшинно внеоргано у 8/13 (61,6%), в заднем средостении – у 4/13 (30,7%) и в области малого таза – у 1/13 (7,7%) пациента. У всех больных отсутствовала амплификация гена *MYCN*, в 1 (7,7%) случае статус гена *MYCN* оценен как Gain; ни в одном случае не было выявлено делеции 1p или 11q. Стадии заболевания по INSS у данной группы детей распределились следующим образом: 2-я установлена у 2/13 (15,3%), 3-я – у 6/13 (46,1%), 4-я – у 3/13 (23,3%) и 4S – у 2/13 (15,3%). Большая часть пациентов была стратифицирована в группу наблюдения – 10/13 (77,7%), 3/13 (23,3%) человека – в группу промежуточного риска по протоколу NB-2004.

Всем пациентам изначально выполнялась МРТ спинного мозга с контрастным усилением. Согласно данным визуализации уровень инвазии опухоли в спинномозговой канал был различным: шейно-грудной отдел – 2/13 (15,4%) пациента, грудной – 2/13 (15,4%), груднопоясничный – 6/13 (46,2%), поясничный – 2/13 (15,4%) и крестцовый – 1/13 (7,7%) (таблица 2, рисунок 1).

В исследуемой группе минимальная степень распространения в спинномозговой канал (менее 33%) не наблюдалась ни у одного пациента, поражение 33–66% встречалось у 4/13 (30,8%) больных, преобладали пациенты с перекрытием (более 66%) или тотальным заполнением опухолью спинномозгового канала 9/13 (69,2%) (таблица 2, рисунок 2). Таким образом, отмечалось наибольшее число пациентов с распространением первичной опухоли в канал спинного мозга на уровне груднопоясничного отдела и выраженной компрессией спинного мозга – 6/13 (46,1%) больных. У всех пациентов этой группы присутствовали симптомы ЭК в виде тазодвигательных или изолированных двигательных нарушений.

При оценке неврологического статуса неврологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на момент поступления ребенка в стационар изменения были выявлены в большем количестве случаев, чем в дебюте заболевания (11/13, 84,6%). Неврологический дефицит был представлен преимущественно тазодвигательными расстройствами у 6/11 (46,3%) пациентов, только двигательными нарушениями различной степени выраженности – у 5/11 (38,4%) больных.

У 2/13 (15,3%) пациентов не было неврологической симптоматики ни в момент дебюта заболевания, ни при осмотре неврологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

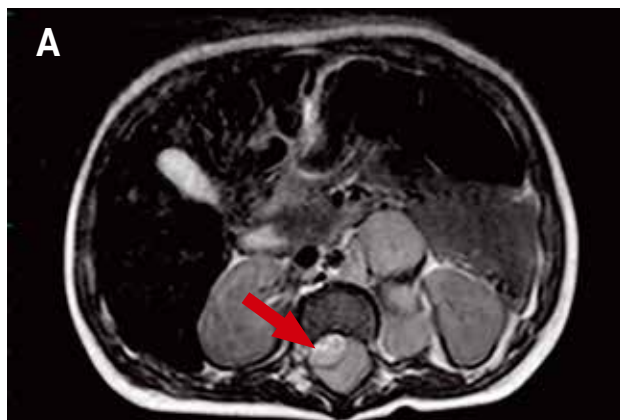
Взаимосвязь выраженности неврологической симптоматики и анатомического распространения опухоли в канал спинного мозга представлена в таблице 3.

Рисунок 2

МРТ спинного мозга, аксиальная проекция: А – T2-взвешенное изображение. Инвазия опухоли в спинномозговой канал с перекрытием 33–66%; Б – T1-взвешенное изображение. Массивная инвазия (более 66%) опухоли в спинномозговой канал

Figure 2

Axial MRI of the spinal cord: A – T2-weighted image. Tumor invasion into the spinal canal with 33–66% obstruction. Б – T1-weighted image. Massive tumor invasion (> 66%) into the spinal canal



Анализ полученной пациентами терапии показал, что в 1/13 (7,7%) случаев хирургическое вмешательство на первичной опухоли не выполнялось. Биопсия образования на первом этапе проведена 8/13 (61,5%) больным, у 4/13 (30,7%) выполнено удаление первичной опухоли. Из пациентов, которым изначально проводилась биопсия опухоли, в дальнейшем у половины (4/8, 50%) было выполнено отсроченное хирургическое вмешательство. Таким образом, 8/13 (61,5%) больных проводилось оперативное вмешательство по удалению первичной опухоли.

Нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия) выполнено в 4/13 (30,7%) случаях: у 2 пациентов изначально и у 2 – после полихимиотерапии (ПХТ). У 1 пациента нейрохирургическое вмешательство было выполнено в начале (оперативное лечение проводилось не в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), в дальнейшем проведено 2 курса ПХТ. У 1 больного ламинотомия была единственной терапевтической опцией (химиотерапия не проводилась). И у 2 пациентов нейрохирургическое вмешательство было выполнено из-за ухудшения неврологической симптоматики на фоне начала первого курса ПХТ.

Химиотерапевтическое лечение проводилось 12/13 (92,3%) больным. Пациенты из группы наблюдения получили от 1 до 3 блоков ПХТ (медиана составила 2 курса). Только 1 пациент из группы наблюдения не получал ПХТ, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства: первым этапом – нейрохирургическое, вторым – удаление опухоли забрюшинного пространства.

В настоящее время живы 10/13 (77%) больных, 3/13 (33%) погибли (2/3 от инфекционных осложнений терапии, 1/3 от острой сердечно-сосудистой недостаточности в раннем послеоперационном периоде). Медиана наблюдения составила 37,3 (разброс 0,5–78,1) мес.

Больным при катamnестическом наблюдении проводилась оценка статуса опухоли, неврологического статуса и ортопедических проблем.

Оценка отдаленных неврологических и ортопедических эффектов проведена у 9/13 больных (3/13 – погибли, 1/13 – не осматривался неврологом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева).

Неврологические отдаленные эффекты различной степени выраженности клинически выявлялись у всех пациентов: парез – у 3/9 (33,3%), парез – у 3/9 (33,3%), сочетание пареза и нарушения тазовых функций – у 2/9 (22,2%) и сочетание пареза и нарушения тазовых функций – у 1/9 (11,2%).

Ортопедические отдаленные эффекты клинически не были выявлены у 3/9 (33,3%) больных. У 6/9 (66,6%) пациентов выявлена следующая патология: у 1/6 (16,6%) – деформация левой стопы, у 1/6 (16,6%) – кифоз груднопоясничного отдела позвоночника, у 2/6 (33,3%) – лордоз поясничного отдела позвоночника (в 1 случае сопровождался укорочением правой нижней конечности, требующим в дальнейшем использования аппарата Илизарова), у 2/6 (33,3%) – сколиоз шейного и верхнегрудного отделов позвоночника (рисунки 3).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным международных исследований, у 5–10% детей, страдающих НБ, отмечается распространение опухоли в канал спинного мозга с развитием ЭК [4, 5]. В исследовании В. De Bernardi и соавт., описавших большую группу пациентов, симптоматическая ЭК была выявлена в 76 (5,2%) из 1461 случая НБ, зарегистрированного в Итальянском регистре за период с 1979 по 1998 г. [4]. При этом 40% всех случаев пришлось на детей первых 12 месяцев жизни. Авторы отмечают, что частота данного осложнения снижалась в более поздние сроки регистрации до 2,7%, что, вероятнее

Таблица 3

Связь неврологической симптоматики с уровнем инвазии в спинномозговой канал и степенью его перекрытия ($n = 13$)

Table 3

The relationship between neurological symptoms, the level of tumor invasion into the spinal canal and the degree of its obstruction ($n = 13$)

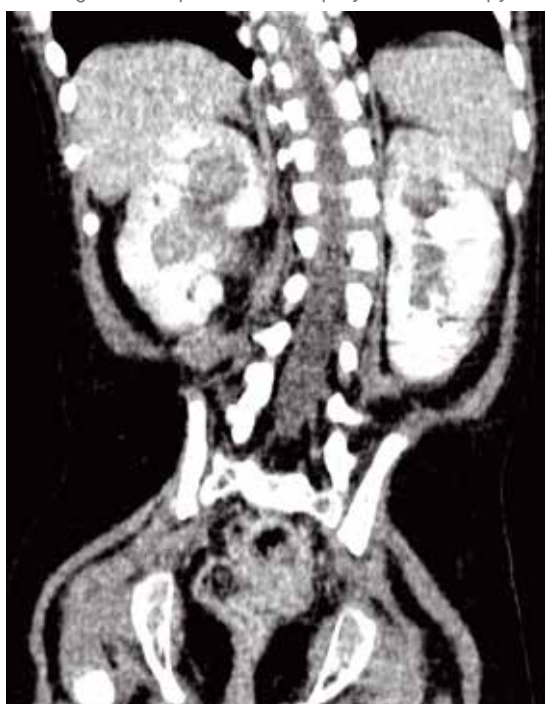
Параметр Parameter	Число случаев, n (%) Number of cases, n (%)	Присутствуют неврологические симптомы, n (%) Neurological symptoms, n (%)	Отсутствуют неврологические симптомы, n (%) No neurological symptoms, n (%)
Уровень инвазии в канал спинного мозга The level of tumor invasion into the spinal canal			
Шейный отдел Cervical	0		
Шейно-грудной отдел Cervicothoracic	2 (15,3)	2 (100)	
Грудной отдел Thoracic	2 (15,3)	2 (100)	
Груднопоясничный отдел Thoracolumbar	6 (46,3)	6 (100)	
Поясничный отдел Lumbar	2 (15,3)	1 (50)	1 (50)
Малый таз Lesser pelvis	1 (7,7)		1 (100)
Степень перекрытия канала спинного мозга The degree of spinal canal obstruction			
Менее 33% Less than 33%	0		
33–66%	4 (30,8)	4 (100)	
Более 66% (тотально) Over 66% (complete)	9 (69,2)	7 (77,8)	2 (22,2)

Рисунок 3

КТ органов брюшной полости, фронтальный срез, артериальная фаза контрастирования. Определяется левосторонний сколиоз II степени. Пациент – мальчик, 1,8 месяца, на момент постановки диагноза НБ. Инвазия опухоли в канал спинного мозга с перекрытием более 66%. Двигательные нарушения в дебюте и при катамнестическом наблюдении. Терапия – ПХТ

Figure 3

A CT scan of the abdomen in the frontal plane, the arterial phase. Stage II levoscoliosis. The patient is a boy with neuroblastoma aged 1.8 months; the imaging study was performed at diagnosis. Tumor invasion into the spinal canal with >66% obstruction. Motor impairment at disease onset and during follow-up. Treatment: polychemotherapy



всего, связано с ранней диагностикой НБ до момента распространения опухоли в канал спинного мозга. Эти данные подчеркивают актуальность описанной в статье проблемы, важность информирования врачей-педиатров, неонатологов, неврологов, детских онкологов-гематологов о риске развития ЭК при НБ, правильной интерпретации неврологического статуса у детей первого года жизни и своевременного направления в специализированные отделения. В нашем исследовании заболевание дебютировало с неврологической симптоматики у 53,8% пациентов. Однако при госпитализации в онкологический стационар и осмотре невролога изменения неврологического статуса были выявлены у большего числа больных (84,6%), что может свидетельствовать как о неправильной оценке клинического состояния ребенка в дебюте заболевания в медицинском учреждении по месту жительства, так и быстром прогрессировании клинической симптоматики.

Клиническое течение ЭК при НБ может быть асимптоматическим (22%), неврологические нарушения могут определяться только при проведении углубленного обследования или проявляться различной симптоматикой (боль, парезы/параличи, нарушение чувствительности и функции тазовых органов) [10].

В систематическом обзоре литературных публикаций, представленном K. Kraal и соавт. [10], ведущим клиническим проявлением ЭК является моторный дефицит различной степени выраженности: от минимальных изменений, выявляемых только при осмотре неврологом, до значительного нарушения двигательных функций.

Болевой синдром при ЭК обусловлен вовлечением в процесс корешков спинномозговых нервов, проходящих в спинномозговых отверстиях позвоночного столба, в анатомической близости с опухолью, растяжением или сдавлением периостальных рецепторов или компрессией позвонка, а также растяжением нервов. Боли могут усиливаться при кашле, чихании, в положении на спине, но могут быть отраженными, что существенно затрудняет диагностику. У детей раннего возраста выявление болевого синдрома представляет собой очень сложную задачу, в особенности в возрастной группе, описанной в настоящей публикации. Так, беспокойство ребенка и плач зачастую могут трактоваться как перинатальная травма.

Другим важным и грозным симптомом ЭК является нарушение функции тазовых органов, что встречается примерно у трети пациентов. Этот симптом является одним из наиболее тяжелых проявлений компрессии спинного мозга и относится к неблагоприятным факторам, свидетельствующим о выраженной степени компрессии спинного мозга.

Нарушение чувствительности (парестезии, анестезии, ощущение холода) отмечается у 51% больных и выявляется в более старшей когорте пациентов.

В нашей когорте больных только двигательные нарушения были выявлены в 38,45% случаев. У 46,3% пациентов отмечались сочетанные двигательные расстройства с нарушением функции тазовых органов, при этом степень компрессии была значительной с поражением более 66% канала спинного мозга на уровне торакоабдоминального отдела.

Симптомы, обусловленные ЭК, у части пациентов могут выявляться сразу после рождения [11]. В данном случае проводится дифференциальный диагноз с многочисленными патологиями, включающими нервно-мышечные расстройства, перинатальную энцефалопатию и пороки развития [12, 13]. Также похожую клиническую картину можно встретить при пороках развития нервной трубки (*spina bifida*) [14] и родовой травме с поражением артерии поясничного сплетения (артерия Адамкевича) [15].

При обнаружении у младенцев описанных выше симптомов в дифференциальный ряд патологических причин, вызвавших данное состояние, обязательно должна включаться НБ, несмотря на то, что это довольно редко встречающаяся патология. Учитывая то, что НБ, диагностированная на первом году жизни, характеризуется благоприятным прогнозом и общая выживаемость превышает 95% [16], ранняя диагностика существенно улучшает качество жизни пациентов.

Однако у младенцев могут быть симптомы, которые на первый взгляд не связаны с неврологическим дефицитом: раздражительность, отставание в росте и весе

[17]. Таким образом, известно, что более 50% педиатрических пациентов, страдающих каким-либо онкологическим заболеванием позвоночного столба, имеют неврологическую симптоматику [18]. Похожие симптомы ЭК могут встречаться и при других злокачественных и доброкачественных опухолях – рабдомиосаркоме, лимфоме, хондроме, гигантоклеточных опухолях костей, эозинофильной гранулемме [19].

Трудности диагностики

Следует отметить, что далеко не всегда при врожденной НБ изменения плода могут быть определены во время скринингового ультразвукового исследования (УЗИ). A.R. Gigliotti и соавт., описывая 3 случая врожденной НБ с симптомами ЭК, отмечают, что при УЗИ на 28–32-й неделях гестации не было выявлено никаких изменений [11]. Однако пренатальная диагностика как НБ, так и ЭК возможна. Первое описание пренатальной диагностики НБ датировано 1983 г. [20]. Обычно при УЗИ выявляется изолированное поражение с вовлечением 1 надпочечника, но иногда возможно визуализировать метастазы в печени, коже и даже в плаценте. Самый ранний срок визуализации НБ описан в 19 недель, хотя обычно диагноз устанавливается в период с 26-й по 39-ю неделю гестации. Заподозрить наличие ЭК при НБ возможно при проведении визуализации структур головного и спинного мозга плода: проникновение опухоли в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия имеет характерную картину – симптом «гантели» [21]. Далее в диагностике ЭК проводится мониторинг двигательной активности в ногах плода с оценкой динамики каждые 15 дней. При наличии прогрессии заболевания, появлении признаков жизнеугрожающих симптомов (ЖУС) возможно экстренное родоразрешение [11, 22]. Следует помнить и о материнских осложнениях: гиперпродукция катехоламинов опухолью может вызвать развитие гипертензии и преэклампсии у матери, материнского мигрор-синдрома (зеркальный синдром, или синдром Баллантайна) при поражении плаценты. В подобных случаях предпочтение отдается оперативному родоразрешению.

В постнатальном периоде (при подозрении на ЗНО у плода) проводится МРТ-диагностика с необходимыми дополнительными методами обследования: оценкой уровня онкомаркеров (нейронспецифическая енолаза, ферритин, лактатдегидрогеназа, метаболиты катехоламинов мочи), скинтиграфией с метайодбензилгуанидином и др.

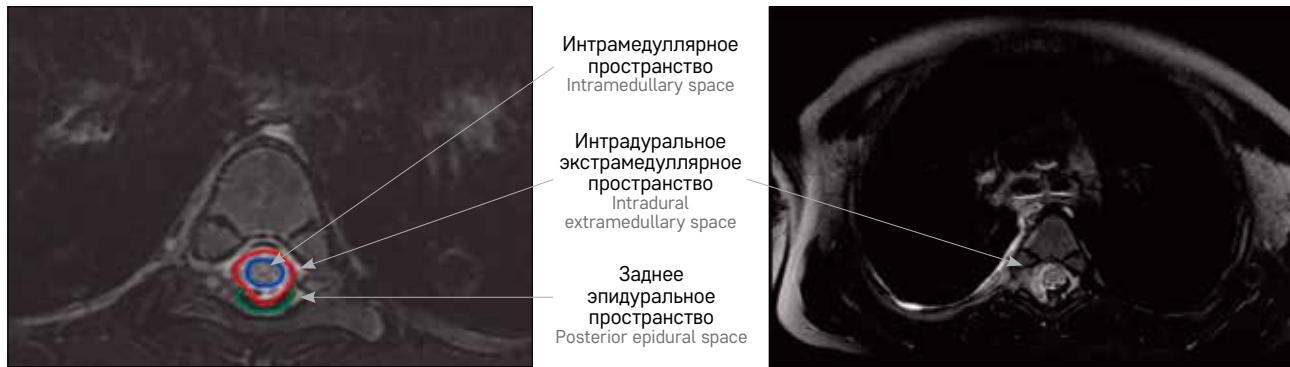
МРТ с внутривенным контрастированием обладает самыми высокими чувствительностью и специфичностью для выявления ЭК и является стандартом для его диагностики. Однако при наличии определенной клинической картины ЭК данные визуализации могут быть различными (в зависимости от расположения

Рисунок 4

МРТ спинного мозга, аксиальный срез, T2-взвешенные изображения: А – представлена нормальная анатомия структуры спинного мозга и позвоночного канала; Б – типичное расположение патологических опухолевых масс с высоким сигналом на T2, распространение опухоли через фораминальное отверстие позвонка в интрадуральное экстрамедуллярное пространство

Figure 4

Axial T2-weighted MRI of the spinal cord: А – normal anatomy of the spinal cord and spinal canal; Б – the typical location of tumor masses with high signal intensity on T2-weighted images, tumor extension through the vertebral foramen into the intradural extramedullary space



первичной опухоли). Для НБ характерно экстрадуральное поражение спинномозгового канала.

O. Laug и соавт. [23] показали, что при проведении МРТ-исследования компрессия может быть локализована в эпидуральном, интрадуральном экстрамедуллярном или интрамедуллярном анатомических пространствах (рисунок 4). Чтобы различить эпидуральное поражение от интрадурального, необходима программа визуализации с подавлением жира, где степень компрессии спинного мозга и наличие интрамедуллярного T2-гиперинтенсивного сигнала указывают на наличие острого отека спинного мозга и являются критическими данными для последующей неотложной хирургической декомпрессии [23].

Чрезвычайно важными при интерпретации снимков МРТ являются точное описание уровня проникновения опухоли в спинномозговой канал и оценка степени его перекрытия.

Важной особенностью описанной нами когорты больных явилось превалирование случаев со значительным (более 66%) или тотальным перекрытием спинномозгового канала. Объединенные данные международных исследований, изучавших ЭК при НБ, представлены в обзорном анализе K. Kraal и соавт. [10]. Группа итальянских ученых (B. De Bernardi и соавт.), описавшая 46 случаев ЭК, показала, что наиболее частая локализация первичной опухоли соответствовала забрюшинному пространству (55%), реже встречалось поражение заднего средостения (37%) и малого таза (1%). Приведенное распределение совпадает с данными немецкой группы (T. Simon и соавт.), описавшей 50 случаев ЭК при НБ. В немецкой когорте больных на забрюшинное пространство приходилось 52% случаев, на заднее средостение – 39%, на малый таз – 7% и на шею – 3%.

Наши данные совпадают с результатами международных исследований: первичная опухоль была локализована забрюшинно внеорганно у 8 (61,6%), в заднем средостении – у 4 (30,7%) и в области малого таза – у 1 (7,7%) пациента.

По данным литературного обзора [6], в итальянской когорте исследования чаще были представлены (71%) 2-й и 3-й стадиями заболевания по INSS, 4-я стадия выявлена в 25% случаев, 4S – в 4%. У немецких авторов также преобладали пациенты с НБ с 1–3-й стадиями (71%), диссеминированные стадии выявлялись значительно реже: 4-я – в 20%, 4S – в 8% случаев.

В нашей когорте больных стадии заболевания по INSS распределились следующим образом: 2-я стадия установлена у 2 (15,3%), 3-я – у 6 (46,1%), 4-я – у 3 (23,3%), 4S – у 2 (15,3%).

Частота выявления неблагоприятных прогностических факторов у пациентов с НБ, осложненных ЭК, таких как амплификация гена *MYCN*, оценивается в 3–5%, по данным французских и немецких авторов. В нашей группе амплификация гена *MYCN*, делеции 1p или 11q отсутствовали во всех случаях. Прежде всего, это обусловлено возрастом пациентов, включенных в настоящее исследование, так как НБ у детей первого года жизни обычно обладает благоприятным биологическим профилем, в частности низкой частотой встречаемости амплификации гена *MYCN* и делеции 1p [4, 5].

Лечение

Исторически подходы к терапии ЭК при НБ включали ПХТ, нейрохирургическое вмешательство (ламинотомия и ламинэктомия) и лучевую терапию, при этом со временем роль каждого из методов лечения изменялась. В настоящий момент концепция терапии зависит от многих факторов: возраста, стадии заболевания и группы риска, степени и уровня компрессии спинного

мозга и длительности и степени выраженности неврологических нарушений.

При появлении клиники ЭК ситуация должна рассматриваться как экстренная и требующая немедленного реагирования междисциплинарной команды специалистов (детского онколога, нейрохирурга, невролога, рентгенолога и др.). Это обусловлено угрозой полного поперечного поражения спинного мозга с формированием необратимого неврологического дефицита.

Лучевая терапия при развитии ЭК у детей с НБ в настоящее время не используется и имеет лишь историческое значение, что в первую очередь обусловлено возможным риском развития вторичных ЗНО [24]. В ряде случаев нейрохирургическая операция может быть выполнена как первичная лечебная опция, если предполагается, что данный вид опухоли не требует химиотерапевтического лечения. Или, напротив, опухоль не верифицирована гистологически, а хирургическое вмешательство все равно необходимо для получения ее субстрата. В этом случае при определенной локализации поражения возможно первичное нейрохирургическое вмешательство.

Нейрохирургическое лечение в качестве инициальной терапии направлено на быстрое снятие симптомов компрессии спинного мозга у пациентов с быстрым прогрессированием неврологической симптоматики, а также в тех случаях, когда отмечается ее ухудшение во время проведения этапа химиотерапевтического лечения [6]. Исторически операция как первичная терапевтическая опция рекомендовалась детям с неврологическим дефицитом, развившимся в течение 72–96 ч, поскольку в этом случае фактор декомпрессии играл важную роль в предотвращении необратимого поражения спинного мозга. На важность максимально короткого периода от дебюта симптомов ЭК до начала лечения указывают S. Li и соавт. в своем анализе, включавшем 135 больных с признаками ЭК и полным параличом в неврологическом статусе [25]. Согласно исследованию S. Li и соавт., ламинэктомия, проведенная у пациентов с развившимся полным параличом в течение 48 ч – 7 дней от дебюта ЭК, позволила добиться лучшего неврологического восстановления, чем в группе больных, подвергшихся операции в течение 3 нед от появления признаков ЭК.

Обсуждению хирургической тактики посвящен анализ 32 пациентов, проведенный L. Pio и соавт. (2019) [26]. Было показано, что внедрение междисциплинарного подхода при планировании хирургического этапа терапии с многофакторной оценкой динамики интраканального и экстраканального компонентов опухоли на фоне неоадьювантной терапии позволило достигнуть благоприятных результатов (общая выживаемость составила 90,6%).

Так, хирургическую стратегию L. Pio и соавт. предлагают определять в зависимости от размера и объема

интраканального компонента: если он занимает более трети сечения позвоночного канала, то это следует рассматривать как потенциальную угрозу целостности спинного мозга [26]. В данном случае рекомендуется выполнение нейрохирургической резекции (ламинопластики). Если же интраканальный компонент не представляет угрозы, оперируется только экстраканальная часть опухоли. Способ в данном случае зависит от первичной локализации и объема опухоли: при забрюшинном расположении – поперечная лапаротомия, при поясничной локализации добавляется дополнительный косой доступ, при НБ таза – надлобково-поперечный доступ или срединно-пупочно-лобковый доступ, а при НБ средостения – заднелатеральная торакотомия либо трансманубриальный подход Грюненвальда, либо торакоскопический метод. В 1 показательном случае L. Pio и соавт. обращают внимание на тот факт, что неправильно выбранная тактика очередности интра- и экстраканальной резекции была крайне поучительной. Так, после проведенной экстраканальной резекции развился послеоперационный отек с распространением в позвоночный канал, что привело к необходимости выполнения экстренной нейрохирургической декомпрессии спинного мозга. Поэтому L. Pio и соавт. утверждают, что если планируется нейрохирургическое вмешательство при НБ, то этот вид терапии следует выполнять в качестве первого этапа до удаления экстраканальной опухоли.

Однако данный вид терапии имеет множество постоперационных осложнений, таких как деформация позвоночного столба, выраженный лордоз, кифоз или сколиоз, а, возможно, и отставание в развитии позвоночного столба.

Как видно из работы L. Pio и соавт. [26], нейрохирургическое лечение проведено у 17/32 (53%) больных, в том числе в комбинированном варианте у 4/17 пациентов, когда работали 3 команды (нейрохирурги, детские онкологи и ортопедическая группа). Именно внедрение комбинированного подхода в хирургическое лечение с привлечением команды ортопедов и выполнение артродеза (стабилизация позвоночника) во время резекции опухоли (3/17) привели к снижению частоты развития ортопедических осложнений. Из работы L. Pio и соавт. [26] следует, что только 3 (10%) пациента в последующем имели ортопедические нарушения (1 – сколиоз, 1 – кифоз и 1 – гиперлордоз). Это сравнительно низкая частота по сравнению со средним значением (около 30%), представленным ранее в обзоре K. Kraal и соавт. [10].

Таким образом, учитывая большое количество ортопедических и неврологических постоперационных осложнений, большая часть специалистов убеждены в необходимости использования на начальном этапе неоадьювантной химиотерапии при ежедневном мониторинговании неврологического дефицита. Это

особенно актуально в контексте обсуждаемой популяции пациентов первых 6 месяцев жизни, поскольку неблагоприятные последствия хирургического вмешательства на развитие позвонков могут быть наиболее выраженными у детей раннего возраста. В нашем исследовании специальное нейрохирургическое лечение (ламинотомия) выполнено в 4/13 (30,7%) случаях. Первично специальное нейрохирургическое вмешательство получили 2/4 (50%) пациента, а оставшимся 2/4 (50%) данный вид терапии был проведен после начала химиотерапевтического лечения в связи с ухудшением неврологической симптоматики. Один пациент из группы наблюдения не получал химиотерапию, ему было выполнено 2 оперативных вмешательства: первым этапом – нейрохирургическое, вторым – удаление опухоли забрюшинного пространства.

Доказано, что у детей, имеющих признаки ЭК, обусловленные НБ, можно ожидать хорошего ответа опухоли на ПХТ [4].

Наши данные свидетельствуют о том, что большинству пациентов проводилась ПХТ, при этом, как правило, у больных группы наблюдения требовалось ограниченное количество курсов ПХТ для купирования ЖУС и регресса интраканального компонента опухоли, медиана количества курсов была равна 2 (разброс 1–3).

Отдаленные эффекты терапии

Самое большое исследование по изучению отдаленных эффектов и результатов терапии детей с НБ и симптомами ЭК было описано Р. Angelini и соавт. [22]. Были изучены 98 пациентов, при этом выявлено несколько тенденций: во-первых, дети с наименее выраженным моторным дефицитом (I и II степень) имели лучший ответ на лечение и чаще полностью восстанавливали двигательную недостаточность, во-вторых, согласно результатам анализа, преимущество в терапии пациентов с симптомами ЭК отдавалось химиотерапии. Дети, у которых первым этапом лечения была нейрохирургическая операция, впоследствии все равно получали химио- и лучевую терапию в отличие от пациентов, у которых первым этапом была химиотерапия (этой группе не требовалось дополнительных способов лечения). Кроме того, сам факт проведения нейрохирургической операции всегда имел риск развития осложнений в виде возникновения деформации позвоночника.

Так, в своем ретроспективном обзоре А.С. Paulino и В.З. Fowler [27] проанализировали данные 58 детей, получавших лечение по поводу НБ, и показали прямую связь развития сколиоза у пациентов с перенесенной ранее ламинэктомией. За период 8–137 (в среднем 51) мес у 21% детей развился в дальнейшем сколиоз легкой степени, а трети из них в дальнейшем понадобилась хирургическая коррекция.

Помимо ортопедических осложнений у детей могут длительно сохраняться неврологические нарушения. Большое по численности исследование М. Fanzu и соавт., включающее 576 детей с НБ, из которых у 51 отмечалась интраканальная локализация опухоли, выявило закономерность, что 78,6% пациентов имели полное восстановление неврологической симптоматики, если компрессия спинного мозга длилась менее 4 нед. Напротив, в группе с продолжительностью компрессии более 1 мес восстановление неврологической симптоматики отмечено только у 25% больных [28].

В нашей группе вертебральные нарушения (кифоз, лордоз и сколиоз) развились у 5/9 (55%) детей, причем только у 2/5 (40%) выполнено специальное нейрохирургическое лечение (ламинотомия). Еще у 3 (60%) больных также развился сколиоз, однако специального нейрохирургического лечения они не получали, что, вероятнее всего, было обусловлено интраканальным распространением опухоли в момент активного роста и формирования позвоночного столба сразу после рождения.

Прогноз

В целом онкологический прогноз у детей с данной патологией достаточно благоприятный. Так, по данным Немецкой группы по изучению НБ, 5-летняя общая выживаемость в группе пациентов с ЭК составила 86,2% против 72,7% в группе больных без ЭК [5, 6]. В нашей когорте больных на момент написания публикации 77% были живы, 33% погибли. Важным наблюдением явилось то, что смерть всех 3 пациентов развилась в результате осложнений, обусловленных проводимой терапией. Данный факт еще раз подчеркивает важность междисциплинарного обсуждения при выработке терапевтического плана у детей раннего возраста с НБ, осложненной ЭК, тщательного мониторинга за пациентами, получающими ПХТ, с возможностью проведения адекватной сопроводительной терапии и обеспечения контроля инфекционных осложнений, а также определения четких показаний к хирургическим вмешательствам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациентов в данном исследовании – дети первых 3 месяцев жизни с локализованными стадиями заболевания при отсутствии неблагоприятных цитогенетических маркеров. Наиболее часто первичная опухоль локализовалась забрюшинно внеоргано. Практически все дети получали химиотерапию для пациентов группы наблюдения в связи с ЖУС в виде симптоматической ЭК.

Представленные данные подчеркивают трудность диагностики и ведения больных с ЭК при НБ, необхо-

димостью выработки общих стандартов обследования и терапии с определением тактики наблюдения и реабилитации данной группы пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Gorokhova E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1846-5757>
Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
Merishavyan O.B. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3156-5509>
Khomayakova S.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0782-3726>
Ozerov S.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7891-402x>
Scherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6359-8690>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Konovalov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9976-2173>
Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
Likar Yu.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Shamanskaya T.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Литература

- Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013; 13 (6): 397–411.
- Martik M., Bronner M. Regulatory Logic Underlying Diversification of the Neural Crest. *Trends Genet* 2017; 33 (10): 715–27. DOI: 10.1016/j.tig.2017.07.015
- Papaioannou G., McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging* 2005; 5 (1): 116–27. DOI: 10.1102/1470-7330.2005.0104
- De Bernardi B., Pianca C., Pistamiglio P., Veneselli E., Viscardi E., Pession A., et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001; 19 (1): 183–90.
- Simon T., Niemann C.A., Hero B., Henze G., Suttrop M., Schilling F.H., et al. Short- and long-term outcome of patients with symptoms of spinal cord compression by neuroblastoma. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54 (4): 347–52.
- Plantaz D., Rubie H., Michon J., Mechinaud F., Coze C., Chastagner P., et al. Thetreatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease, a prospective study of 42 children. Results of the NBL 90 Study of the French Society of Paediatric Oncology. *Cancer* 1996; 78: 311–9.
- Brodeur G., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N., Castel V., Castelberry R., et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11 (8): 1466–7.
- NB2004 protocol. Berthold F (principal investigator). [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfotherapiestudien/nb2004/index_rus.html. (Дата обращения 01.12.2020)
- Aids to the Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council: Nerve Injuries Research Committee. His Majesty's Stationery Office: 1942; pp. 48 (iii) and 74 figures and 7 diagrams; with Aids to the Examination of the Peripheral Nervous System. By Michael O'Brien for the Guarantors of Brain. Saunders Elsevier: 2010; pp. [8] 64 and 94 Figures. *Brain* 2010; 133: 2838–44.
- Kraal K., Blom T., van Noesel M., Kremer L., Caron H., Tytgat G., et al. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (8). DOI: 10.1002/pbc.26451
- Gigliotti A.R., De Ioris M.A., De Grandis E., Podda M., Cellini M., Sorrentino S., et al. Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth. *Pediatr Hematol Oncol* 2016; 33 (2): 94–101.
- De Bernardi B., Gambini C., Haupt R., Granata C., Rizzo A., Conte M. Retrospective study of childhood ganglioneuroma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (10): 1710–6. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8799
- Малевиц О.Б., Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Хомякова С.П., Муфтахова Г.М., Терещенко Г.В. и др. Эпидуральная компрессия, обусловленная врожденной нейробластомой (описание клинического случая). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 71–7.
- Петрухин А.С. Опухоли спинного мозга. В кн.: *Детская неврология*. Т. 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. С. 391.
- Ратнет А.Ю. Спинальные инсульты в детском возрасте. В кн.: *Неврология новорожденных. Острый период и поздние осложнения*. М.: Бино; 2005. С. 206.
- Haupt R., Garaventa A., Gambini C., Parodi S., Cangemi G., Casale F., et al. Improved survival of children with neuroblastoma between 1979 and 2005: a report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J Clin Oncol* 2010; 28: 2331–8.
- Harter D., Weiner H. Spine tumors. In Albright A.L., Pollack I., Adelson P. (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery*, ed 3. New York: Thieme; 2014. Pp. 721–773.
- Kelley S.P., Ashford R.U., Rao A.S., Dickson R.A. Primary bone tumours of the spine: a 42-year survey from the Leeds Regional Bone Tumour Registry. *Eur Spine J* 2007; 16: 405–9.
- Ravindra V.M., Eli I.M., Schmidt M.H., Brockmeyer D.L. Primary osseous tumors of the pediatric spinal column: review of pathology and surgical decision making. *Neurosurg Focus* 2016; 41 (2): E3.
- Fenart D., Deville A., Donzeau M., Bruneton J. Retroperitoneal neuroblastoma diagnosed in utero. Apropos of 1 case. *J Radiol* 1983; 64: 359–61.
- Fisher J.P., Tweddle D.A. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012; 17 (4): 207.
- Angelini P., Plantaz D., De Bernardi B., Passagia J.-G., Rubie H., Pastore G. et al. Late sequelae of symptomatic epidural compression in children with localized neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 57 (3): 473–80.
- Laur O., Nandu H., Titelbaum D.S., Nunez D.B., Khurana B. Nontraumatic Spinal Cord Compression: MRI Primer for Emergency Department Radiologists. *radiographics* 2019; 39 (6): 1862–80.
- Baysson H., Etard C., Brisse H.J., Bernier M.O. Diagnostic radiation exposure in children and cancer risk: current knowledge and perspectives. *Arch Pediatr* 2012; 19 (1): 64–7.
- Li S., Zhong N., Xu W., Yang X., Wei H., Xiao J. The impact of surgical timing on neurological outcomes and survival in patients with complete paralysis caused by spinal tumours: evaluation of surgery on patients with complete paralysis due to neoplastic epidural spinal cord compression. *Bone Joint J* 2019; 101-B (7): 872–9. DOI: 10.1302/0301-620X.101B7. BJJ-2018-1173.R1
- Pio L., Blanc T., de Saint Denis T., Irtan S., Valteau-Couanet D., Michon J., et al. Multidisciplinary surgical strategy for dumbbell neuroblastoma: A single-center experience of 32 cases. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 Suppl 3: e27670.
- Paulino A.C., Fowler B.Z. Risk factors for scoliosis in children with neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61 (3): 865–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2004.07.719
- Fawzy M., El-Beltagy M., Shafei M.E., Zaghloul M.S., Kinaai N.A., Refaat A., et al. Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncol Lett* 2014; 9 (2): 907–11. DOI: 10.3892/ol.2014.2795

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 10.08.2020
Принята к печати 31.08.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

Глиомы низкой степени злокачественности с мутацией V600E в гене *BRAF* у детей: особенности клинического течения и возможности терапии

Л.И. Папуша¹, Э.Ф. Валиахметова^{1, 2}, А.Е. Друй¹, Л.А. Ясько¹, К.А. Воронин¹, М.А. Зайцева¹, Е.А. Сальникова¹, Е.В. Райкина¹, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский¹

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

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Папуша Людмила Ивановна,
канд. мед. наук, врач-детский онколог,
заведующая отделом оптимизации
терапии опухолей центральной нервной
системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Основным патогенетическим механизмом развития глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) является активация сигнального пути MAPK, потенцированная генетическими aberrациями в гене *BRAF*. Цель: провести анализ частоты встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* у детей с ГНСЗ, а также особенностей клинического течения заболевания у этих пациентов и возможностей использования таргетной терапии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В работе проанализированы клинические и молекулярно-генетические характеристики 69 пациентов с ГНСЗ. Определение мутации в гене *BRAF* было выполнено методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с проверкой результатов методом секвенирования по Сэнгеру. Мутация V600E в гене *BRAF* выявлена у 15 (21,7%) из 69 пациентов. У большинства больных с наличием мутации опухоль локализовалась в срединных структурах: хиазмально-селлярной области ($n = 7$), подкорковых узлах ($n = 1$) и стволе головного мозга ($n = 2$). В группе пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* 2-летняя выживаемость без прогрессии составила 30,0% (13,0, 69,4), в группе пациентов без мутации – 66,2% (50,7, 86,6). Продолженный рост/рецидив заболевания после стандартной терапии выявлен у 10 (66,7%) из 15 пациентов в группе с мутацией и у 18 (33,3%) из 54 – в группе без мутации. Медиана времени наблюдения в группе с мутацией составила 1 год 11 мес, в группе без мутации – 1 год 7 мес. Медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией составила 9,5 мес, без мутации – 3 года 1 мес ($p = 0,001$). Пяти пациентам с мутацией V600E в качестве терапии 2-й линии была назначена таргетная терапия (монотерапия ингибитором BRAF – 3 больным, комбинированная терапия ингибиторами BRAF и MEK – 2) с хорошим ответом на терапию (полный ответ – 2 человека, частичный ответ – 3). Наличие мутации V600E в гене *BRAF* определяет плохой прогноз у пациентов с ГНСЗ. Предварительные результаты указывают на эффективность таргетной терапии в этой группе пациентов.

Ключевые слова: глиомы низкой степени злокачественности, дети, таргетная терапия, ген *BRAF*, мутация V600E

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

Low-grade gliomas with the V600E mutation in the *BRAF* gene in children: clinical features and treatment options

L.I. Papusha¹, E.F. Valiakhmetova^{1, 2}, A.E. Druiy¹, L.A. Yasko¹, K.A. Voronin¹, M.A. Zaitseva¹, E.A. Salnikova¹, E.V. Raikina¹, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunsky¹

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

²N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

The main pathogenetic mechanism of the development of pediatric low grade gliomas (pLGGs) is genetic aberrations in *BRAF* gene. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. We analyzed the clinical and molecular characteristics of 69 patients with LGGs. Molecular genetic testing for *BRAF* V600E mutation was performed by allele-specific real-time PCR and Sanger sequencing. *BRAF* V600E mutation was detected in 15 (21.7%) patients with LGG. The majority of *BRAF*-mutated cases of LGGs had the midline location: OPG – 7, subcortical ganglia – 1, brainstem – 2. The 2-year PFS was much worse in patients with *BRAF* V600E compared to patients without this mutation – 30% and 66.2%, respectively. The median time to progression for patients with *BRAF* V600E mutation was 9.5 months compared to 3.1 years for patients without indicated substitution. 5 patients with *BRAF* V600E-mutated LGGs who experienced progression after the conventional treatment, received targeted therapy (BRAF-inhibitor-3, BRAF + MEK inhibitors – 2) with good response (complete response – 2, partial response – 3). *BRAF* V600E mutation contributes to poor outcome in patients with LGGs Targeted therapy could be effective in this cohort of patients.

Key words: low-grade gliomas, children, targeted therapy, *BRAF* gene, V600E mutation

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 58–65.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-58-65

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 10.08.2020

Accepted 31.08.2020

Correspondence:

Ludmila I. Papusha
Cand. of Sci. (Med.), Senior Physician, Head
of the Department of Optimization of CNS
Tumor Therapy, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare of Russian
Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: ludmila.mur@mail.ru

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей и составляют до 50% в их структуре [1]. Они представлены гетерогенной группой опухолей I и II степени злокачественности с различными гистологическими вариантами, локализацией, возрастом манифестации и клиническим течением [2]. Радикальная резекция, как правило, позволяет достичь локального и системного контроля над опухолью, если это позволяет ее локализация. При невозможности выполнения радикальной резекции из-за риска неврологических и иных осложнений возникает необходимость проведения терапии для контроля над заболеванием. На протяжении более 20 лет основным методом лечения пациентов с ГНСЗ в таких случаях является комбинация карбоплатин/винкристин. Несмотря на высокие показатели общей выживаемости (ОВ) (5-летняя ОВ составляет 85–97%), 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) при данной терапии составляет всего 45–79%. Результаты эффективности данного режима в нашей стране у пациентов с глиомами зрительного пути были опубликованы Э.Ф. Валиахметовой и соавт., показатели выживаемости в данной работе сравнимы с данными зарубежных исследований [3].

В 2008 г. появились первые данные о ключевой роли сигнального пути MAPK в патогенезе данного вида опухолей [4]. Основным механизмом активации данного сигнального пути является возникновение соматических мутаций в гене *BRAF*. Среди нуклеотидных замен в гене *BRAF*, которые встречаются в ткани ГНСЗ у детей, наиболее частым событием является миссенс-мутация, которая приводит к замене валина на глутаминовую кислоту в кодоне 600. По данным зарубежных исследований, мутация V600E в гене *BRAF* встречается у 17% пациентов с ГНСЗ [5]. На сегодняшний день установлено, что наличие вышеописанной замены является фактором, ухудшающим как БСВ, так и ОВ у пациентов с ГНСЗ. У детей с глиомами зрительного пути и заменой в гене *BRAF* V600E 5-летняя БСВ составила 22% по сравнению с 52% у пациентов без данной мутации [6]. A. Lassaletta и соавт. показали, что у детей с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с пациентами с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа 15-летняя БСВ составила $7 \pm 6\%$ и $64 \pm 12\%$ соответственно ($p = 0,001$), а 15-летняя ОВ – $57 \pm 16\%$ и $94 \pm 6\%$ соответственно ($p = 0,0001$) [7]. Кроме того, было показано, что наличие мутации определяет плохой ответ на стандартные режимы химио- и лучевой терапии, а также повышает риск трансформации ГНСЗ в глиомы высокой степени злокачественности [5].

Начиная с 2013 г., стали появляться первые публикации единичных клинических случаев, демонстрирующих успешное применение ингибиторов *BRAF* у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ [8].

В 2014 г. были опубликованы результаты I фазы исследования *BRAF*-ингибитора дабрафениба у 15 пациентов с рецидивными *BRAF*-позитивными ГНСЗ: у 8 больных зарегистрирован частичный ответ (ЧО) и у 6 – стабилизация заболевания (СЗ) [9].

Опыт использования *BRAF*-ингибиторов у взрослых пациентов с меланомой продемонстрировал быстрое развитие резистентности к данным препаратам [10]. В целях решения этой проблемы была предложена схема терапии с использованием комбинации *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов, которая показала более продолжительные ответы на терапию и меньшую токсичность. В настоящее время проводится международное исследование II фазы оценки эффективности комбинации дабрафениба (*BRAF*-ингибитор) и траметиниба (*MEK*-ингибитор) у детей и подростков с *BRAF*-позитивными глиомами (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02684058).

В настоящей работе представлены собственные данные молекулярно-генетического анализа образцов ткани опухоли с гистологическим диагнозом ГНСЗ у детей, а также показана зависимость клинического течения заболевания от наличия или отсутствия мутации V600E в гене *BRAF*. Также впервые в отечественной литературе мы приводим опыт применения *BRAF*-ингибиторов при ГНСЗ у детей.

Цель настоящей работы: провести анализ частоты встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* у детей с ГНСЗ, а также особенностей клинического течения заболевания у этих пациентов и возможностей использования таргетной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В данное исследование вошли 69 детей с гистологически подтвержденным диагнозом ГНСЗ в возрасте от 0 до 18 лет, проходивших лечение в период с 2014 по 2019 г. В этот анализ преимущественно были включены опухолевые образцы пациентов, которым требовалось дополнительное послеоперационное лечение.

Гистологические диагнозы были сформулированы в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения для опухолей ЦНС от 2007 и 2016 гг. [11, 12]: пилоидная астроцитома (ПА) (grade I), пиломиксоидная астроцитома (ПМА) (grade II), плеоморфная ксантоастроцитома (ПКА) (grade II), диффузная астроцитома (grade II), олигодендроглиома (grade II), олигоастроцитома (grade II), ганглиоглиома (grade I), ганглиоастроцитома (grade I), десмопластическая инфантильная астроцитома/ганглиоглиома (grade I), ГНСЗ без

дополнительного уточнения (БДУ), диффузная лептоменингеальная глионеурональная опухоль (ДЛГО).

Объем хирургического удаления опухоли оценивали согласно рекомендациям SIOP-E-BTG и GPOH по диагностике и лечению детей с ГНСЗ [13].

Для оценки ответа опухоли по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастным усилением были использованы следующие критерии:

- 1) полный ответ (ПО): нет признаков опухоли;
- 2) большой частичный ответ (БЧО): уменьшение объема опухоли более чем на 50%;
- 3) малый частичный ответ (МЧО): уменьшение объема опухоли на 25–50%;

Таблица 1
Характеристика пациентов и опухолей

Table 1
Patient and tumor characteristics

Параметр Parameter	V600E (n = 15)	Норма (n = 54) Norm (n = 54)	Всего (n = 69) Total (n = 69)
Локализация: Location:			
диффузное поражение diffuse lesion	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (100,0%)
мозжечок cerebellum	0 (0,0%)	8 (100,0%)	8 (100,0%)
пинеальная область pineal region	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
подкорковые узлы basal ganglia	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
полушарие hemispheric	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (100,0%)
ствол brainstem	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100,0%)
ХСО suprasellar region	7 (17,5%)	33 (82,5%)	40 (100,0%)
Гистология: Histology:			
ГА GA	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
ГНСЗ БДУ LGG NOS	0 (0,0%)	4 (100,0%)	4 (100,0%)
ДА DA	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
ДЛГО DLGNT	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (100,0%)
ИДГГ IDGG	0 (0,0%)	1 (100,0%)	1 (100,0%)
ПА PA	10 (19,2%)	42 (80,8%)	52 (100,0%)
ПКА PXA	4 (80,0%)	1 (20,0%)	5 (100,0%)
ПМА PMA	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3 (100,0%)
Метастазы: Metastasis:			
да yes	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (100,0%)
нет no	13 (21,0%)	49 (79,0%)	62 (100,0%)
Объем операции: Extent of resection:			
нет данных no data	0	2	2
биопсия biopsy	2 (50,0%)	2 (50,0%)	4 (100,0%)
полное удаление complete resection	4 (33,3%)	8 (66,7%)	12 (100,0%)
субтотальное удаление subtotal resection	2 (14,3%)	12 (85,7%)	14 (100,0%)
частичное удаление partial resection	7 (18,9%)	30 (81,1%)	37 (100,0%)

Примечание. ГА – ганглиоастроцитомы; ДА – диффузная астроцитомы; ИДГГ – инфантильная десмопластическая ганглиоглиомы.
Note. Here and in Tables 2 and 3: GA – ganglioglioma; DA – diffuse astrocytoma; IDGG – infantile desmoplastic ganglioglioma; LGG NOS – low-grade glioma not otherwise specified; DLGNT – diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor; PA – pilocytic astrocytoma; PMA – pilomyxoid astrocytoma; PXA – pleomorphic xanthoastrocytoma.

4) СЗ: уменьшение/увеличение объема опухоли менее чем на 25%;

5) продолженный рост/рецидив: увеличение объема опухоли более чем на 25% или появление новых опухолевых очагов после полного удаления опухоли.

Признаками эффективности терапии считались ПО, БЧО и МЧО.

Токсичность терапии оценивалась согласно стандартным критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (версия 5.0) Национального института рака США.

Молекулярно-генетический анализ

Проведен молекулярно-генетический анализ 69 образцов ткани опухоли с гистологическим диагнозом ГНСЗ. Определение мутации V600E в гене *BRAF* было выполнено методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с проверкой результатов методом секвенирования по Сэнгеру.

Статистический анализ

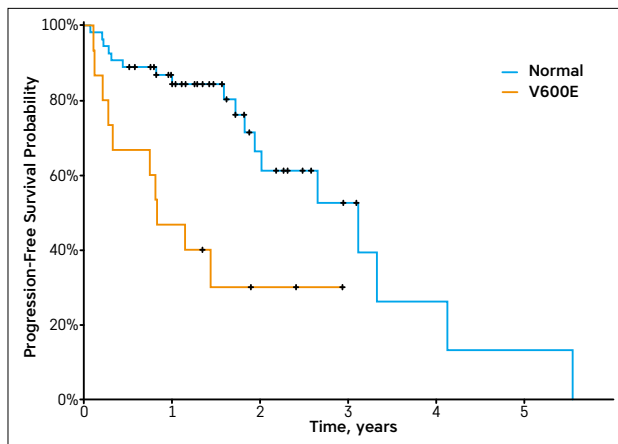
Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Выживаемость без прогрессии (ВБП) оценивалась с помощью метода Каплана–Майера от даты постановки диагноза до даты продолженного роста/прогрессии заболевания, все пациенты живы. Значения выживаемости записаны в виде процента (95% доверительный интервал (ДИ)). Статистические различия выживаемости оценивались с помощью критерия лог-ранк.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из 69 проанализированных образцов опухоли в 15 (21,7%) случаях была выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. У большинства пациентов с мутацией опухоль локализовалась в срединных структурах (таблица 1): хиазмально-селлярной области (ХСО; $n = 7$), подкорковых узлах ($n = 1$) и стволе головного мозга ($n = 2$). В 4 случаях опухоли имели полушарную локализацию, в 1 – диффузное распространение. Следует отметить, что в мозжечке опухолей с мутацией V600E в гене *BRAF* выявлено не было. Основным гистологическим вариантом была ПА ($n = 10$). ПКА выявлена у 4 пациентов, ДЛГО – в 1 случае. У 1 больного зафиксирована злокачественная трансформация *BRAF*-позитивной ПКА в анапластическую ПКА, озлокачествление произошло ровно через 1 год после постановки диагноза. У 2 пациентов на момент постановки диагноза было выявлено метастатическое поражение ЦНС.

Рисунок 1
ВБП пациентов с ГНСЗ в зависимости от наличия мутации V600E в гене *BRAF*

Figure 1
Progression-free survival of patients with low-grade glioma depending on the presence of a mutation V600E in the *BRAF* gene



В группе пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* 2-летняя ВБП составила 30,0% (95% ДИ: 13,0–69,4), в группе больных без мутации – 66,2% (95% ДИ: 50,7–86,6) (рисунок 1).

Продолженный рост/рецидив заболевания выявлен у 10 (66,7%) из 15 пациентов в группе с мутацией и у 18 (33,3%) из 54 – в группе без мутации. В группе с мутацией он наступал значительно раньше, медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией составила 9,5 мес, без мутации – 3 года 1 мес ($p = 0,001$). Медиана времени наблюдения в группе с мутацией составила 1 год 11 мес, в группе без мутации – 1 год 7 мес.

Для уточнения долгосрочной ВБП требуется дальнейшее наблюдение, медиана времени наблюдения в общей выборке составила 1 год 7 мес.

Пациентам с продолженным ростом/рецидивом заболевания ($n = 5$), развившимся после стандартных методов лечения, была назначена таргетная терапия: в 3 случаях *BRAF*-ингибиторами (вемурафениб или дабрафениб) в монорежиме, в 2 – комбинированная терапия *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами (дабрафениб и траметиниб) (таблица 2). Вемурафениб получали 2 пациента. У одного из них (пациент с ДЛГО) был зарегистрирован ПО на терапию через 10 мес лечения, у другого (пациент с ПА ХСО) – МЧО, через 12 мес после отмены терапии развилось значительное прогрессирование опухоли с клиническим ухудшением, однако родители отказались от какого-либо дальнейшего лечения. Одна пациентка (с ПА ствола головного мозга) получала монотерапию дабрафенибом в течение 12 мес, у нее сохраняется достигнутый БЧО в течение 18 мес после отмены препарата. Оставшиеся 2 пациента получают комбинацию дабрафениба и траметиниба: у одного зарегистрирован ПО, у другого – БЧО.

Средние сроки таргетной терапии составили 11 мес. Переносимость лечения была удовлетворительной. У 3 пациентов отмечалась кожная токсичность I степени (1 получал дабрафениб, 1 – вемурафениб, 1 – комбинацию дабрафениба и траметиниба), у 1 – повышение печеночных трансаминаз (получал вемурафениб), которое было купировано гепатопротекторной терапией.

Другим 5 пациентам с продолженным ростом/рецидивом заболевания после хирургического удаления или комбинированной терапии было проведено оперативное удаление опухоли либо локальная лучевая терапия, либо химиотерапия (таблица 3).

У оставшихся 5 пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* продолженного роста/рецидива заболевания не зарегистрировано. Следует отметить, что у 4 из них было выполнено радикальное удаление опухоли полушарной локализации. При выполнении полного удаления 2-летняя ВБП выше, чем в группе с мутацией – 75,0% (95% ДИ: 42,6–100,0), так и в группе без мутации – 100% (рисунок 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ГНСЗ – наиболее распространенная опухоль ЦНС у детей. Открытие центральной роли гиперактивации сигнального каскада MAPK в патогенезе спорадических детских ГНСЗ, основным механизмом которой являются мутации в гене *BRAF*, сосредоточило усилия многих исследовательских коллективов всего мира на изучении роли данного генетического дефекта в этих опухолях. Исследование когорты из 1320 пациентов (детей и взрослых) с первичными опухолями головного мозга позволило проанализировать частоту встречаемости мутации V600E в гене *BRAF* в различных видах опухолей. При ГНСЗ мутация чаще всего встречается в ПКА (42/64, 66%), ганглиоглиомах (14/77, 18%), ПА (9/97, 9%) [14].

Данные о наличии мутации V600E имеют особое значение, так как, с одной стороны, это генетическое событие является фактором, ухудшающим прогноз течения заболевания, с другой стороны, имеются данные об успешном применении *BRAF*-ингибиторов. Основой для написания данной работы стал накопившийся опыт лечения и диагностики ГНСЗ у детей, а также отсутствие публикаций по данной тематике в отечественной литературе.

В нашей работе у 15 (21,7%) из 69 пациентов была выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. ГНСЗ с вышеописанной мутацией встречались в ХСО в 7 (17,5%) случаях из 40, в подкорковых узлах в 1 (50%) из 2 и в стволе головного мозга в 2 (28,6%) из 7 случаев. Мутация V600E в гене *BRAF* при ПКА встречалась в 4 (80%) из 5 случаев, при ПА – в 10 (19,2%) из 52, при ДЛГО – у 1 (50%) из 2 пациентов. Мутаций

в гене *BRAF* у 3 пациентов с ПМА в нашей когорте выявлено не было. Схожие данные были опубликованы в работе A. Lassaletta и соавт., в которой из 405 детей с ГНСЗ мутация V600E в гене *BRAF* была обнаружена у 69 (17%). В ХСО было расположено 17,6% опухолей с мутацией V600E в гене *BRAF*, в стволе головного мозга – 15,4%. Мутация V600E в гене *BRAF* при ПА была обнаружена в 77,8%, при ПА – в 3%, при ПМА – в 13,3% [5]. Также данная мутация была описана у пациентов с ДЛГО [15]. Более высокую частоту встречаемости мутации

V600E в гене *BRAF* при ПА и ее отсутствие при ПМА в нашем исследовании можно объяснить изменениями гистологической классификации опухолей ЦНС в 2016 г. ПМА присутствуют в классификации 2007 г., но отсутствуют в новой, где их было решено расценивать как ПА [12]. В нашей когорте гистологические диагнозы по классификации 2007 г. выставлялись лишь пациентам, лечившимся в 2014 и 2015 гг. Таким образом, мутация V600E в гене *BRAF* достаточно часто обнаруживается в опухолях срединной локализации. До открытия молекуляр-

Таблица 2

Характеристика пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания, получающих таргетную терапию

Table 2

Characteristics of patients with continued growth/relapse of the disease receiving targeted therapy

Параметр Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5
Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	3 года 3 месяца 3 years 3 months	1 год 6 месяцев 1 year 6 months	8 лет 8 years	6 месяцев 6 months	7 лет 7 years
Локализация опухоли Location of the tumor	Ствол Brainstem	ХСО Suprasellar region	Диффузное поражение Diffuse lesion	ХСО Suprasellar region	Левая теменная область Left parietal region
Гистологический вариант Histology	ПА PA	ПА PA	ДЛГО DLGNT	ПА PA	1 – ПА, 2 – анапластическая ПА 1 – PXA, 2 – anaplastic PXA
Оперативное удаление Extent of resection	2 частичных удаления 2 partial resection	1 частичное удаление 1 partial resection	1 биопсия 1 biopsy	3 частичных удаления 3 partial resection	2 полных удаления 2 complete resection
Предыдущая лучевая терапия Previous radiation therapy	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 60 Гр на фоне темозоломида Local radiation therapy to 60 Gy with temozolomide
Предыдущая химиотерапия Previous chemotherapy	Нет No	53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine	10 нед – карбоплатин и винкристин 10 weeks – carboplatin and vincristine	24 нед – карбоплатин и винкристин, 3 цикла – циклофосфамид/винкристин, цисплатин/винкристин, 5 циклов – монотерапия винбластином 24 weeks – carboplatin and vincristine, 3 cycles – cyclophosphamide/vincristine, cisplatin/vincristine, 5 cycles – vinblastine monotherapy	11 циклов – монотерапия темозоломидом 11 cycles – temozolomide monotherapy
Ингибитор Inhibitor	Дабрафениб Dabrafenib	Дабрафениб и траметиниб Dabrafenib and trametinib	Вемурафениб Vemurafenib	Вемурафениб Vemurafenib	Дабрафениб и траметиниб Dabrafenib and trametinib
Возраст на момент начала таргетной терапии Age at the time of targeted therapy	3 года 8 месяцев 3 years 8 months	3 года 5 месяцев 3 years 5 months	9 лет 9 years	2 года 2 years	10 лет 10 years
Длительность таргетной терапии Duration of targeted therapy	12 мес 12 months	9 мес – по настоящее время 9 months – until now	19 мес – по настоящее время 19 months – until now	12 мес 12 months	5 мес – по настоящее время 5 months – until now
Ответ на лечение Response to treatment	БЧО Large partial response	БЧО Large partial response	ПО Complete response	МЧО, продолженный рост после отмены терапии Minor partial response, progression of disease after finishing of the therapy	ПО Complete response
Нежелательные эффекты Side effects	Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade	Нет No	Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade	Повышение уровня трансаминаз Transaminase levels increasing	Кожная токсичность I степени Skin toxicity I grade

ного механизма развития этих опухолей назначение химио-/лучевой терапии без проведения биопсии образований данных локализаций было оправданным, однако в настоящее время этот подход является несовременным и должен быть пересмотрен.

В нашей когорте на момент постановки диагноза было выявлено 2 (13,3%) случая метастатического поражения ЦНС среди 15 пациентов. В работе A. Lassaletta и соавт. ни у одного пациента с мутацией V600E в гене *BRAF* метастазов выявлено не было [5]. Вероятно, наличие мутации не повышает

риск диссеминации, однако необходимо проведение проспективных исследований с тщательной оценкой нейровизуализации головного и спинного мозга для подтверждения этой теории.

У 1 пациента в нашем исследовании было зафиксировано озлокачествление *BRAF*-положительной плеоморфной астроцитомы через 1 год с момента постановки диагноза с трансформацией в анапластическую плеоморфную астроцитому. В мировой литературе также описана злокачественная трансформация ПКА в анапластическую ПКА у детей

Таблица 3

Характеристика пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания, не получавших таргетную терапию

Table 3

Characteristics of patients with continued growth/relapse of the disease who did not receive targeted therapy

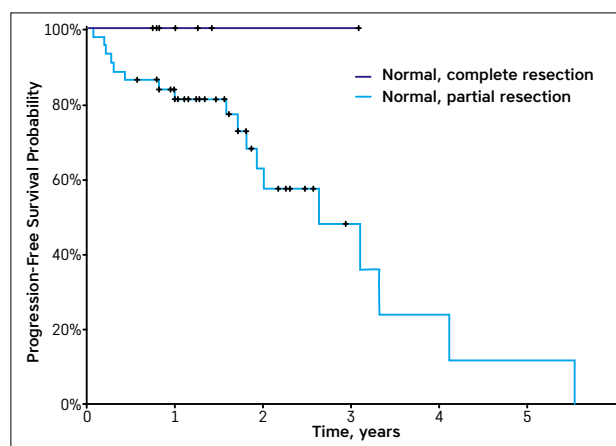
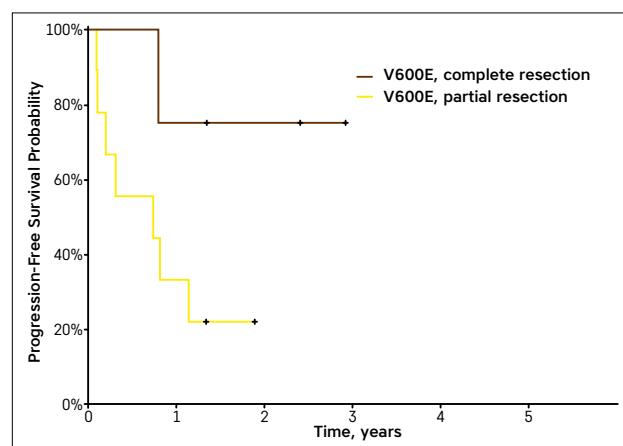
Параметр Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5
Возраст на момент постановки диагноза Age at the time of diagnosis	12 лет 12 years	10 лет 10 years	5 лет 5 years	2 года 5 месяцев 2 years 5 months	10 лет 10 years
Локализация опухоли Location of the tumor	Средний мозг Midbrain	ХСО Suprasellar region	ХСО Suprasellar region	ХСО Suprasellar region	Подкорковые узлы Basal ganglia
Гистологический вариант Histology	ПА PA	ПА PA	ПА PA	ПА PA	ПА PA
Оперативное удаление Extent of resection	Частичное удаление Partial resection	Частичное удаление Partial resection	Частичное удаление Partial resection	Частичное удаление Partial resection	Частичное удаление Partial resection
Лучевая терапия в 1-й линии Upfront radiation therapy	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр Local radiation therapy to 54 Gy
Химиотерапия в 1-й линии Upfront chemotherapy	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Лечение при продолженном росте Continuous growth treatment	Локальная лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 54 Гр Local radiation therapy to 54 Gy	Ожидает таргетную терапию Awaiting targeted therapy	53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine	53 нед – карбоплатин и винкристин 53 weeks – carboplatin and vincristine	2 оперативных удаления: 1-е – субтотальное, 2-е – полное 2 resection: 1 st – subtotal 2 nd – complete

Рисунок 2

ВБП пациентов с ГНС3 с/без мутации V600E в гене *BRAF* в зависимости от радикальности резекции

Figure 2

Progression-free survival of patients with low-grade glioma with/without mutation V600E in the *BRAF* gene, depending on the extent of resection



[16]. Результаты полногеномного секвенирования образцов вторичных злокачественных глиом у детей показали, что замена *BRAF* V600E была распространена в этой группе пациентов. Авторы отметили, что ГНСЗ с мутациями в гене *BRAF* имели более длительный период трансформации, в среднем 6,65 года, чем ГНСЗ с диким типом *BRAF* [17].

В работе A. Lassaletta и соавт. у детей с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с пациентами с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа 5-летняя БСВ составила 50,1% и 72,8% соответственно, а 10-летняя БСВ – 27% и 60,2% соответственно. Кроме того, авторы зафиксировали непрерывное позднее прогрессирование, которое обусловило поздние летальные исходы у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ. Десятилетняя ОВ у пациентов с ГНСЗ с мутацией в гене *BRAF* по сравнению с детьми с ГНСЗ с геном *BRAF* дикого типа составила 83,9% и 92,1% соответственно. Авторы подчеркнули, что поздние случаи смерти, связанные с прогрессированием опухоли, наблюдались у пациентов с *BRAF*-позитивными ГНСЗ даже через 25 лет [5]. В нашей работе показатели выживаемости у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF* также оказались ниже, чем у больных без мутации. Так, 2-летняя ВБП составила 30,0% (95% ДИ: 13,0–69,4) и 66,2% (95% ДИ: 50,7–86,6) соответственно. Продолженный рост/рецидив заболевания был выявлен у 66,7% больных в группе с мутацией и у 33,3% детей в группе без мутации. Медиана времени до продолженного роста/рецидива в группе с мутацией была значительно меньше.

В нашем исследовании 5 пациентов с продолженным ростом/рецидивом заболевания получали таргетную терапию (монотерапия *BRAF*-ингибиторами – 3, комбинированная терапия *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами – 2). У всех пациентов был зафиксирован хороший ответ на терапию по данным МРТ (ПО – 2, ЧО – 3). Первые публикации об успешном применении *BRAF*-ингибиторов появились в 2013 г. [8]. Опыт использования вемурафениба у детей с ГНСЗ срединной локализации показали F. Del Bufalo и соавт. В данном исследовании 6 из 7 пациентов вемурафениб был назначен в 1-й линии терапии. ПО и ЧО были зафиксированы у 4 пациентов, у 1 зарегистрирована прогрессия заболевания, оставшиеся дети продолжают терапию на момент публикации статьи [18]. Эффективность дабрафениба также была продемонстрирована у пациентов детского возраста [19]. На данный момент проводится I/IIa фаза международного клинического исследования (КИ) по применению дабрафениба у детей с солидными опухолями с наличием мутации V600E в гене *BRAF*, включая рецидивирующие/рефрактерные ГНСЗ (ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT01677741). Всего были зарегистрированы 32 пациента с ГНСЗ.

Минимальный период наблюдения составил 26,2 мес. Частота ПО и ЧО составила 44% (ПО – 1 и ЧО – 13). ВБП в течение 12 мес составила 85%. У 11 человек зарегистрирована СЗ, у 2 – прогрессия заболевания [20]. Сочетание *BRAF*-ингибитора дабрафениба и *MEK*-ингибитора траметиниба проходит различные фазы КИ при глиомах с мутацией в гене *BRAF* у детей (ClinicalTrials.gov, идентификаторы NCT02124772 и NCT02684058). Результаты комбинированной таргетной терапии вне КИ были доложены в 2019 г. на Международной конференции по нейроонкологии в г. Феникс (США). Согласно этим данным, общая частота ответов на таргетную терапию составила 70%.

У 3 пациентов из нашего исследования отмечалась кожная токсичность I степени, у 1 – повышение печеночных трансаминаз. Согласно данным I фазы КИ вемурафениба, у детей с рецидивирующими и/или рефрактерными опухолями головного мозга токсичность III/IV степени включала в себя кератоакантому ($n = 1$), сыпь ($n = 16$), гипонатриемию ($n = 1$), повышение печеночных трансаминаз ($n = 4$), лихорадку ($n = 5$) [21]. В I/II фазе КИ траметиниба у детей с ГНСЗ из побочных эффектов диарея была выявлена у 14, лихорадка – у 13, паронихия – у 9, макулопапулезная сыпь – у 8 пациентов [22]. Побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы у 29 (91%) пациентов; наиболее распространенным из них была усталость (34%). Токсические проявления III/IV степени, связанные с лечением, были зарегистрированы у 9 (28%) пациентов. В I/IIa фазе КИ дабрафениба у детей с солидными опухолями из 32 пациентов с ГНСЗ побочные эффекты, связанные с лечением, были зарегистрированы у 29 (91%) пациентов; наиболее распространенным из них была усталость (34%). Токсичность III/IV степени была зарегистрирована у 9 (28%) пациентов [20]. Интересно отметить, что при сочетании *BRAF*- и *MEK*-ингибиторов зарегистрирована меньшая кожная токсичность. Комбинация препаратов полностью блокирует парадоксальную активацию сигнального пути MAPK, что приводит к снижению частоты кожной токсичности [23].

Радикальность резекции также влияет на прогноз. В работе A. Lassaletta и соавт. показано, что 5-летняя БСВ при полном и частичном удалении опухоли у пациентов без мутации V600E в гене *BRAF* составляет 95,9% и 53,3% соответственно, у больных с мутацией – 67,8 и 38,8% соответственно [5]. В нашей работе мы также выявили, что радикальная резекция влияет на ВБП. Так, при выполнении полного удаления 2-летняя ВБП в группе без мутации составила 100%, в группе с мутацией – 75,0%, при выполнении частичного удаления – 62,7% и 22,2% соответственно. Эти данные могут свидетельствовать о том, что опухоли

с мутацией V600E в гене *BRAF* имеют более высокую способность к инвазии, которая связана с дальнейшим прогрессированием заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие мутации V600E в гене *BRAF* у пациентов с ГНСЗ определяет агрессивное течение болезни. Всем пациентам с подозрением на ГНСЗ срединной локализации по данным МРТ необходимо проведение биопсии и молекулярно-генетического исследования ткани опухоли с обязательным поиском аминокислотной замены V600E в гене *BRAF*. При выявлении *BRAF*-позитивных глиом возможно назначение таргетной терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при спонсорской поддержке фонда «Наука – детям».

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>
Valiakhmetova A.F. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>
Voronin K.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>
Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>
Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-862>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., et al. CBTUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol* 2015; Suppl 4: iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
- Sievert A.J., Fisher M.J. Pediatric low-grade gliomas. *J Child Neurol* 2009; 24 (11): 1397–408. DOI: 10.1177/0883073809342005
- 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; 18 (1): 62–72. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-62-72
- 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. DOI: 10.1172/JCI33656
- Lassaledda 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. DOI: 10.1200/JCO.2016.71.8726
- Ho C.Y., Mobley B.C., Gordish-Dressman H., VandenBussche C.J., Mason G.E., Bornhorst M., et al. A clinicopathologic study of diencephalic pediatric low-grade gliomas with *BRAF* V600 mutation. *Acta Neuropathol* 2015; 130 (4): 575–85. DOI: 10.1007/s00401-015-1467-3
- Lassaledda A., Mistry M., Arnoldo A., Ryall S., Guerreiro Stucklin A.S., Krishnatry R., et al. Relationship of *BRAF* V600E and associated secondary mutations on survival rate and response to conventional therapies in childhood low-grade glioma. *Clin Oncol* 2016; 34 (15): 10509. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.10509
- Rush S., Foreman N., Liu A. Brainstem ganglioglioma successfully treated with vemurafenib. *J Clin Oncol* 2013; 31 (10): 159–60. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.1568
- Kieran M.W. Targeting *BRAF* in pediatric brain tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014; e436–40.
- Rizos H., Menzies A.M., Pupo G.M., Carlino M.S., Fung C., Hyman J., et al. *BRAF* inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: Spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2014; 20 (7): 1965–77. DOI: 10.1158/10780432.CCR-13-3122
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K.; International Agency for Research on Cancer. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System 2007.
- 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 (6): 1–18. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
- Gnekow A.K., Kandles D., Tilburg C., Azizi A.A., Opoche E., Stokland T., et al. SIOP-E-BTG and GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Children and Adolescents with Low Grade Glioma. *Klin Padiatr* 2019; 231 (3): 107–35. DOI: 10.1055/a-0889-8256
- Kyung Myung J., Cho H., Park C.-K., Kim S.-K., Lee S.-H., Park S.-H. Analysis of the *BRAF*(V600E) Mutation in Central Nervous System Tumors. *Transl Oncol* 2012; 5 (6): 430–6. DOI: 10.1593/tlo.12328
- Dodgshun A.J., SantaCruz N., Hwang J., Ramkissoon S.H., Malkin H., Bergthold G., et al. Disseminated glioneuronal tumors occurring in childhood: treatment outcomes and *BRAF* alterations including V600E mutation. *J Neurooncol* 2016; 128 (2): 293–302. DOI: 10.1007/s11060-016-2109-x
- Alexiou G.A., Moschovi M., Stefanaki K., Prodromou C., Sfakianos G., Prodromou N. Malignant Progression of a Pleomorphic Xanthoastrocytoma in a Child. *Neuropediatrics* 2010; 41 (2): 69–71. DOI: 10.1055/s-0030-1255094
- Mistry M., Zhukova N., Merico D., Rakopoulos P., Krishnatry R., Shago M., et al. *BRAF* Mutation and CDKN2A Deletion Define a Clinically Distinct Subgroup of Childhood Secondary High-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (9): 1015–22. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3922
- Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A., Alessi I., Colafati G.S., Carai A., et al. *BRAF*V600E inhibitor (vemurafenib) for *BRAF* V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018; 8: 526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526
- Lassaledda A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V., Zapotocky M., McKenown T., Hawkins C., 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. DOI: 10.1002/pbc.26086
- Hargrave D.R., Bouffet E., Tabori U., Broniscer A., Cohen K.J., Hansford J.R., et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with *BRAF* V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. *Clin Cancer Res* 2019; 25: 1–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2177
- Nicolaides T., Nazemi K., Crawford J., Kilburn L., Minturn J., Gajjar A., et al. A safety study of vemurafenib, an oral inhibitor of *BRAF*V600E, in children with recurrent/refractory *BRAF*V600E mutant brain tumor: PNOC-002. *Neuro Oncol* 2017; 19 (Suppl 6): vi188. DOI: 10.1093/neuonc/nox168.761
- Bouffet E., Kieran M., Hargrave D.R., Roberts S., Aert 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 (Suppl 2): i114. DOI: 10.1093/neuonc/noy059.387
- Heinzerling L., Eigentler T.K., Fluck M., Hassel J.C., Heller-schenck D., Leipe J., et al. Tolerability of *BRAF*/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019; 4: e000491. DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000491

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 10.08.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Билатеральная адrenaльная нейробластома: клиническая картина, подходы к диагностике, терапии и результаты лечения

Н.А. Андреева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.П. Щербаков, Г.В. Терещенко,
Ю.Н. Ликарь, А.Е. Друй, В.Ю. Рошин, М.Я. Ядгаров, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Андреева Наталья Александровна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии, младший
научный сотрудник отдела исследований
эмбриональных опухолей и лаборатории
молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andreeva793@bk.ru

Билатеральная адrenaльная нейробластома (БАНБ) встречается крайне редко, чаще развивается у детей младшего возраста и имеет определенные клинические характеристики и благоприятный прогноз в отличие от унилатеральной адrenaльной нейробластомы (НБ). В статье представлен анализ 29 случаев БАНБ у детей за период с апреля 2012 г. по декабрь 2018 г., проходивших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Билатеральное поражение надпочечников было установлено на основании анализа/оценки результатов всех инструментальных методов исследования. Дополнительно был проведен ретроспективный анализ данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии, скintiграфии с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I (¹²³I-МИБГ). Учитывая порог чувствительности ¹²³I-МИБГ-скintiграфии, для уточнения диагноза проводился референс визуализации опытным врачом-рентгенологом. Терапия проводилась согласно риск-адаптированному протоколу NB-2004. В статье проанализированы особенности клинической презентации заболевания, возраст на момент постановки диагноза, время от начала заболевания до постановки диагноза, наличие/отсутствие жизнеугрожающих симптомов (ЖУС), надпочечниковой недостаточности, тактика ведения (в том числе особенности хирургического подхода) и результаты терапии. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1,9 месяца. Пациенты были разделены на 3 группы: дети с локальной стадией БАНБ, больные с истинно 4-й стадией заболевания и пациенты с 4S стадией. Преобладали пациенты с метастатической формой заболевания, преимущественно за счет 4S стадии (55%, $n = 16$). Для подтверждения поражения второго надпочечника, учитывая низкую чувствительность МИБГ-скintiграфии при опухолях небольших размеров (менее 2 см), следует прибегать к комплексной оценке результатов инструментального исследования при БАНБ. Около половины всех пациентов с БАНБ имели клиническую симптоматику на момент диагностики заболевания (48%), связанную с наличием опухолевой массы в забрюшинном пространстве и массивной гепатомегалией вследствие метастатического поражения печени. Развитие ЖУС наблюдалось у 34% пациентов. Одной из особенностей при БАНБ было частое развитие надпочечниковой недостаточности (41%) вследствие поражения обоих надпочечников, что необходимо учитывать во время обследования и терапии. В связи с неизбежным развитием надпочечниковой недостаточности при двустороннем радикальном удалении опухоли хирургическое лечение таких пациентов требует индивидуального подхода. Двусторонняя туморадреналэктомия не рекомендуется и может быть предпринята после междисциплинарного обсуждения при неблагоприятном течении заболевания, например, при рецидиве. Несмотря на развитие событий (прогрессии), прогноз при БАНБ оказывается благоприятным. Трех- и пятилетняя бессобытийная выживаемость при БАНБ составила $86 \pm 6,4\%$. Трех- и пятилетняя общая выживаемость – 100%. Анализ пациентов с БАНБ показал более благоприятное течение опухолевого процесса, что может быть основанием для отнесения их в особую группу. Учитывая объем поражения, особенности стадирования, а также частое развитие надпочечниковой недостаточности, стандартное обследование должно быть дополнено эндокринологическим мониторингом, а хирургические подходы должны выбираться исходя из особенностей каждого случая.

Ключевые слова: нейробластома, билатеральная нейробластома, дети, надпочечниковая недостаточность

Андреева Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 66–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Bilateral adrenal neuroblastoma: clinical presentation, diagnostic and therapeutic approaches, treatment results

N.A. Andreeva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.P. Shcherbakov, G.V. Tereshchenko, Yu.N. Likar, A.E. Druy, V.Yu. Roshchin, M.Ya. Yagdarov, T.V. Shamanskaya

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

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 10.08.2020

Accepted 15.09.2020

Bilateral adrenal neuroblastoma (BANB) is a very rare entity. It is more common in young children and has certain clinical features. Patients with BANB have a more favorable prognosis than patients with unilateral adrenal neuroblastoma (NB). The article presents an analysis of 29 cases of BANB in children who underwent treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. The analysis was performed for the period from April 2012 to December 2018. Bilateral adrenal involvement was diagnosed on the basis of analysis/assessment of the results of all relevant imaging and instrumental tests. Additionally, we performed a retrospective analysis of the findings of computed tomography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG). In view of ^{123}I -MIBG scintigraphy sensitivity threshold, and in order to confirm the diagnosis, imaging findings were reviewed by an experienced radiologist. The patients received therapy in accordance with the risk-adapted NB-2004 protocol. Here, we analyzed the details of clinical presentation of the disease, age at the time of diagnosis, time from the disease onset to diagnosis, the presence or absence of life-threatening symptoms (LTS) and adrenal insufficiency, the aspects of patient management (including special aspects of surgical treatment), and treatment results. The median age at the time of diagnosis was 1.9 months. The patients were divided into 3 groups: children with localized BANB; children with true stage 4 disease; children with stage 4S disease. Most patients had metastatic NB, whereby stage 4S cases prevailed (55%, $n = 16$). Given the low sensitivity of MIBG scintigraphy for the detection of small tumours (less than 2 cm), one should use a comprehensive approach to the assessment of the results of imaging and instrumental tests in patients with BANB in order to confirm bilateral involvement. At diagnosis, about half of the patients with BANB (48%) had clinical symptoms associated with the presence of a retroperitoneal tumour mass and massive hepatomegaly because of liver metastases. Thirty-four percent of patients developed LTS. One of the typical features of BANB was the frequent development of adrenal insufficiency (in 41% of cases) caused by bilateral adrenal involvement, and this should be taken into account when performing diagnostic investigations and providing treatment to patients. Since bilateral radical resection is associated with the inevitable development of adrenal insufficiency, surgical treatment should be determined on an individual basis. Bilateral adrenalectomy is not generally recommended and can be undertaken after an interdisciplinary discussion in case of unfavourable course of the disease (e.g. in case of recurrence). Even if patients with BANB develop certain complications or events (progression) their prognosis is still good. The three- and five-year event-free survival rates in patients with BANB were $86 \pm 6.4\%$. The three- and five-year overall survival rates were 100%. The analysis of patients with BANB showed that they have a more favourable course of the disease, and this may serve as grounds for assigning such patients into a special group. In view of the degree of tumour extension, the specifics of staging, and frequent development of adrenal insufficiency, standard check-ups should be complemented by endocrine monitoring, and surgical approaches should be chosen on an individual basis.

Key words: neuroblastoma, bilateral neuroblastoma, children, adrenal insufficiency

Andreeva N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 66–81.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-66-81

Correspondence:

Natalya A. Andreeva,
a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology, a junior researcher
at the Department of Embryonal Tumour
Research and the Laboratory of Molecular
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: andreeva793@bk.ru

Нейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью у детей, которая составляет 6–10% всех злокачественных новообразований детского возраста [1, 2]. Пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни [3]. НБ развивается из клеток-предшественников симпатической нервной системы. В большинстве случаев НБ развивается из мозгового вещества надпочечников, составляя 47% всех случаев заболевания [4]. Развитие НБ в обоих надпочечниках встречается крайне редко. В мировой литературе на данный момент описаны единичные клинические случаи билатеральной адrenaльной НБ (БАНБ) или небольшие группы [5–10]. Одни из наиболее крупных описаний пациентов с БАНБ опубликованы французскими авторами в 2009 г. (15 случаев за 16 лет наблюдения) [5] и американскими учеными в 2017 г. (32 случая за 39 лет наблюдения) [8].

Исходя из описанных в литературе случаев, БАНБ чаще развивается у детей младшего возраста (до 6 месяцев), имеет определенные клинические характеристики, встречаясь чаще у пациентов с 4S стадией, и благоприятный прогноз в отличие от детей с унилатеральной адrenaльной НБ [5, 8].

В статье представлен анализ случаев БАНБ пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В анализ были включены 29 пациентов с диагнозом НБ с поражением обоих надпочечников за период с апреля 2012 г. по декабрь 2018 г. (80 мес), проходивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Статус пациентов оценивался на 01.12.2019.

Общая характеристика пациентов представлена в *таблице 1*.

Для проведения сравнительного анализа пациенты с БАНБ были разделены на 3 группы в зависимости от распространенности опухолевого процесса: 1-я группа – дети с БАНБ с локальной стадией заболевания (1–3-я стадии; $n = 5$); 2-я группа – больные с метастатической формой (4-я стадия; $n = 8$); 3-я группа – пациенты с 4S стадией ($n = 16$).

Таблица 1
Общая характеристика пациентов с БАНБ

Table 1
General characteristics of patients with bilateral adrenal neuroblastoma (BANB)

№	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at the time of diagnosis, months	Пол Sex	Стадия Stage	Группа риска Risk group	ЖУС LTC	Клинические проявления на момент дебюта заболевания Clinical presentation at disease onset	Амплификация МУСН/делеция 1р Amplification MUCN/1p deletion	Надпочечниковая недостаточность Adrenal insufficiency	ПХТ PCHT	ТАЗ 1-сторонняя/ 2-сторонняя Adrenalectomy unilateral/bilateral	ЛТ RT	Ответ Response
1	3,5	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
2	0,9	Мужской Male	4S	Obs	–	–	–/–	–	–	+/–	–	ПО CR
3	1,4	Женский Female	4S	Obs	–	+	Не оценивалась Was not examined	Потерян из-под наблюдения Lost to follow-up	–	–/–	–	– (отказ родителей от выполнения контрольных обследований) – (parents' refusal from control examinations performance)
4	0,5	Мужской Male	4S	Obs/ IR	–	–	–/–	–	+ (прогрессия) + (progression)	+ (прогрессия)/– + (progression)/–	–	Прогрессия Progression
5	3,9	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
6	5,3	Женский Female	4S	Obs	–	–	–/–	+	–	+/–	–	– (отказ родителей от выполнения контрольных обследований) – (parents' refusal from control examinations performance)
7	1,6	Мужской Male	4S	HR	–	–	+/+	+	+	+/–	–	ПО CR
8	0,7	Мужской Male	4S	Obs	+	+	–/–	+	+	–/–	–	ПО CR
9	1,9	Женский Female	4S	HR	+	–	+/+	–	+	+/–	–	ПО CR
10	3,4	Женский Female	4S	Obs	–	–	–/–	–	–	+/–	–	ПО CR
11	6,1	Мужской Male	4S	Obs/ HR	–	–	–/–	–	+	+/–	–	Прогрессия Progression
12	0,5	Женский Female	4S	Obs	+	+	–/–	+	+	+/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	ЧО PR
13	0,9	Мужской Male	4S	Obs/ Obs	+	+	–/–	–	+ (прогрессия) + (progression)	+ (прогрессия)/– + (progression)/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	Прогрессия Progression
14	1,1	Женский Female	4S	Obs	+	+	–/–	–	+	–/–	–	ПО CR
15	0,2	Мужской Male	4S	Obs	+	–	–/–	+	+	+/–	БП, 4,5Гр Abd., 4.5 Gy	ЧО PR
16	1,9	Мужской Male	4S	Obs	–	+	–/–	+	–	–/–	–	ОХЧО VGPR
17	1,7	Женский Female	1	Obs	–	+	Не оценивалась Was not examined	+	–	–/–	–	ПО CR
18	8,8	Мужской Male	2	Obs	+	–	–/–	–	+	+/–	–	ЧО PR

19	0,7	Мужской Male	1	Obs	–	–	Не оценивалась Was not examined	+	–	+/-	–	ПО CR
20	5,8	Мужской Male	3	Obs/ IR	–	+	-/-	+	+ (про- грессия) + (progres- sion)	+/- (прогрес- сия) +/- (progres- sion)	–	Прогрессия Progression
21	0,2	Женский Female	3	Obs	+	+	-/-	+	+	+/-	–	ОХЧО VGPR
22	8,2	Женский Female	4	HR	–	+	+/+	+	+	+/-	–	ПО CR
23	4,3	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	–	+	+/-	–	ЧО PR
24	9,7	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/+	–	ЧО PR
25	1,6	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	+	+	+/-	–	ПО CR
26	2,7	Женский Female	4	IR	–	–	-/-	*	+	+/-	–	ЧО PR
27	12,6	Мужской Male	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/-	–	ЧО PR
28	1	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	-/-	–	ЧО PR
29	7,8	Женский Female	4	IR	–	+	-/-	–	+	+/-	–	СО MR

Примечание. Здесь и в табл. 3: Obs – группа наблюдения, IR – группа промежуточного риска, HR – группа высокого риска, ПО – полный ответ, ОХЧО – очень хороший частичный ответ, ЧО – частичный ответ, СО – смешанный ответ, БП – брюшная полость, ТАЗ – туморадреналэктомия, ЖУС – жизнеугрожающее состояние, ПХТ – полихимиотерапия, ЛТ – лучевая терапия; * – однократное снижение кортизола, без заместительной терапии.
Note. Here and in Table 3: Obs – observation group, IR – intermediate risk group, HR – high risk group, CR – complete response, VGPR – very good partial response, PR – partial response, MR – mixed response, Abd. – abdomen, LTC – a life-threatening condition, PCHT – polychemotherapy, RT – radiation therapy; * – a single episode of low cortisol concentration, without replacement therapy.

В этих группах анализировались особенности клинической презентации заболевания, возраст на момент постановки диагноза, время от начала заболевания до постановки диагноза, наличие/отсутствие ЖУС, надпочечниковой недостаточности, тактика ведения (в том числе особенности хирургического подхода) и результаты терапии.

Следует отметить, что к ЖУС относятся тяжелые состояния, развивающиеся вследствие поражения органов и систем органов опухолевым процессом, которые в некоторых случаях выявляются при проведении лабораторно-инструментальных исследований в отсутствии клинической симптоматики.

Всем пациентам выполнялись лабораторные (оценка уровня нейронспецифической енолазы, лактатдегидрогеназы, ферритина) и инструментальные исследования.

Для визуализации первичной опухоли использовались методы ультразвуковой (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП)) и лучевой (компьютерная томография (КТ) ОБП с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) ОБП с контрастным усилением) диагностики. Результаты анатомической визуализации повторно ретроспективно оценивались опытным рентгенологом для подтверждения билатерального поражения надпочечников.

Для оценки наличия и локализации метастатических очагов выполняли КТ органов грудной клетки и сцинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МИБГ) в режиме «все тело» с/без дополнительного протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ), костно-мозговые пункции

из 4 точек, при необходимости проводили другие дополнительные методы обследования (МРТ подзрительных на поражение анатомических зон). Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ на диагностическом этапе была доступна только для 19/29 (65,5%) пациентов. В дальнейшем исследование было выполнено 28/29 (97%) пациентам. Как и в случае с КТ, была выполнена повторная, ретроспективная оценка изображений сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ опытным врачом-радиологом.

Гистологическое исследование было выполнено инициально – 23/29 (79%) (первичная опухоль – 19/23 (83%), метастазы – 4/23 (17%)), у 3/29 (10,5%) пациентов диагноз был установлен на основании клинического обследования и у 3/29 (10,5%) – по данным миелограммы, где были выявлены типичные агломераты опухолевых клеток. В дальнейшем гистологическое подтверждение НБ было получено в 4/6 (67%) случаях. В 2/6 (33%) других случаях гистологическая верификация диагноза не проводилась в связи с успешным исходом болезни. В 2 случаях диагноз гистологически подтвержден путем получения опухолевого субстрата обоих надпочечников: в одном случае при проведении инициальной операции, в другом – при операции second-look.

Цитогенетические aberrации выявлялись методом флуоресцентной гибридизации *in situ*: 25/29 (86%) пациентам на ткани опухоли/метастаза, 1/29 (3,5%) – на костном мозге, 3 (10,5%) больным не проводилась оценка в связи с отсутствием материала. Цитогенетическое исследование опухоли с обеих сторон было проведено 1 пациенту, различий в результатах не получено.

Стадирование при БАНБ проводилось в соответствии с международными стандартами International Neuroblastoma Staging System (INSS), в которых рекомендуется определять стадию отдельно для каждого надпочечника. Общая стадия заболевания определяется по наиболее пораженному надпочечнику. В диагнозе для указания билатерального поражения надпочечников следует указывать стадию арабскими цифрами с литерой "m", что означает мультифокальную опухоль [11].

Терапия проводилась по модифицированному протоколу Немецкой онкологической группы NB-2004 [12]. В ряде случаев пациентам в тяжелом состоянии с 4S стадией заболевания и массивной гепатомегалией в качестве первого курса ПХТ проводили курсы по схеме карбоплатин/этопозид.

Была выполнена оценка характера (одно-, двусторонняя ТАЭ) и объема (макроскопически радикальная операция, макроскопически остаточная опухоль) хирургического лечения. Объем хирургического вмешательства определялся оперирующим хирургом. Анализ данных проводился ретроспективно по протоколам операции.

Оценка ответа на специфическую терапию проводилась согласно международным критериям [11].

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился при помощи набора прикладных программ Microsoft Excel 2010 и программного пакета XL Stat. Для представления буквенных обозначений описательных статистик были использованы медиана и размах.

Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Майера [13].

Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза до смерти пациента от любых причин или даты последнего наблюдения больного.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза до неблагоприятного события, под которым понимали прогрессию, рецидив, смерть пациента от любых причин или даты последнего наблюдения пациента.

Под прогрессией заболевания понимали появление любого нового опухолевого очага; увеличение любого доступного измерению очага на > 25%; выявление поражения костного мозга клетками НБ в случае, если ранее он не был поражен.

Под рецидивом заболевания понимали появление любых новых опухолевых очагов у пациента, достигшего ПО по международным критериям оценки ответа на терапию у пациентов с НБ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая характеристика пациентов

При анализе всей группы больных на момент постановки диагноза клинические проявления НБ наблюдались у 14/29 (48%) пациентов, у 15/29 (52%) человек опухоль обнаружена случайно, в ходе планового обследования или обследования по поводу других заболеваний.

Развитие ЖУС наблюдалось у 10/29 (34%) пациентов.

Соотношение по полу мальчики:девочки составило 1,0:1,1 (таблица 1).

Медиана возраста на момент постановки диагноза БАНБ составила 1,9 (0,2–12,6) месяца, большинство пациентов 23/29 (73%) были младше 6 месяцев.

Медиана возраста на момент постановки диагноза в 1-й группе пациентов ($n = 5$), отнесенных к локальным стадиям БАНБ, составила 1,7 (0,2–8,8) месяца. В 2/5 (40%) случаях опухоль была обнаружена в ходе проведения планового УЗИ, в том числе УЗИ во время беременности. По поводу появления клинической симптоматики УЗИ выполнялось 3 пациентам: с кишечной непроходимостью, мастоцитозом, тяжелым течением гемолитической болезни новорожденных. Развитие ЖУС имело место у 2/5 (40%) пациентов (компрессия прилежащих органов). Время от первых признаков заболевания до постановки диагноза НБ составило 20 (6–33) дней.

Пациентам 2-й группы ($n = 8$) с 4-й стадией заболевания диагноз устанавливался в возрасте 6,1 месяца (медиана; разброс: 1–12,6 мес). Первые клинические симптомы были связаны с обнаружением метастазов – 2/8 (25%), опухолевого образования в животе – 1/8 (12,5%), с увеличением живота в размерах – 1/8 (12,5%). В остальных случаях заболевание имело бессимптомное течение, опухоль была обнаружена в ходе проведения планового УЗИ – 4/8 (50%), в том числе УЗИ в роддоме – 1/8 (12,5%), УЗИ по поводу течения ротавирусной инфекции – 1/8 (12,5%). ЖУС у пациентов с 4-й стадией заболевания не выявлено. Время от первых признаков заболевания до постановки диагноза составило в среднем 39 (8–88) дней.

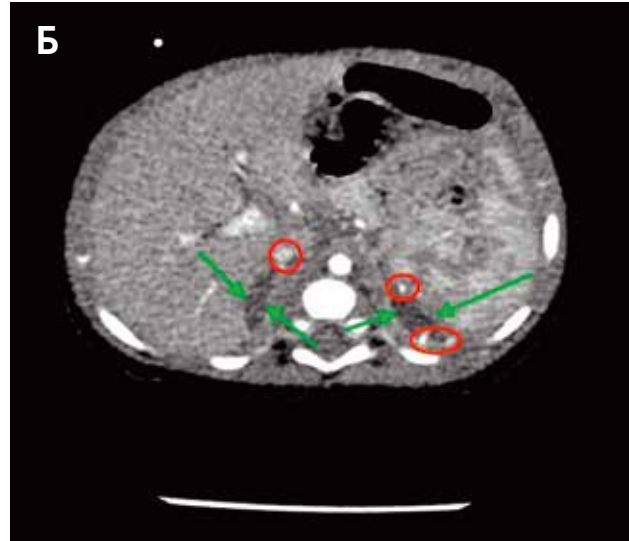
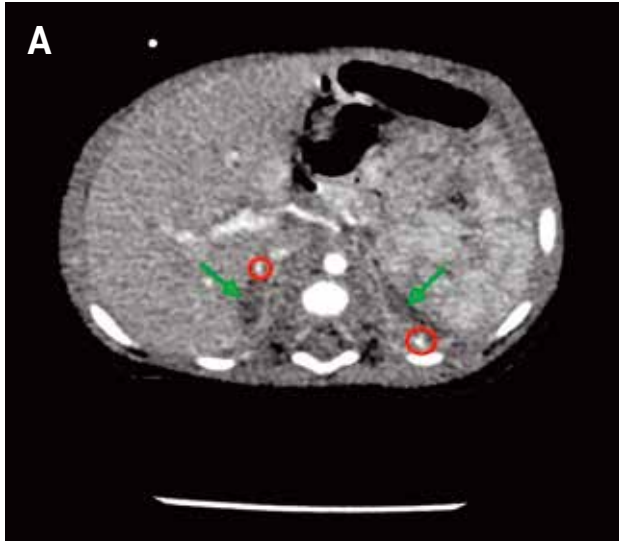
У пациентов 3-й группы ($n = 16$) с 4S стадией клинический диагноз был поставлен в возрасте 1,5 месяца (медиана; разброс: 0,2–6,1 мес). Заболевание манифестировало с увеличения живота в размерах в 4/16 (25%) случаях, появления подкожного метастатического очага – 1/16 (6,25%), ухудшения общего состояния – 2/16 (12,5%). У 9/16 (56,25%) пациентов опухоль обнаружена случайно в ходе проведения скринингового УЗИ (4/9, 45%), УЗИ в роддоме (3/9, 33%), УЗИ во время беременности

Рисунок 1

КТ пациента с 1-й стадией БАНБ: аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые образования (указаны зелеными стрелками). Кругом обозначены кальцинаты в структуре патологических образований

Figure 1

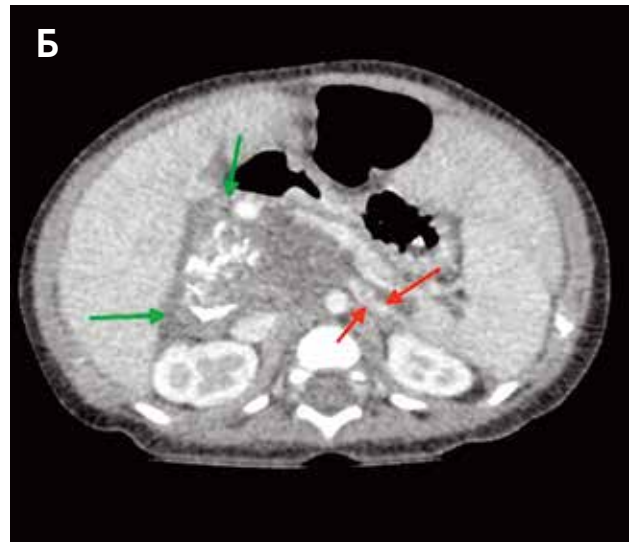
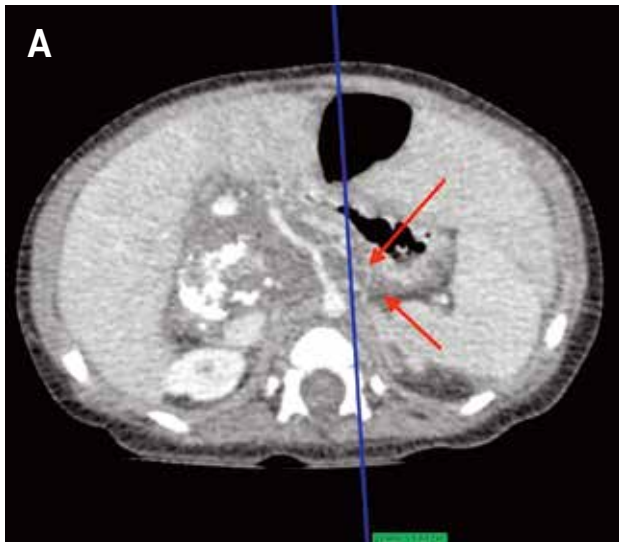
Computed tomography (CT) images of a patient with stage 1 BANB: axial view, arterial phase of enhancement. Soft-tissue masses in the projection of both adrenal glands (green arrows). Red circles indicate calcifications in the structure of the masses

**Рисунок 2**

КТ пациента с 3-й стадией БАНБ, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования: А – красными стрелками указано распространение первичной опухоли за среднюю линию; Б – массивное неоднородное по своей структуре за счет кальцинатов и участков распада образование правого надпочечника (обозначено зелеными стрелками) и меньшее по размерам образование в теле левого надпочечника (обозначено красными стрелками)

Figure 2

CT images of a patient with stage 3 BANB, axial view, arterial phase of enhancement: A – red arrows show an extension of the primary tumour beyond the midline; B – there is a bulky mass with an inhomogeneous structure due to the presence of calcifications and zones of necrosis (green arrows) in the right adrenal gland, and a smaller mass in the body of the left adrenal gland (red arrows)



(2/9, 22%). Развитие ЖУС наблюдалось у 8/16 (50%) пациентов и было связано с развитием гепатомегалии: тяжелое общее состояние – у 6 (37,5%) пациентов, трудности кормления – у 6 (37,5%), дыхательная недостаточность – у 3 (19%), печеночная недостаточность – у 1 (6%), появление паховых грыж – у 1 (6%), сдавление сосудов и почки – у 1 (6%) больного. Время от первых признаков заболевания

до постановки диагноза в среднем составило 50 (3–182) дней.

Диагностика

Измерение онкомаркеров в крови на начальном этапе проводилось 27/29 (93%) пациентам. Инициальный уровень онкомаркеров 2 пациентов неизвестен ввиду отсутствия данных с места

Рисунок 3

Визуализация пациента с 4S стадией БАНБ: А – КТ, аксиальная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые образования (обведены синим контуром). Красные стрелки указывают на неоднородность структуры печени за счет многочисленных гиподенсивных включений – проявление метастатического распространения; Б – КТ, коронарная проекция, артериальная фаза контрастирования. В проекции обоих надпочечников выявлены мягкотканые, неоднородные за счет участков распада образования (указаны красными стрелками). Синий круг указывает на один из участков неоднородной структуры печени за счет многочисленных гиподенсивных включений – проявление метастатического распространения; В – МРТ, T2-взвешенное изображение, аксиальная проекция. Зеленые стрелки указывают на мягкотканые образования обоих надпочечников. Синие стрелки – метастатические узлы в паренхиме печени. В норме паренхима печени на данном режиме сканирования имеет гипоинтенсивный сигнал

Figure 3

Imaging findings of a patient with stage 4S BAMB: A – a CT image, axial view, arterial phase of enhancement. Soft-tissue masses in the projection of both adrenal glands (outlined with a blue line). Red arrows show an inhomogeneous structure of the liver due to the presence of numerous hypodense inclusions – a sign of metastatic spread; Б – a CT image, coronal view, arterial phase of enhancement. In the projection of both adrenal glands, there are soft-tissue masses with an inhomogeneous structure due to the zones of necrosis (red arrows). A blue circle shows one of the areas with an inhomogeneous structure in the liver due to the presence of numerous hypodense inclusions – a sign of metastatic spread; В – magnetic resonance imaging, T2-weighted image, axial view. Green arrows indicate soft-tissue masses in both adrenal glands. Blue arrows show metastatic nodules in the liver parenchyma. Normal liver parenchyma is hypodense on T2-weighted images



жительства, где была начата специфическая терапия.

В 1-й группе средний уровень нейронспецифической енолазы составил 77,3 (25–154) нг/мл, во 2-й – 180,4 (50–368) нг/мл, в 3-й – 108,55 (22–299) нг/мл.

Билатеральное поражение надпочечников было установлено на основании анализа/оценки результатов всех инструментальных методов исследования, но результаты КТ или МРТ были главными, по которым и определяли билатеральное поражение. Выполненный ретроспективный анализ данных КТ/МРТ подтвердил наличие изменения/поражения надпочечников в каждом случае (рисунки 1–3).

К сожалению, весь комплекс инструментальных исследований проводился не всем пациентам в связи с техническими трудностями и/или клинически тяжелым состоянием ребенка, в частности скintiграфия с ^{123}I -МИБГ на диагностическом этапе была выполнена 19/29 (65,5%) пациентам в режиме «все тело», а дополнительный протокол ОФЭКТ/КТ – только у 13 больных.

Ретроспективный анализ планарных изображений скintiграфии с ^{123}I -МИБГ подтвердил наличие двустороннего накопления в образованиях надпочечников только у 3/19 (16%) пациентов (рисунок 4). При корреляции с КТ опухоль с обеих сторон была достаточно больших размеров (самое малое образование превышало 2 см). У 15/19 (79%) пациентов

патологическое накопление ^{123}I -МИБГ было выявлено только в образовании одного из надпочечников, а у 1/19 (5%) отсутствовало накопление в первичных образованиях, но было выявлено метастатическое поражение печени. При корреляции с КТ у 10/19 (53%) и 6/19 (31,5%) пациентов размеры образований в одном из надпочечников, не накапливающих ^{123}I -МИБГ, не превышали 2 и 3 см соответственно. Дополнительный протокол ОФЭКТ/КТ при скintiграфии с ^{123}I -МИБГ выполнен у 4 (67%) из 6 пациентов с образованием в контрлатеральном надпочечнике размером около 3 см, патологическое накопление также не выявлено (рисунок 5).

Цитогенетическое исследование

Неблагоприятные цитогенетические aberrации, в частности амплификация гена *MYCN*, были обнаружены у 3/26 (11,5%) больных (2-я, 3-я группы), которым выполнялось исследование. Эти пациенты были стратифицированы в группу высокого риска. У них же выявлялась потеря гетерозиготности/делеция 1p (3/3).

Распределение по группам риска

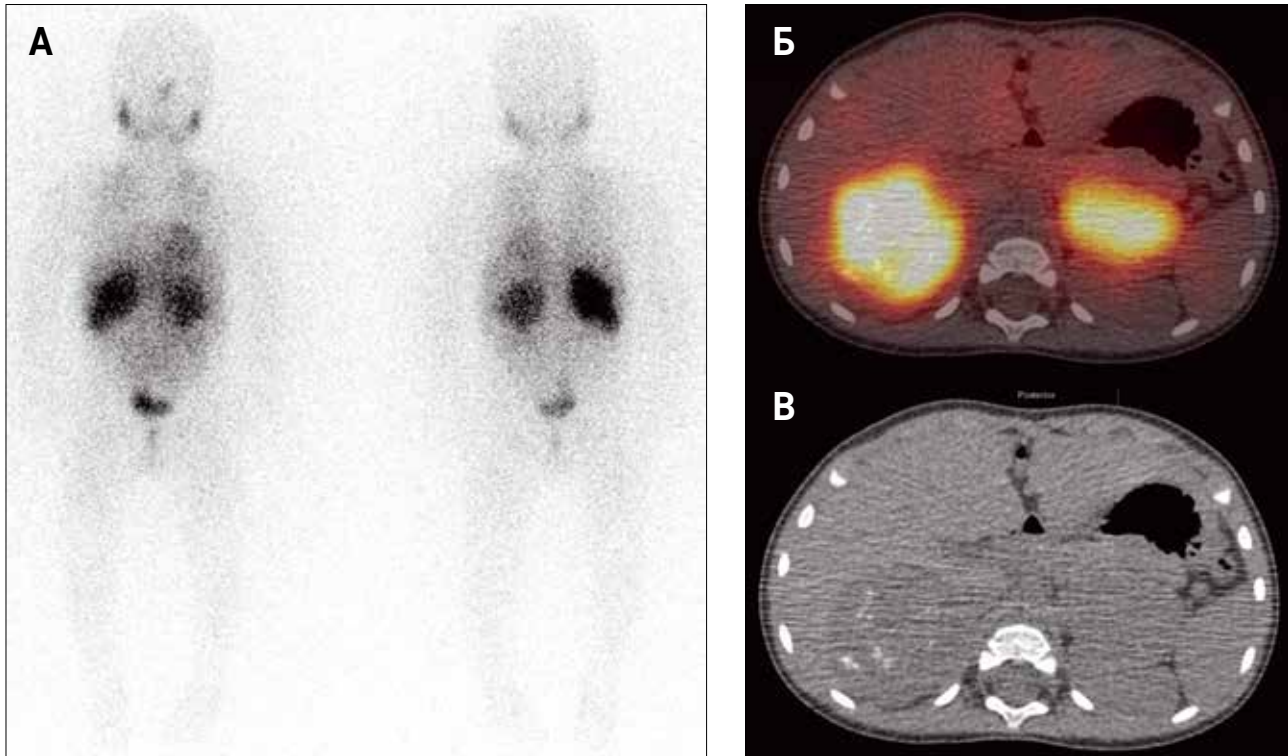
Исходя из проведенного диагностического анализа, в 1-й группе пациентов с локальным заболеванием ($n = 5$) 1-я стадия была установлена 2/5 (40%) пациентам, 2-я стадия – 1/5 (20%), 3-я стадия –

Рисунок 4

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ: планарное изображение пациента с билатеральной НБ (слева – в передней проекции, справа – в задней), демонстрирующее накопление МИБГ в первичной опухоли с правой и левой сторон, без наличия метастатических очагов (А); аксиальный срез ОФЭКТ/КТ (Б) и КТ без контраста (В) лучше показывают образования надпочечников с гетерогенным накоплением радиофармпрепарата

Figure 4

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy: a planar image of a patient with bilateral neuroblastoma (on the left – anterior view, on the right – posterior view), demonstrating MIBG uptake in the primary tumour on both right and left sides, no signs of metastatic foci (A); an axial single-photon emission CT/CT fused image (B) and CT without contrast enhancement (B) are superior for the detection of adrenal masses with heterogeneous enhancement



2/5 (40%). Все они были отнесены в группу наблюдения.

В группу пациентов с 4-й стадией заболевания ($n = 8$) вошли 7/8 (87,5%) пациентов промежуточного риска, 1/8 (12,5%) больной высокого риска.

В группу пациентов с 4S стадией ($n = 16$) были включены 2/16 (12,5%) пациента группы высокого риска, остальные больные отнесены в группу наблюдения – 14/16 (87,5%).

Лечение

Терапия проводилась согласно риск-адаптированному протоколу NB-2004 28 пациентам. Один пациент получил непрограммную химиотерапию (1 курс).

В 1-й группе ПХТ проводилась 2/5 (40%) пациентам в связи с наличием ЖУС в количестве 1 и 4 курсов по схеме N4 в целях сокращения инициальной опухоли. Перед началом терапии данным пациентам была выполнена биопсия образования. Операция в объеме односторонней ТАЭ была выполнена 4/5 (80%) пациентам (макроскопически радикальная операция – 3, макроскопически нерадикальная операция – 1). Один (20%) из 5 пациентов специфическую терапию не получал,

оставлен под динамическим наблюдением. Одному пациенту, которому на первом этапе лечения была выполнена ТАЭ с одной стороны, проведена органосохраняющая операция с контрлатеральной стороны во время локальной прогрессии заболевания. ЛТ не проводилась. Все пациенты завершили терапию.

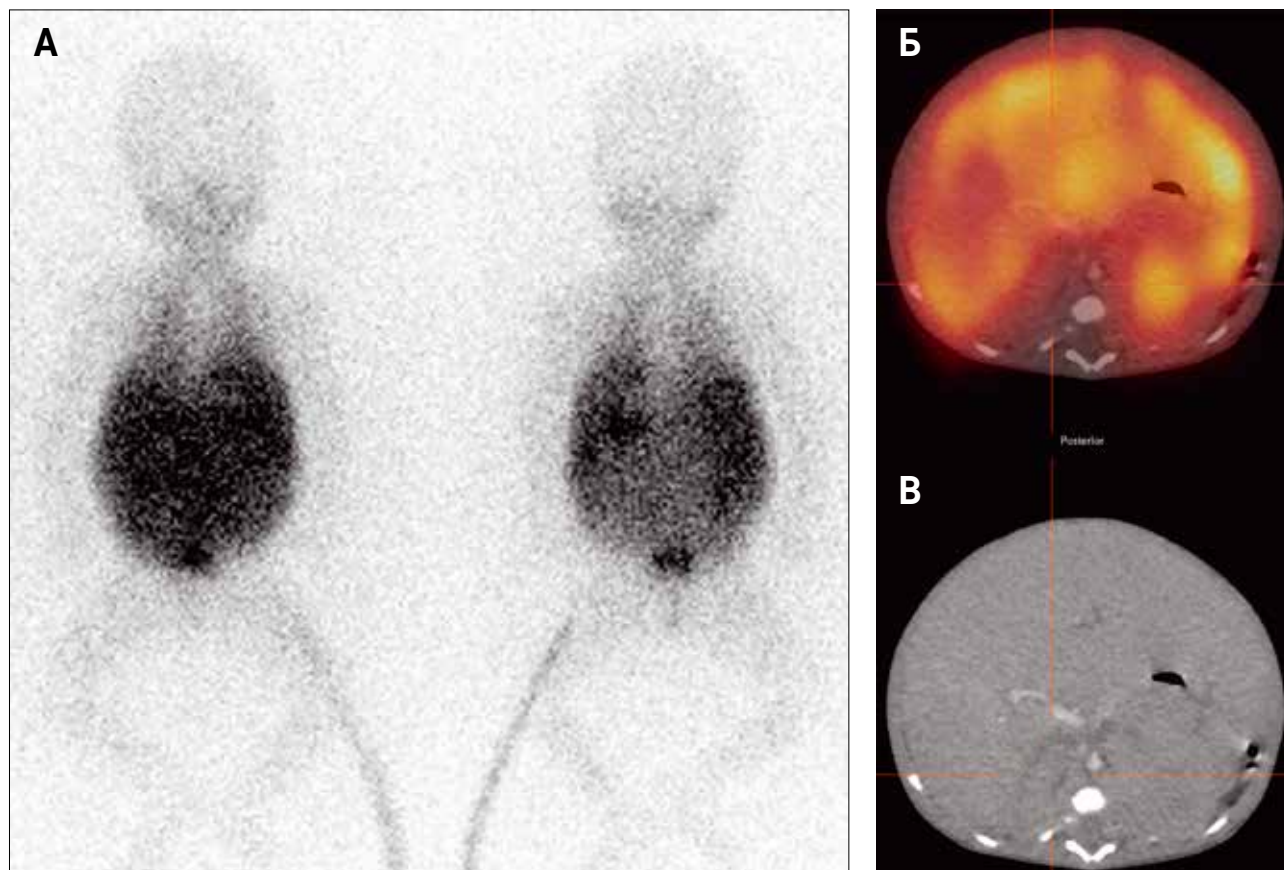
Все пациенты 2-й группы с 4-й стадией заболевания получили программную ПХТ (для группы промежуточного риска – 7/8 (87,5%), высокого риска – 1/8 (12,5%)). Биопсия опухоли на первом этапе была выполнена 2/8 (25%) пациентам, биопсия метастаза – 2/8 (25%). До начала ПХТ ТАЭ выполнена 3/8 (37,5%) пациентам, после начала ПХТ – 4/8 (50%). Одному пациенту диагноз был установлен по данным миелограммы. Таким образом, односторонняя ТАЭ выполнена 7/8 (87,5%) пациентам в объеме макроскопически радикальной операции, причем 1 пациенту проведена макроскопически радикальная операция с одной стороны и макроскопически нерадикальная операция с сохранением ткани надпочечника с контрлатеральной стороны. Одному (12,5%) из 8 пациентов ТАЭ не выполнялась в связи с хорошим ответом на химиотерапию. ЛТ не проводилась. Все пациенты завершили терапию.

Рисунок 5

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ: планарное изображение пациента с БАНБ 4S стадии (слева – в передней проекции, справа – в задней) – определяется очаговое накопление ^{123}I -МИБГ в проекции левого надпочечника (первичная опухоль), в проекции правого надпочечника определить накопление ^{123}I -МИБГ невозможно из-за интенсивного накопления печенью (метастатическое поражение) (А); аксиальный срез ОФЭКТ/КТ (Б) и КТ без контраста (В), накопление в образовании правого надпочечника достоверно не выявлено

Figure 5

^{123}I -MIBG scintigraphy: a planar image of a patient with stage 4S bilateral neuroblastoma (on the left – anterior view, on the right – posterior view) reveals focal ^{123}I -MIBG uptake in the projection of the left adrenal gland (primary tumour); ^{123}I -MIBG uptake in the projection of the right adrenal gland cannot be seen due to intense tracer uptake by the liver (metastatic involvement) (A); an axial SPECT/CT fused image (B) and CT without contrast enhancement (B): no clear signs of uptake in the right adrenal mass



Пациентам 3-й группы с 4S стадией с ЖУС ($n = 8$) на первом этапе выполнялась биопсия образования – 3/8 (37,5%), биопсия метастаза – 2/8 (25%), наложение лапаростомы – 4/8 (50%) (1 пациенту во время прогрессии). При выполнении лапаростомии на первом этапе терапии параллельно выполнялась биопсия метастатического очага ($n = 1$), ТАЭ ($n = 1$). В 1 случае биопсия опухоли не проводилась в связи с тяжелым состоянием ребенка и развивавшейся коагулопатией на фоне массивного метастатического поражения печени. Все пациенты группы наблюдения получали ПХТ от 1 до 3 курсов. Один пациент, относившийся к группе высокого риска, получил программную терапию с проведением интенсивных 6 курсов ПХТ, аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) с последующей дифференцировочной терапией. Операция в объеме односторонней ТАЭ выполнена 4/8 (50%) пациентам: 2 – перед началом ПХТ, 2 – после начала ПХТ. ЛПТ на область метастатически пораженной печени в

суммарной очаговой дозе 4,5 Гр получили 3 пациента. Все пациенты завершили лечение.

Среди пациентов с 4S стадией без ЖУС ($n = 8$) на первом этапе биопсия метастаза выполнена в 1/8 (12,5%) случаев. Односторонняя ТАЭ проведена 5/8 (62,5%) пациентам. Также 1 пациенту проведена ТАЭ с одной стороны во время прогрессии. Программная ПХТ проводилась 1 пациенту, относящемуся к группе высокого риска. ЛПТ не проводилась. Все больные завершили лечение.

Надпочечниковая недостаточность

У 12/29 (41%) пациентов отмечалось развитие надпочечниковой недостаточности, причем у 7/12 (58,3%) больных ее признаки наблюдались на момент диагностики заболевания, у 4/12 (33,3%) – развились после оперативного лечения, у 1/12 (8,3%) – во время этапа ауто-ТГСК.

У 1/12 (8,3%) пациента наблюдалось однократное снижение кортизола после односторонней ТАЭ.

Таблица 2

Характеристика образований надпочечников у пациентов с БАНБ после завершения терапии

Table 2

Characteristics of adrenal masses in patients with BANB after the completion of treatment

Пациент Patient	Правый надпочечник Right adrenal gland	Левый надпочечник Left adrenal gland	Статус на 01.12.2019 Status on 01.12.2019
1	3	3	Нет образований No tumours
2	1	5	Нет образований No tumours
3	–	–	–
4	6/1	6/3	Нет образований No tumours
5	3	3	Нет образований No tumours
6	1	5	Нет образований на момент снятия с терапии No tumours at the time of withdrawal of therapy
7	1	3	Нет образований No tumours
8	3	3	Нет образований No tumours
9	1	3	Нет образований No tumours
10	1	5	Нет образований No tumours
11	1	6/3	Нет образований No tumours
12	3	1	Нет образований No tumours
13	3	6/1	Нет образований No tumours
14	3	3	Нет образований No tumours
15	3	1	Нет образований No tumours
16	4	5	Остаточная опухоль справа Residual tumour on the right
17	5	5	Нет образований No tumours
18	3	1	Нет образований No tumours
19	1	5	Нет образований No tumours
20	6/7	1	Остаточная опухоль справа Residual tumour on the right
21	1	2	Остаточная опухоль слева Residual tumour on the left
22	3	1	Нет образований No tumours
23	3	1	Нет образований No tumours
24	1	7/3	Нет образований No tumours
25	1	3	Нет образований No tumours
26	3	1	Нет образований No tumours
27	1	2	Остаточная опухоль слева Residual tumour on the left
28	3	3	Нет образований No tumours
29	1	3	Нет образований No tumours

Примечание. 1 – опухоль надпочечника удалена; 2 – сокращение опухоли после ПХТ; 3 – полный регресс опухоли после ПХТ; 4 – сокращение опухоли без ПХТ; 5 – полный регресс опухоли без ПХТ; 6 – прогрессия; 7 – нерадикальная операция (макроскопически остаточная опухоль).
Note. 1 – adrenal tumour is removed; 2 – reduction in tumour volume after PCHT; 3 – complete tumour regression after PCHT; 4 – reduction in tumour volume without PCHT; 5 – complete tumour regression without PCHT; 6 – progression; 7 – non-radical surgery (gross residual tumour).

В 1-й группе пациентов надпочечниковая недостаточность развивалась в 4/5 (80%) случаях, во 2-й – в 1/8 (12,5%), у 1 больного наблюдалось однократное снижение кортизола после операции, в 3-й группе – в 6/16 (37,5%).

Ответ на терапию первой линии

ПО на терапию получен у 12/27 (44%) пациентов, ОХЧО – у 2/27 (7%), ЧО – у 8/27 (30%), СО – у 1/27 (4%), прогрессия заболевания отмечена у 4/27 (15%) человек: локальная – у 2, комбинированная – у 2. Двум пациентам оценка ответа на терапию не проводилась ввиду отказа от выполнения контрольных исследований, однако известно, что они на данный момент живы без признаков опухоли, что потенциально может рассматриваться как ПО.

В 1-й группе ПО на терапию достигнут у 2/5 (40%) пациентов, ОХЧО – у 1 (20%), частичный – у 1 (20%), прогрессия зафиксирована у 1 (20%) больного.

Во 2-й группе ПО на терапию зафиксирован у 2/8 (25%) пациентов, ЧО – у 5/8 (62,5%), СО – у 1/8 (12,5%).

В 3-й группе ПО достигнут у 8/16 (50%) пациентов, ОХЧО – у 1/16 (6,25%), ЧО – у 2/16 (12,5%), прогрессия зафиксирована у 3/16 (18,75%) больных, нет данных – 2/16 (12,5%).

Так же был проведен анализ динамики изменений размеров образований надпочечников и факторов, которые привели к этим изменениям (таблица 2).

В 1-й группе 4/10 (40%) надпочечника были хирургически удалены, 3/10 (30%) – полностью регрессировали без ПХТ, 1/10 (10%) – сократился в размерах после получения ПХТ, 1/10 (10%) – полностью регрессировал после ПХТ. Отмечена прогрессия опухоли в 1/10 (10%) надпочечнике.

Во 2-й группе удалено 7/16 (43,75%) надпочечников, полностью регрессировали после ПХТ – 8/16 (50%), сократился в размерах после ПХТ – 1/16 (6,25%).

В 3-й группе удалено 8/32 (25%) надпочечников, прогрессия – 4/32 (12,5%), полностью регрессировали без ПХТ – 4/32 (12,5%), полностью регрессировали после ПХТ – 13/32 (40,5%), сокращение размеров без ПХТ – 1/32 (3%). Одному пациенту после окончания терапии контрольные обследования не выполнялись (отказ родителей).

Прогрессия заболевания

Прогрессия заболевания наблюдалась у 4/29 (14%) пациентов: у 3/4 (75%) с 4S стадией, у 1/4 (25%) – с 3-й стадией (таблица 3). Прогрессия у 2/4 (50%) пациентов была локальной (увеличение ранее не оперированного надпочечника), у 2/4 (50%) – комбинированной. В последующем терапия проводилась согласно группе высокого риска – 1/4 (25%)

Таблица 3

Характеристика пациентов во время прогрессии заболевания

Table 3

Patients' characteristics during disease progression

№	Стадия Stage	Группа риска инициальная Initial risk group	Терапия первой линии First-line therapy	Прогрессия 1 Progression 1	Группа риска Risk group	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ на терапию второй линии Response to second-line therapy	Группа риска Risk group	Терапия третьей линии Third-line therapy	Ответ на терапию третьей линии Response to third-line therapy
4	4S	Obs	—	Комбиниро- ванная (за счет мета- статического поражения мягких тка- ней) Combined (due to metastatic involvement of the soft tissues)	Obs	1 курс ПХТ 1 course of PCHT	Комбинированная прогрессия 2 (за счет метаста- тического пора- жения костей ске- лета и костного мозга) Combined pro- gression 2 (due to metastatic involve- ment of the skeletal bones and the bone marrow)	IR	10 курсов ПХТ + ТАЭ + диф- ференциро- вочная терапия 13-цис-Ретиное- вой кислотой 10 courses of PCHT + adrenalectomy + differentiation therapy with 13-cis-Retinoic acid	ЧО PR
11	4S	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	Комбини- рованная (за счет мета- статического поражения ко- стей скелета) Combined (due to metastatic involvement of the skeletal bones)	HR	10 курсов ПХТ + диффе- ренцировочная терапия 13-цис-Ретиноевой кислотой 10 courses of PCHT + dif- ferentiation therapy with 13-cis-Retinoic acid	ПО CR	—	—	—
13	4S	Obs	2 курса ПХТ + лапаростомия + ЛТ 4,5 Гр 2 courses of PCHT + laparostomy + RT 4.5 Gy	Локальная Local	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	ПО CR	—	—	—
20	3	Obs	ТАЭ Adrenalectomy	Локальная Local	Obs	1 курс ПХТ 1 course of PCHT	Локальная прогрессия 2 Local progression 2	IR	10 курсов ПХТ + дифференциро- вочная терапия 13-цис-Ретиное- вой кислотой (1 курс, продол- жается), органосохраня- ющая операция с контрлате- ральной стороны 10 courses of PCHT + differenti- ation therapy with 13-cis-Retinoic acid (1 course, is underway) organ-sparing surgery on the con- tralateral side	ПО CR

больному, промежуточного риска – 2/4 (50%), наблюдения – 1/4 (25%). Пациенту, стратифицированному в группу высокого риска, в связи с возникшими осложнениями в ходе терапии (почечная токсичность) не выполнялся этап ауто-ТГСК, вместо этого была проведена консолидирующая терапия по схеме N7 – 4 курса. На первом этапе односторонняя ТАЭ была выполнена 2 пациентам. Двум другим больным проведена односторонняя ТАЭ в прогрессии заболевания. Двусторонняя операция в объеме макроскопически радикальной ТАЭ с одной стороны (во время первой линии терапии) и макроскопически радикальной операции с сохранением ткани надпочечника с контрлатеральной стороны проводилась 1 пациенту в связи с локальной прогрес-

сией заболевания (операция выполнена феврале 2020 г.). В постоперационном периоде у данного пациента наблюдалось развитие надпочечниковой недостаточности, потребовавшей заместительной терапии.

У 3 пациентов после проведения противорецидивной терапии зафиксирован ПО, у 1 – ЧО. На фоне проведенной терапии неоперированный надпочечник полностью регрессировал во всех случаях.

Прогноз

Несмотря на наличие событий (в данном случае локальной и комбинированной прогрессии заболевания), прогноз для пациентов с БАНБ оказался

благоприятным. На момент написания статьи все пациенты живы.

Трехлетняя БСВ при БАНБ составила $86 \pm 6,4\%$, 5-летняя БСВ – $86 \pm 6,4\%$, 3- и 5-летняя ОВ составила 100%.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

БАНБ является крайне редкой формой НБ, поэтому на данный момент нет четкого понимания клинических и биологических особенностей данной опухоли. В ходе анализа литературы и результатов собственного опыта отмечено более благоприятное поведение данной формы опухоли, несмотря на поражение обоих надпочечников [8], хотя известно, что локализация НБ в надпочечнике при его одностороннем поражении является прогностически неблагоприятным признаком [14]. Таким образом, БАНБ необходимо выделять в особую группу ввиду поражения обоих надпочечников с междисциплинарным обсуждением хирургической тактики с возможностью максимального сохранения их функции. Поэтому описание клинических особенностей данной опухоли на большой когорте пациентов необходимо для более полного понимания биологического поведения БАНБ.

Поражение обоих надпочечников может быть синхронным и метастатическим. В литературе обсуждается вопрос о вероятном метастатическом поражении второго надпочечника при НБ, однако достоверных доказательств этому нет [9].

Одной из отличительных особенностей БАНБ является ранний возраст на момент постановки диагноза. В нашей когорте пациентов медиана возраста на момент постановки диагноза составила 1,9 (0,2–12,6) месяца, что соответствовало литературным показателям [8]. Наиболее молодой подгруппой были пациенты с метастатической 4S стадией. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 1,5 (0,2–6,1) месяца, что было меньше чем в 2 других группах. Длительный период от дебюта заболевания до постановки диагноза у этих больных еще раз подчеркивает, что это наиболее юная подгруппа пациентов. Ранний возраст, тяжелый соматический статус за счет метастатического поражения печени, наличие ЖУС и высокий уровень развития надпочечниковой недостаточности подчеркивают сложность ведения таких больных, необходимость создания команды специалистов (включая эндокринолога, неонатолога, реаниматолога) для достижения хороших результатов терапии.

Пациенты с истинной метастатической формой заболевания (4-я стадия по INSS) характеризовались наибольшим возрастом (медиана возраста на момент постановки диагноза – 6,1 месяца). В

этой же подгруппе отмечены самые высокие показатели онкомаркеров, что еще раз подчеркивало распространенный характер опухолевого процесса.

Больше половины пациентов с БАНБ (16/29, 55%) составляли дети, относящиеся к 4S стадии, что влияло как на возраст больных на момент постановки диагноза, так и на клинические особенности манифестации заболевания, ведения пациентов и прогноз. По литературным данным, БАНБ составляет 6–14% случаев у пациентов с 4S стадией [10, 15].

Ранний возраст развития заболевания, а также одновременное поражение обоих надпочечников предполагают вклад молекулярно-генетических событий в развитие БАНБ, в частности наследственной предрасположенности и роли генов *ALK* и *PHOX2B* [16, 17] в патогенезе НБ, и, возможно, дополнительных генетических нарушений [18, 19]. Следует отметить, что частота встречаемости наследственной предрасположенности при БАНБ в настоящее время неизвестна и требует активного изучения в рамках будущих исследований.

Около половины всех пациентов с БАНБ имели клиническую симптоматику на момент диагностики заболевания (14/29, 48%), связанную с наличием опухолевой массы в забрюшинном пространстве (увеличение живота в размерах, трудности при кормлении, кишечная непроходимость и т. д.), а также с признаками метастатического заболевания (гепатомегалия за счет метастатического поражения печени). При сравнении в 3 группах пациентов различий в частоте клинических проявлений не выявлено, однако стоит отметить, что большинство клинических признаков, связанных с наличием большой опухолевой массы в БП, определяется наиболее многочисленной группой пациентов с 4S стадией, у которых кроме 2 объемных образований в забрюшинном пространстве имело место метастатическое поражение печени.

Количество ЖУС также превалировало в группе с 4S стадией (8/16, 50%), что и определяло тактику ведения пациентов в данной группе. Однако необходимо подчеркнуть, что ЖУС были отмечены и у пациентов 1-й группы с локальными образованиями надпочечников за счет их значительного размера.

Отличительным признаком билатерального поражения надпочечников является высокая частота развития надпочечниковой недостаточности как в дебюте заболевания, так и в процессе лечения, что требует постоянного наблюдения эндокринолога за такими пациентами.

Эндокринологический этап обследования при БАНБ направлен прежде всего на исключение/подтверждение первичной надпочечниковой недостаточности (ПНН) и оценку гормональной актив-

ности образования в соответствии с международными клиническими рекомендациями [20].

ПНН – синдром, обусловленный дефицитом гормонов коры надпочечников: глюкокортикоидов (кортизола) и минералокортикоидов (альдостерона). Клинически ПНН может проявляться выраженной слабостью, снижением аппетита, тошнотой и рвотой, снижением артериального давления (АД), гиперпигментацией кожи, судорогами с потерей сознания (вследствие гипогликемии). Однако ни один из вышеперечисленных признаков не является специфичным и всегда требуется лабораторное подтверждение диагноза, которое включает в себя:

- определение в сыворотке крови кортизола и адренокортикотропного гормона (АКТГ) (в промежутке времени с 6 до 9 ч, что соответствует физиологическому пику секреции глюкокортикоидов);

- контроль гликемии и электролитов (натрий и калий);

- определение ренина в плазме крови (активность ренина плазмы).

Низкий уровень кортизола при высоком уровне АКТГ, электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия) и повышение активности ренина плазмы (ренина) свидетельствуют в пользу ПНН. Исследование уровня свободного кортизола в суточной моче также может применяться для диагностики ПНН. Если пациент получает глюкокортикоиды, например, в качестве компонента антиэметической терапии, результаты исследования не являются достоверными [21].

ПНН представляет угрозу для жизни, особенно у детей первых месяцев жизни, и требует терапии глюкокортикоидами (гидрокортизон) и в большинстве случаев минералокортикоидами (флудрокортизон) в соответствии с федеральными рекомендациями.

Во время проведения оперативного вмешательства (даже при односторонней ТАЭ) пациентам с БАНБ и отсутствием ПНН может потребоваться болюсное введение суспензии гидрокортизона при снижении АД, это также требует контроля в динамике электролитов, уровня глюкозы и АД с решением вопроса о дальнейшей тактике ведения.

Гормональная активность образований надпочечников может проявляться гиперкатехоламинемией, эндогенным гиперкортицизмом, первичным гиперальдостеронизмом. Отсутствие клинических симптомов гормональной активности образований надпочечников является довольно распространенной «ловушкой» [22].

В целях исключения гиперкортицизма рекомендовано определение кортизола в утренние часы на фоне подавляющего теста с 1 мг дексаметазона. Назначение супрафизиологической дозы глюкокортикоидов ведет к подавлению АКТГ и синтеза корти-

зола. При отсутствии физиологического подавления уровня кортизола в качестве подтверждающего теста рекомендовано определять уровень АКТГ в утренние часы.

Недооценка наличия гиперкортицизма (в том числе и субклинического) связана с высоким риском развития острой надпочечниковой недостаточности в послеоперационном периоде (после адреналэктомии) [23, 24].

По данным литературы, описан только 1 клинический случай эндогенного гиперкортицизма у ребенка 3 месяцев с БАНБ, обусловленного АКТГ-эктопией [25].

В качестве диагностики гиперкатехоламинемии рекомендовано исследование свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи, которое показало значительное преимущество по сравнению с другими тестами. Измерение катехоламинов мочи и их метаболитов (ванилилминдальной кислоты) скомпрометировало себя множеством ложноотрицательных результатов [22].

Определение соотношения между уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы (прямая концентрация ренина) для исключения первичного гиперальдостеронизма целесообразно только при наличии у ребенка с билатеральным поражением надпочечников артериальной гипертензии [22].

Одной из задач нашего исследования явилась оценка роли методов визуализации для подтверждения наличия образований в обоих надпочечниках. В нашем исследовании скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ подтвердила двустороннее поражение надпочечников только у 3 пациентов. Отсутствие накопления ^{123}I -МЙБГ в образованиях контрлатерального надпочечника может быть связано с малыми размерами опухоли (предел разрешающей способности аппарата); гепатомегалией с метастатическим поражением печени, а именно с тем, что интенсивное накопление в печени не позволяет достоверно определить наличие накопления в небольшом образовании, расположенном в области правого надпочечника; отсутствием дополнительного протокола ОФЭКТ/КТ у некоторых пациентов, что также снижает точность исследования. Отдельно стоит отметить случай, где имелось накопление радиофармпрепарата метастатическими очагами в печени, однако опухоли надпочечников (первичное образование) не накапливали его, несмотря на размеры образования, превышающие предел разрешающей способности аппарата. Все вышеперечисленное подтверждает данные литературы об отсутствии накопления ^{123}I -МЙБГ в первичном очаге приблизительно у 10% пациентов и/или о возможном наличии у 1 больного как МЙБГ-позитивных, так и МЙБГ-не-

гитивных очагов [26, 27]. Учитывая тот факт, что развитие опухолей надпочечников при БАНБ происходит независимо друг от друга, то можно предположить, что одна из опухолей надпочечников также может быть МЙБГ-негативной.

С учетом чувствительности МЙБГ-сцинтиграфии, не позволяющей определить накопление в опухоли небольших размеров, следует прибегать к комплексной оценке результатов инструментального исследования при БАНБ. В обнаружении МЙБГ-негативной опухоли могут помочь методы визуализации (КТ, МРТ), где оцениваются анатомические/структурные характеристики образования. При одновременном поражении обоих надпочечников опухолевым образованием, идентичным по рентгенологическим характеристикам НБ, устанавливался диагноз – БАНБ. Также не всегда удается определить органную принадлежность опухоли (паравертебральный ганглий/надпочечник).

Результаты нашего исследования подтверждают, что методы структурной визуализации (КТ/МРТ) играют главную роль в определении первичного очага, особенно при БАНБ, в то время как сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ позволяет подтвердить нейрогенную принадлежность образования и оценить распространенность процесса. Учитывая редкость патологии, для референса визуализации и более точной верификации диагноза следует прибегать к ее пересмотру в условиях референс-центра опытным рентгенологом, что также поможет избежать ошибок при стадировании пациентов и выборе тактики терапии. Протокол проведения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ должен предусматривать возможность выполнения исследования с получением планарных изображений в сочетании с выполнением ОФЭКТ/КТ.

Таким образом, диагноз устанавливался исходя из клинических, лабораторно-инструментальных признаков, в большинстве случаев подтверждался гистологически. Необходимость гистологической верификации диагноза при очевидной картине заболевания и наличия материала для цитогенетического исследования (пораженный атипичными клетками костный мозг) не является обязательным. Более того, у большинства пациентов на момент постановки диагноза состояние оценивается как тяжелое, что затрудняет проведение оперативного этапа. Учитывая манифестацию заболевания чаще до возраста 1 года и определенные принципы проведения ПХТ у таких пациентов, лечение может быть начато без цитогенетического исследования при наличии тяжелых ЖУС. В дальнейшем цитогенетическое исследование может быть проведено на материале, полученном после начала терапии, с последующим окончательным определением группы риска. Материал для гистологического и цитогенетического исследования

может быть получен из образований надпочечников или метастатических очагов (например, возможно и в ряде случаев даже предпочтительнее выполнить биопсию печени при ее значительном увеличении за счет метастатического поражения).

В нашей когорте пациентов частота выявления амплификации гена *MYCN* была относительно невысокой (11%), однако достоверно судить о частоте неблагоприятных цитогенетических аномалий при БАНБ невозможно, учитывая небольшую когорту пациентов. Интересно, что во всех случаях амплификация *MYCN* сочеталась с нарушениями хромосомы 1p. В литературе из-за редкости патологии роль цитогенетических факторов при БАНБ подробно не освещается, однако отмечается меньшая частота неблагоприятных цитогенетических событий [5, 8]. Интересным представляется анализ внутриопухолевой молекулярно-генетической гетерогенности. Однако парные образцы 2 опухолей были подвергнуты цитогенетическому исследованию только у 1 пациента из нашей когорты, различий в анализируемых маркерах выявлено не было.

Стадирование пациентов с БАНБ проводится в соответствии с критериями INSS, где рекомендуется определять стадию отдельно для каждого надпочечника [11].

Стратификация пациентов по группам риска осуществляется в соответствии с критериями протокола, в данном случае модифицированного протокола NB-2004 [12].

Тактика ведения пациентов с БАНБ определяется соответствующей группой риска, наличием ЖУС, а также билатеральным поражением надпочечников. На диагностическом этапе при возможности выполняется биопсия наиболее доступного метастатического очага и/или биопсия опухоли (желательно с 2 сторон, учитывая возможную различную биологию опухоли), при возможности выполняется односторонняя ТАЭ. В зависимости от наличия ЖУС и/или группы риска определяются тактика ПХТ, показания к ЛТ.

В связи с неизбежным развитием надпочечниковой недостаточности при двустороннем радикальном удалении опухоли хирургическое лечение таких пациентов требует индивидуального подхода. В сообщении французской группы ученых докладывается о 2 из 4 пациентов, развивших надпочечниковую недостаточность вследствие двусторонней адреналэктомии [28]. Зная способность к спонтанной регрессии опухоли у пациентов с 4S стадией [15], не рекомендуется прибегать к двусторонней адреналэктомии для достижения ПО [5]. Также первичного двустороннего хирургического удаления опухоли следует избегать у пациентов с НБ без амплификации *MYCN*, так как в этих случаях характерна низкая вероятность локального рецидива,

коррелирующая с их благоприятным течением [29]. Более того, в случае диссеминированного заболевания радикальное хирургическое удаление опухоли, особенно у пациентов без амплификации гена *MYCN*, не является решающим прогностическим фактором для повышения выживаемости при НБ [30].

В нашей когорте было 3 пациента с наличием амплификации *MYCN* в опухоли. Однако билатеральная ТАЭ не была выполнена ни одному из них, несмотря на наличие амплификации *MYCN*.

Таким образом, к двусторонней ТАЭ ввиду большой вероятности развития ятрогенной необратимой надпочечниковой недостаточности прибегают редко. Как правило, опухоль хорошо отвечает на ПХТ и не требует радикального удаления, учитывая благоприятное течение при БАНБ. В некоторых случаях билатерального поражения надпочечников встречается регресс опухолевой массы без химиотерапевтического лечения.

В нашей когорте пациентов на диагностическом этапе выполнялась как биопсия опухоли/метастаза, так и односторонняя ТАЭ. Односторонняя ТАЭ в большей степени выполнялась пациентам с локальной стадией заболевания и детям с 4S стадией без ЖУС, относящимся в группу наблюдения. У пациентов с 4S стадией с ЖУС предпочтение отдавалось биопсии образования/метастатического очага с учетом наличия тяжелой сопутствующей симптоматики. На втором этапе односторонняя ТАЭ выполнялась с наиболее пораженной и наименее травматичной стороны при сохранении показаний. Одному пациенту выполнены односторонняя ТАЭ и резекция опухоли с контрлатеральной стороны с сохранением надпочечника, учитывая сохранение больших размеров опухоли после проведения ПХТ. В данном случае развитие надпочечниковой недостаточности не наблюдалось. К двусторонней операции также пришлось прибегнуть в другом случае в связи с локальной поздней прогрессией заболевания.

В нашей когорте частота прогрессии заболевания составила лишь 14%. Причем локальная прогрессия заболевания наблюдалась у всех пациентов на неоперированной стороне. У 2 пациентов также были обнаружены отдаленные метастазы в момент констатации прогрессии. Прогрессия заболевания была отмечена в группах пациентов с локальной и 4S стадией. Проведение специфической терапии при прогрессии заболевания приводило к положительному ответу во всех случаях.

В ходе наблюдения выявлено, что опухоли надпочечников у детей раннего возраста склонны к регрессу, в том числе без химиотерапии [29]. Эта известная особенность течения заболевания при НБ влияла на тактику ведения пациентов. В нашей

когорте больных ТАЭ выполнялась не во всех случаях, несмотря на это, на фоне терапии/наблюдения положительный ответ достигнут в 22/27 (81,5%) случаях. Проведение химиотерапии приводило к полному регрессу (21/56, 37,5%), уменьшению (3/56, 5%) оставшегося образования надпочечника. Без проведения ПХТ также наблюдалась регрессия образования в 7/56 (12,5%) случаях.

Таким образом, исходя из данных нашего наблюдения, прогноз для пациентов с БАНБ, как с локальной формой заболевания, 4S стадией, так и с 4-й стадией является благоприятным. Пятилетняя ОВ составила 100%. По нашему мнению, на благоприятный исход заболевания влияет множество факторов: возраст на момент заболевания до 1 года, превалирование пациентов с более прогностически благоприятной 4S стадией, относительная редкость обнаружения цитогенетически неблагоприятных маркеров. Несмотря на это, не исключается, что биология БАНБ позволяет отнести ее к благоприятным формам НБ. Однако для более точной характеристики БАНБ необходим сбор информации с формированием большей когорты пациентов, проведение пангеномных молекулярно-генетических тестов для изучения биологической гетерогенности данной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БАНБ встречается крайне редко и составляет особую форму НБ. Особенности БАНБ включают ряд факторов: более ранний дебют заболевания, низкую частоту встречаемости неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, превалирование пациентов с 4S стадией.

Учитывая объем поражения, стадирование БАНБ имеет свои особенности, так как стадия определяется отдельно для опухоли каждого надпочечника. Соответственно тактика специфической терапии для пациента подбирается по наибольшей стадии заболевания в соответствии с применяемым протоколом лечения.

Следует обращать внимание на высокий риск развития надпочечниковой недостаточности: ввиду массивного поражения надпочечников, а также вследствие хирургического этапа лечения. Таким образом, должны контролироваться эндокринологические синдромы, а также выбор хирургической тактики должен осуществляться исходя из индивидуальных особенностей опухоли обоих надпочечников.

При правильном подборе тактики терапии прогноз для пациентов с БАНБ оказывается благоприятным, позволяя при этом исключить билатеральную ТАЭ у большинства больных. Учитывая возраст развития заболевания, метастатическое поражение определенных областей, а также благоприятный прогноз,

биология опухоли, возможно, сопоставима с пациентами с 4S стадией.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

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

Ilyina E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9177-5252>

Shcherbakov A.P. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

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

Roshchin V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9375-7517>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Yadgarov M.Ya. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3792-1682>

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

Литература

- Park J.R., Bagatell R., London W.B., Maris J.M., Cohn S.L., Mattay K.K., Hogarty M.; COG Neuroblastoma Committee. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (6): 985–93. DOI: 10.1002/pbc.24433
- Evans A. Neuroblastoma: A historical perspective 1864–1998. In: Brodeur G.M., Sawada T., Tsuchida Y., Voûte P.A., eds. *Neuroblastoma*. Elsevier Science; Amsterdam; 2000. Pp. 1–7
- Heck J.E., Ritz B., Hung R.J., Hashibe M., Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2009; 23 (2): 125–43. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2008.00983.x
- Vo K.T., Matthay K.K., Neuhaus J., London W.B., Hero B., Ambros P.F., et al. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol* 2014; 32 (28): 3169–76. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.1621
- Pagès P.M., Dufour C., Fasola S., Michon J., Boutard P., Gentet J.C., Hartmann O. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (2): 196–202. DOI: 10.1002/pbc.21765
- Johnston D.L., Sweeney B., Halton J.M. Bilateral adrenal neuroblastoma: stage V disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (9): 652–5. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318142b788
- Lo Cunsolo C., Casciano I., Gambini C., De Bernardi B., Tonini G.P., Romani M. Molecular alterations in a case of bilateral adrenal neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (4): 491–3. DOI: 10.1002/mpo.1115
- Dinh T., Truong B., Matthay K.K., DuBois S.G. Comparison of Clinical Features and Outcomes in Patients with Bilateral Versus Unilateral Adrenal Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39 (2): 108–13. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000692
- Kramer S.A., Bradford W.D., Anderson E.E. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Cancer* 1980; 45 (8): 2208–2212. DOI: 10.1002/1097-0142(19800415)45:8<2208::aid-cn-cr2820450833>3.0.co;2-a
- Shaw A., Sabio H. Bilateral adrenal neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; 6: 41–3.
- 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
- NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Berthold F. (principal investigator) [Электронный ресурс]. URL: http://www.kinderkrebsinfo.de/dlja_specialistov/protokoly_gpoh/pohkinderkrebsinfo-therapiestudie_n/nb2004/index_rus.html (Дата обращения 27.01.2020).
- Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 282 (53): 457–81. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452
- Ninane J. Prognostic factors in neuroblastoma: a new one. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9 (1): 5–7. DOI: 10.3109/08880019209006388
- Nickerson H.J., Matthay K.K., Seeger R.C., Brodeur G.M., Shimada H., Perez C., et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (3): 477–86. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.3.477
- Trochet D., Bourdeaut F., Janoueix-Lerosey I., Deville A., de Pontual L., Schleiermacher G., et al. Germline mutations of the paired-like homeobox 2B (PHOX2B) gene in neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 2004; 74 (4): 761–4. DOI: 10.1086/383253
- Mosse Y.P., Laudenslager M., Longo L., Cole K.A., Wood A., Attiyeh E.F., et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 2008; 455 (7215): 930–5. DOI: 10.1038/nature07261
- Perri P., Bachetti T., Longo L., Matera I., Seri M., Tonini G.P., Ceccherini I. PHOX2B mutations and genetic predisposition to neuroblastoma. *Oncogene* 2005; 24 (18): 3050–3. DOI: 10.1038/sj.onc.1208532
- Bourdeaut F., Ferrand S., Brugières L., Hilbert M., Ribeiro A., Lacroix L., et al.; Comité Neuroblastome of the Société Française de Cancérologie. ALK germline mutations in patients with neuroblastoma: a rare and weakly penetrant syndrome. *Eur J Hum Genet* 2012; 20 (3): 291–7. DOI: 10.1038/ejhg.2011.195
- Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A., et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2016; 175 (2): G1–34. DOI: 10.1530/eje-16-0467
- Husebye E.S., Allolio B., Arlt W., Badenhop K., Bensing S., Betterle C., et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 2014; 275 (2): 104–15. DOI: 10.1111/joim.12162
- Бельцевич Д.Г., Кузнецов Н.С., Солдатова Т.В., Ванушко В.Э. Инциденталомы надпочечников. *Эндокринная хирургия* 2009; 3 (1): 19–23. DOI: 10.14341/2306-3513-2009-1-19-23
- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Newell-Price J., Savage M.O., Stewart P.M., Montori V.M. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (5): 1526–40. DOI: 10.1210/jc.2008-0125
- Nieman L.K., Biller B.M., Findling J.W., Murad M.H., Newell-Price J., Savage M.O., Tabarin A.; Endocrine Society. Treatment of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (8): 2807–31. DOI: 10.1210/jc.2015-1818
- Jamila E., Mohamed O., Mohamed S., Mhamed H. Unusual Evolution of Bilateral Neuroblastoma. *J Cancer Oncol* 2018; 2 (3): 000128
- Heyman S., Evans A.E., D'Angio G.J. I-131 metaiodobenzylguanidine: diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16 (5): 337–40. DOI: 10.1002/mpo.2950160509
- Schmiegelow K., Siimes M.A., Ager-toft L., Berglund G., Storm-Mathisen I., Andreassen M., et al. Radioiodobenzylguanidine scintigraphy of neuroblastoma: conflicting results, when compared with standard investigations. *Med Pediatr Oncol* 1989; 17 (2): 126–30. DOI: 10.1002/mpo.2950170210
- Brouard J., Nivot S., Deschrevel G., Duhamel J.F. Neonatal Pepper's syndrome with bilateral adrenal tumor. *Arch Fr Pediatr* 1990; 47 (7): 543.
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.G., et al. 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
- Castel V., Tovar J.A., Costa E., Cuadros J., Ruiz A., Rollan V., et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37 (11): 1574–8. DOI: 10.1053/jpsu.2002.36187

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.09.2020
Принята к печати 10.11.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

Распространенность аномалий гена *FOXO1* в группе круглоклеточных рабдомиосарком с альвеолярной морфологией

А.С. Шарлай¹, Г.К. Ботиралиева², А.Е. Друй¹, В.Ю. Рощин¹, Д.М. Коновалов¹

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

²ООО «Ipsium Pathology», Республика Узбекистан, Ташкент

Контактная информация:

Коновалов Дмитрий Михайлович,
канд. мед. наук, заведующий
патологоанатомическим отделением
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Рабдомиосаркомы (РМС) – группа злокачественных опухолей мягких тканей, как считалось, преимущественно детского возраста. Альвеолярная РМС (аРМС) является вторым по частоте встречаемости вариантом РМС. В подавляющем большинстве случаев при аРМС обнаруживается транслокация гена *FOXO1*. Такие опухоли агрессивны, рано метастазируют и ассоциированы с худшим прогнозом для пациента. Однако часть случаев аРМС относятся к РМС без классических хромосомных перестроек. Данные опухоли также имеют альвеолярную морфологию, но в неопластических клетках отсутствует транслокация гена *FOXO1*. Эти неперестроенные круглоклеточные РМС клинически ведут себя иначе и имеют более благоприятный прогноз. Цель работы: провести оценку частоты встречаемости перестроек гена *FOXO1* в группе круглоклеточных РМС с альвеолярной морфологией. Исследуемую группу составили 250 образцов опухолевой ткани пациентов с РМС. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Цитогенетическое исследование проводилось методом флуоресцентной гибридизации *in situ* с локус-специфичным зондом *FOXO1* (13q14). Выявление химерных транскриптов *PAX3-FOXO1* (COSF247) и *PAX7-FOXO1* (COSF287) проводилось с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. В исследуемой группе 1 (аРМС) перестройка *PAX3/7-FOXO1* была выявлена в 44% случаев, в 32% была обнаружена сочетанная перестройка с амплификацией 3' конца гена *FOXO1*. В 1 случае выявлена амплификация 3' конца гена *FOXO1* без перестройки, данный образец был отправлен на дополнительное исследование методом ПЦР, в результате которого был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. В 22% случаев не было выявлено никаких изменений. В группе 2 (эмбриональные РМС) в 100% случаев не было выявлено перестройки гена *FOXO1*. Группа круглоклеточных РМС с генетической точки зрения является неоднородной и представлена 3 вариантами генетических событий, определяющих прогноз течения болезни. В то же время в группе РМС с неальвеолярной морфологией аномалии гена *FOXO1* не встречаются.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, альвеолярная морфология, *FOXO1*, *PAX3*, *PAX7*.

Шарлай А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 82–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

Prevalence of *FOXO1* gene abnormalities in a group of round-cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology

A.S. Sharlai¹, G.K. Botiraliyeva², A.E. Druiy¹, V.Yu. Roshchin¹, D.M. Kononov¹

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

²Ipsium Pathology LLC, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Rhabdomyosarcomas (RMS) are group of soft tissue malignant tumours predominantly childhood. Alveolar rhabdomyosarcoma (aRMS) is the second most common variant of RMS. The majority of aRMSs display a translocations of *FOXO1* gene. Such tumours are aggressive, metastasize early and are associated with a worse prognosis for the patient. However, some aRMS cases are rhabdomyosarcomas without classic chromosomal rearrangements. These tumors also have alveolar morphology, but neoplastic cells lack the *FOXO1* gene translocation. Such fusion-negative round-cell RMSs behave clinically differently and have a better prognosis. The aim of the present study was to assess the prevalence of *FOXO1* gene rearrangements in the group of round cell rhabdomyosarcomas with alveolar morphology. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The study group consisted of 250 formalin-fixed paraffin-embedded samples from patients with RMS. The cytogenetic study was performed by fluorescence *in situ* hybridization with a locus-specific identifier (LSI) for *FOXO1* (13q14). The *PAX3-FOXO1* (COSF247) and *PAX7-FOXO1* (COSF287) fusion transcripts was detected by RT-PCR. In the study group 1 (aRMS), the rearrangement of *PAX3/7-FOXO1* was detected in 44% of cases, in 32% of cases was detected a combined rearrangement with amplification of the 3' *FOXO1*. In one case, the amplification of the 3' end of the *FOXO1* gene was detected without rearrangement; this sample was sent for additional PCR study, as a result of which the chimeric *PAX3-FOXO1* transcript was detected. In 22% cases cytogenetic abnormalities were not found, has not been identified. In group 2 (embryonal RMS) we did not detect translocation. The group of round-cell PMCs is heterogeneous and is represented by three variants of genetic events that determine the disease prognosis. At the same time, *FOXO1* gene abnormalities are not found in the RMS group with non-alveolar morphology.

Key words: rhabdomyosarcoma, alveolar morphology, *FOXO1*, *PAX3*, *PAX7*

Sharlai A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 82–87.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-82-87

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 30.09.2020
Accepted 10.11.2020

Correspondence:

Dmitry M. Kononov,
MD, PhD, head of the Pathology Anatomy
Department, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Рабдомиосаркомы (РМС) – группа злокачественных опухолей мягких тканей, как считалось, преимущественно детского возраста. Примерно 50% всех случаев РМС приходится на первую декаду жизни, пик возникновения – на 4 года [1–7]. Большинство случаев РМС являются спорадическими и возникают *de novo*, но некоторые ассоциированы с такими генетическими заболеваниями, как синдром Ли–Фраумени, синдром Беквита–Видемана, нейрофиброматоз 1-го типа [8–11]. Существуют сообщения о развитии РМС у взрослых и пожилых людей не только за счет плеоморфных форм [12–14].

Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (2019), группа РМС включает в себя эмбриональный (эРМС), альвеолярный (аРМС), плеоморфный и втетеноточный/склерозирующий варианты [15]. Наиболее распространенными являются эРМС и аРМС, которые отличаются морфологией, генетикой, локализацией, клиническим течением и прогнозом [16].

эРМС составляет примерно 70% всех случаев РМС. Пик возникновения приходится на возрастной диапазон от 0 до 4 лет. Наиболее часто эРМС поражает уrogenитальный тракт, область головы и шеи (особенно орбиту) [1, 2, 16, 17]. В настоящий момент нет описанных геномных аномалий, строго ассоциированных с эРМС, поскольку в отличие от аРМС она имеет множественные аномалии генома на цитогенетическом и молекулярном уровнях [18]. В основном эРМС характеризуется комплексными генетическими изменениями, включающими в себя аномалии числа копий и потерю гетерозиготности крупных хромосомных регионов, а также нуклеотидные замены в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста [19–21].

На долю аРМС приходится около 30% всех РМС. Самая частая локализация – глубокие мягкие ткани верхних и нижних конечностей [22]. аРМС более агрессивна, рано метастазирует и ассоциирована с худшим прогнозом по сравнению с эРМС [16]. Примерно в 70–95% случаев при аРМС обнаруживается 1 из 2 возможных сбалансированных транслокаций, которые являются цитогенетическими маркерами данной опухоли. В результате перестроек $t(2;13)(q35;q14)$ и $t(1;13)(p36;q14)$ происходит слияние 5' конца гена *PAX3* (хромосома 2) или *PAX7* (хромосома 1) и 3' конца гена *FOXO1* (хромосома 13) [22, 23]. Продукты химерных генов – онкопротеины *PAX3-FOXO* и *PAX7-FOXO1* являются онкогенными транскрипторными факторами [24]. Остальные аРМС, в которых отсутствует перестройка *PAX3/7-FOXO1*, демонстрируют клиническое поведение и генетические изменения, сходные с эРМС. Это подразумевает, что статус химерного гена *PAX3/7-FOXO1* независимо от гистологии является критическим фактором для стратификации пациентов на группы риска [25].

Оставшиеся 5–30% случаев аРМС относятся к РМС без классических хромосомных перестроек. Это опухоли, имеющие альвеолярную морфологию, в клетках которых не обнаружена транслокация гена *FOXO1*. Данный вариант аРМС представляет особый интерес, поскольку опухоли из этой подгруппы демонстрируют клиническое поведение и генетические изменения, сходные с эРМС. В связи с чем возникает вопрос о происхождении, клиническом течении и адекватном лечении пациентов с круглоклеточными РМС без классических хромосомных перестроек.

Цель настоящей работы: провести оценку частоты встречаемости перестроек гена *FOXO1* в группе круглоклеточных аРМС. Кроме того, учитывая феномен аРМС и РМС без классических перестроек, целью ставилось оценить наличие химерных генов с вовлечением *FOXO1* в РМС с некруглоклеточной морфологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Проведен ретроспективный анализ данных пациентов, у которых за период с 2013 по 2019 г. был верифицирован диагноз РМС.

На основании данных сопроводительных документов и результатов исследования микроскопических препаратов из архива отделения были отобраны 250 парафиновых блоков пациентов с РМС. Вместе с парафиновыми блоками для каждого случая был произведен подбор гистологических стекол, окрашенных гематоксилином и эозином. Отбор архивного материала производился в соответствии с требованиями этического комитета учреждения и с информированного добровольного согласия на исследование пациентов или их представителей. В каждом отдельном случае несколькими специалистами был произведен пересмотр гистологических препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, в результате чего для данной работы из всего объема материала были отобраны образцы аРМС и эРМС.

Всего в исследование было включено 183 образца опухолевой ткани. Подготовку к микродиссекции опухолевого материала из парафиновых блоков проводили под контролем среза, окрашенного гематоксилином и эозином.

Из полученного объема материала были собраны мультиблоки (tissue microarray) для проведения последующих исследований. Случаи в блоках картированы с использованием заведомо чужеродных контролей.

Техническую часть исследования осуществляли с помощью EverBio AutoTiss 10C (EverBio Technology Inc., Тайвань) – автоматизированной системы для создания тканевых матриц (ТМА) на блоках-реципиентах. Диаметр используемого панча (core) 2 мм. На полученных серийных срезах ТМА проводилось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) с локус-специфичным зондом Vysis LSI FOXO1 (13q14) Dual Color, Break Apart Rearrangement Probe (Abbott, США) согласно инструкции производителя.

Анализ результатов FISH производился в соответствии с международной цитогенетической классификацией 2016 г. (ISCN 2016) [26]. В каждом случае анализировали не менее 200 интерфазных ядер с четкими сигналами.

Для части образцов проводилось выявление химерных транскриптов *PAX3-FOXO1* (COSF247) и *PAX7-FOXO1* (COSF287) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Таблица 1
Инициальные данные 183 случаев РМС

Table 1
The initial characteristics of 183 patients with rhabdomyosarcomas (RMS)

Показатель Parameter	эРМС (n = 118) eRMS (n = 118)	аРМС (n = 65) aRMS (n = 65)
Возраст, годы Age, years		
< 1	5	0
1–18	113	64
> 18	0	1
Пол Gender		
Мужской Male	70	31
Женский Female	48	34
Локализация Location		
Область головы и шеи Head and neck	52	22
Конечности Extremities	8	19
Туловище Torso	3	4
Область таза Pelvis	2	6
Урогенитальный тракт Urogenital tract	38	7
Брюшная полость Abdominal cavity	11	–
Локализация неизвестна Unknown location	4	7

Notes. Here and in table 2: eRMS – embryonal rhabdomyosarcoma; aRMS – alveolar rhabdomyosarcoma.

Таблица 2
Результаты исследования статуса гена *FOXO1* (FISH)

Table 2
The *FOXO1* gene status evaluated by FISH

Группа Group	Транслокация Translocation	Изолированная амплификация Amplification	Транслокация + амплификация Translocation + amplification	Норма Normal results
аРМС aRMS	18/41	0/41	13/41	9/41
эРМС eRMS	–	–	–	80/80

Для этого 300 нг РНК, выделенной из срезов парафинового блока, содержащего ткань опухоли, подвергались реакции обратной транскрипции с использованием MMLV-ревертазы (Синтол, Россия). Полученная комплементарная ДНК вносилась в ПЦР, проводимую при следующих условиях: инициальная денатурация – 95°C – 15 мин; 45 циклов 95°C – 15 с, 66°C – 30 с, 72°C – 45 с; финальная элонгация – 72°C – 1 мин. Конечные концентрации компонентов ПЦР в реакционной смеси составили – 3,5 mM MgCl₂; 0,2 mM каждого дезоксинуклеотидтрифосфата; 0,08 ME/mL TaqF ДНК-полимеразы; 0,18 mM олигонуклеотидных праймеров; 0,12 mM флуоресцентного зонда. Нуклеотидные последовательности праймеров: *PAX3* (транскрипт NM_181459.4, экзон 7): TCCAACCCCATGAACCCC, *PAX7* (транскрипт NM_002584.3, экзон 7): CAACCACATGAACCCGGTC, *FOXO1* (транскрипт NM_002015.4, экзон 2): GCCATTTGGAAACTGTGATCC; флуоресцентного зонда – *FOXO1* (транскрипт NM_002015.4, экзон 2): R6G-ATGCTCAATCCAGAGGGTGGCAAGAG-BHQ1. Для контроля выделения РНК и эффективности обратной транскрипции проводилось выявление экспрессии референсного гена *ABL* с помощью ПЦР в режиме реального времени. Образцы с величиной порогового цикла гена *ABL* более 30,0 исключались из анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из всего объема материала были сформированы 2 группы исследования. В первую группу исследования вошли 118 пациентов с эРМС в возрасте от 1,5 месяца и до 18 лет (медиана 4,7 года). Половое соотношение мальчики:девочки составило 1,5:1. Вторую группу исследования составили 65 пациентов с аРМС в возрасте от 1 года до 44 лет (медиана возраста 2,6 года). Половое соотношение мальчики:девочки было 0,9:1 (таблица 1).

Цитогенетическое исследование методом FISH было проведено в 41 из 65 случаев аРМС и в 80 из 118 случаев эРМС. Потери исследуемого материала связаны с особенностями проведения преаналитического этапа ТМА-метода и составили менее 10%. Результаты представлены в таблице 2.

В группе аРМС перестройка *PAX3/7-FOXO1* была выявлена в 18 (44%) образцах, помимо этого, в 13 (32%) образцах была обнаружена сочетанная

перестройка с амплификацией 3' конца гена *FOXO1* (рисунк 1). В 1 случае выявлена амплификация 3' конца гена *FOXO1* без перестройки, данный образец был отправлен на дополнительное исследование методом ПЦР, в результате которого был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. В 9 (22%) образцах не было выявлено никаких изменений.

В группе эРМС в 73 (91%) образцах не было выявлено перестройки гена *FOXO1*, при этом в 7 (9%) случаях качество материала не позволило четко и однозначно интерпретировать результаты исследования. Поскольку идентифицировать отдельные клетки с четкими сигналами не представлялось возможным, было принято решение исследовать статус гена *FOXO1* с применением метода ПЦР. В результате дополнительного исследования 7 образцов транскрипты химерных генов *PAX3/7-FOXO1* не были обнаружены, следовательно, предположение о наличии перестройки *FOXO1* не подтвердилось.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Активное развитие молекулярно-генетических исследований позволило пролить свет на основополагающие механизмы онкогенеза. Изученные и описанные генетические изменения ко всему прочему повлияли на скорость и точность диагностики, поскольку морфологической и иммуногистохимической характеристики опухолевой ткани не всегда достаточно для постановки диагноза [27].

Статус гена *FOXO1* является первым генетическим маркером РМС, который стал использоваться повсеместно и вошел в рутинную практику. До определенного времени считалось, что во всех случаях аРМС обнаруживается искомая перестройка [16]. Однако дальнейшие исследования в области молекулярных механизмов развития РМС показали, что примерно в одной трети случаев химерный ген не обнаружи-

вается [25, 28]. Результаты нашего исследования полностью согласуются с литературными данными: перестройка гена *FOXO1* обнаружена в 78% случаев аРМС (описанные данные находятся в диапазоне от 70 до 95%), а 22% случаев аРМС без транслокации являются неперестроенными круглоклеточными РМС [15]. Сочетание альвеолярного гистологического паттерна с химерным геном *PAX3/7-FOXO1* прогнозирует у пациента тяжелое течение болезни с достаточно неблагоприятным прогнозом и высоким риском метастазирования [29]. Наряду с основополагающим событием туморогенеза – транслокацией гена *FOXO1* – мы выявили и другое генетическое событие, которое способно влиять на биологию опухолевых клеток. Примерно в одной трети случаев (34%) аРМС с классическими перестройками обнаружена амплификация 3' конца гена *FOXO1*. Данная aberrация встречается относительно часто, причем с вероятностью 93% она обнаруживается в сочетании с *t(1;13)(p36,q14)*, приводящей к образованию химерного гена *PAX7-FOXO1* [30, 31]. Амплификация химерного онкогена является важным предиктором общей выживаемости пациентов с аРМС. Так, 5-летняя общая выживаемость пациентов с данной aberrацией в 2 раза выше, чем у больных без нее (80% и 40% соответственно) [29]. Стоит отметить, что у пациентов с амплификацией *PAX3/7-FOXO1* ниже уровень инвазии опухоли в прилежащие ткани и лимфатические узлы [29]. Любопытно, что в 1 образце РМС изначально методом FISH была обнаружена изолированная амплификация 3' конца (рисунк 2), что было подвергнуто сомнению в связи с отсутствием подобных сообщений в открытом доступе. С помощью дополнительного и более точного метода диагностики в данном случае был обнаружен химерный транскрипт *PAX3-FOXO1*. Таким образом, амплификация химерного гена может быть использована не только в качестве маркера благоприятного прогноза аРМС

Рисунок 1

Результаты FISH с зондом LSI FOXO1 (13q14) Dual Color: А – распределение сигналов в норме (транслокация отсутствует); Б – распределение сигналов при транслокации (2G:2R); В – распределение сигналов при сочетанной транслокации и ампликации (nG:2R). R – красные сигналы 5' *FOXO1*; G – зеленые сигналы 3' *FOXO1*

Figure 1

Results of FISH analysis with LSI FOXO1 (13q14) Dual Color probe: A – normal fusion signals (yellow); B – translocation signals (two red and two green split signals, 2R:2G); B – translocation signals with amplification (more green than red signals, nG:2R)

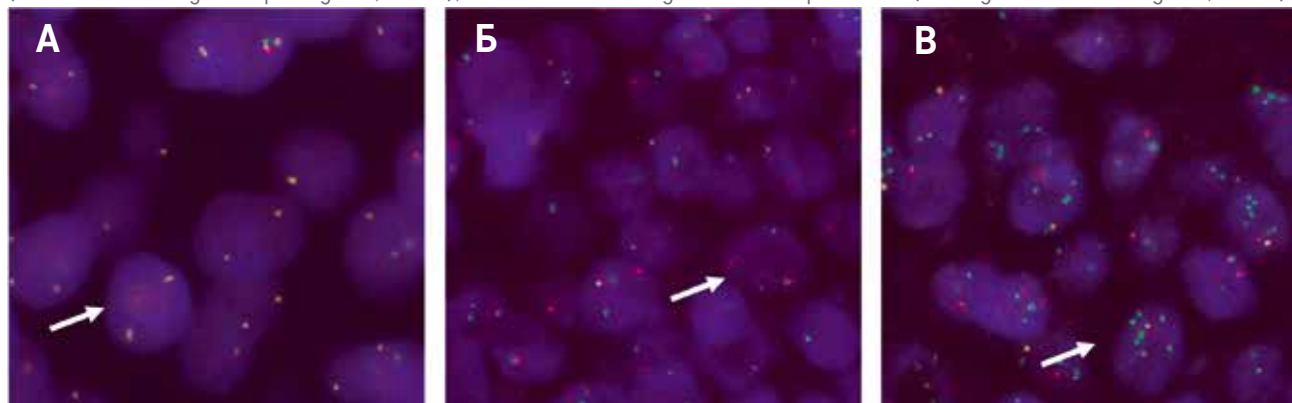
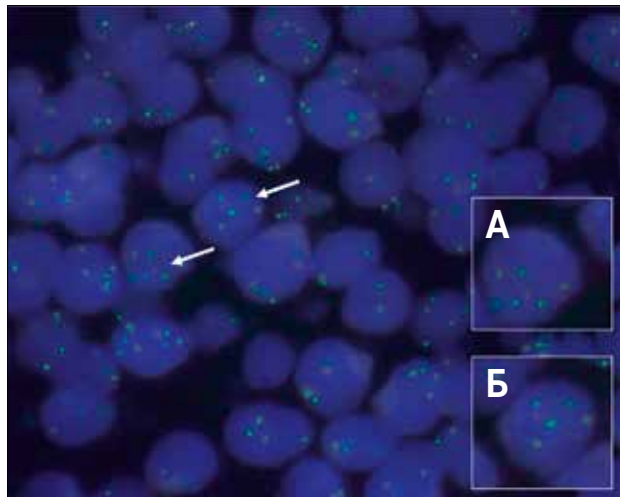


Рисунок 2

Случай аРМС с амплификацией 3' *FOXO1*. FISH с зондом Vysis LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$. В части клеток (А и Б) помимо 2 нормальных (желтых) сигналов были идентифицированы дополнительные (зеленые) сигналы от конца 3' исследуемого гена

Figure 2

aRMS with amplification 3' *FOXO1*. FISH analysis with LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color probe, $\times 63$. Some cells (A and B) show more green split signals for than red split signals. Green signals for centromeric region of *FOXO1* (3' *FOXO1*), red signals for telomeric region of gene



с классическими хромосомными перестройками, а также как косвенный признак наличия транслокации. Последнее утверждение, бесспорно, требует более масштабных и тщательных исследований.

Наиболее узнаваемая по круглоклеточному гистологическому паттерну аРМС на генетическом уровне является не такой уж и однородной. В нашем исследовании нам удалось обнаружить 3 цитогенетических варианта аРМС: без aberrаций гена *FOXO1*, с наличием перестройки гена *FOXO1* и сочетанием транслокации и с амплификацией 3' конца гена *FOXO1*. Каждый из описанных вариантов отличается особенностями течения болезни. аРМС с перестройкой гена характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом, сочетание амплификации и перестройки гена *FOXO1* ассоциировано с лучшей общей выживаемостью, а неперестроенные круглоклеточные РМС (рисунок 3) протекают достаточно благоприятно и не очень отличаются по клиническому поведению от эРМС. В связи с этим возникает вопрос об истинной гистогенетической принадлежности неперестроенных аРМС.

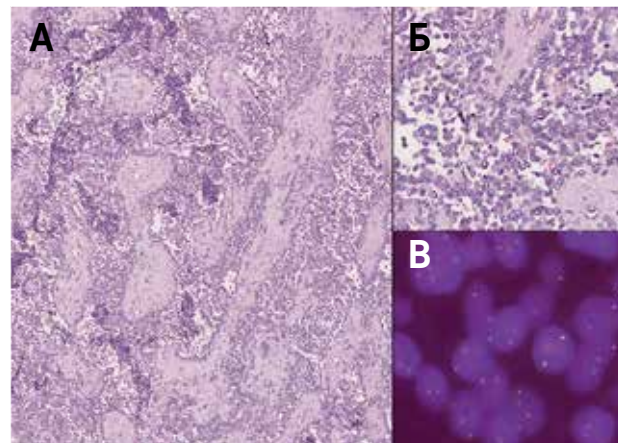
Все вышеописанное свидетельствует о возможной клинической значимости цитогенетических и молекулярно-генетических исследований в контексте аРМС.

Рисунок 3

Неперестроенная аРМС. Данная РМС демонстрирует абсолютно характерную альвеолярную морфологию при рутинном гистологическом исследовании, окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 10$; Б – $\times 20$. При этом FISH-исследование с использованием locus-специфичного зонда не подтверждает наличия перестройки *FOXO1* (Б; FISH, зонд LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$)

Figure 3

Fusion-negative aRMS. This RMS shows classical alveolar pattern, H&E staining: A – $\times 10$; B – $\times 20$. But FISH analysis (B – FISH, LSI *FOXO1* (13q14) Dual Color, $\times 63$) shows normal fusion signal (lack PAX3- or PAX7-*FOXO1* fusions)

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

В группе аРМС частота генетических аномалий с участием гена *FOXO1* встречается в 78%. Группа круглоклеточных РМС с генетической точки зрения является неоднородной и представлена 3 вариантами генетических событий, определяющих прогноз течения болезни. В то же время в группе РМС с неальвеолярной морфологией аномалии гена *FOXO1* не встречаются. Данные сведения важны на диагностическом этапе при лечении пациентов с круглоклеточными РМС.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики и лично Ольшанской Ю.В. за оказанную помощь в реализации цитогенетического исследования методом FISH.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sharlai A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>
 Botiraliyeva G.K. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6384-7645>
 Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>
 Roshchin V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9375-7517>
 Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

- Egas-Bejar D., Huh W.W. Rhabdomyosarcoma in adolescent and young adult patients: current perspectives. *Adolesc Health Med Ther* 2014; 5: 115–25. DOI: 10.2147/AHMT.S44582
- Kumar A., Singh M., Sharma M.C., Bakshi S., Sharma B.S. Pediatric sclerosing rhabdomyosarcomas: a review. *ISRN Oncol* 2014; 2014: 640195. DOI: 10.1155/2014/640195
- McDowell H.P. Update on childhood rhabdomyosarcoma. *Arch Dis Child* 2003; 88: 354–7. DOI: 10.1136/adc.88.4.354
- O'Neill J.P., Bilsky M.H., Kraus D. Head and neck sarcomas: epidemiology, pathology, and management. *Neurosurg Clin North Am* 2013; 24: 67–8. DOI: 10.1016/j.neu.2012.08.010
- Ray A., Huh W.W. Current state-of-the-art systemic therapy for pediatric soft tissue sarcomas. *Curr Oncol Rep* 2012; 14: 311–9. DOI: 10.1007/s11912-012-0243-y
- Yang L., Takimoto T., Fujimoto J. Prognostic model for predicting overall survival in children and adolescents with rhabdomyosarcoma. *BMC Cancer* 2014; 14: 654. DOI: 10.1186/1471-2407-14-654
- Kuda M., Kohashi K., Yamada Y., Maekawa A., Kinoshita Y., Nakatsura T., et al. FOXM1 expression in rhabdomyosarcoma: a novel prognostic factor and therapeutic target. *Tumour Biol* 2016; 37: 5213–23. DOI: 10.1007/s13277-015-4351-9
- Ji J., Eng C., Hemminki K. Familial risk for soft tissue tumors: a nation-wide epidemiological study from Sweden. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008; 134: 617–24. DOI: 10.1007/s00432-007-0327-5
- Jones A.E., Albano E.A., Lovell M.A., Hunger S.P. Metastatic alveolar rhabdomyosarcoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 55: 1213–6. DOI: 10.1002/pbc.22591
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Rhabdomyosarcoma in children: epidemiologic study and identification of a familial cancer syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1969; 43: 1365–73. DOI: 10.1093/jnci/43.6.1365
- Samuel D.P., Tsokos M., DeBaun M.R. Hemihypertrophy and a poorly differentiated embryonal rhabdomyosarcoma of the pelvis. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 38–43. DOI: 10.1002/(SICI)1096-911X(199901)32:1<38::AID-MPO8>3.0.CO;2-H
- Alaggio R., Zhang L., Sung Y.S., Huang S.C., Chen C.L., Bisogno G., et al. A molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent VGLL2-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 224–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000538
- Stock N., Chibon F., Binh M.B., Terrier P., Michels J.J., Valo I., et al. Adult-type rhabdomyosarcoma: analysis of 57 cases with clinicopathologic description, identification of 3 morphologic patterns and prognosis. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1850–9. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181be6209
- Agaram N.P., LaQuaglia M.P., Alaggio R., Zhang L., Fujisawa Y., Ladanyi M., et al. MYOD1-mutant spindle cell and sclerosing rhabdomyosarcoma: an aggressive subtype irrespective of age A reappraisal for molecular classification and risk stratification. *Mod Pathol* 2018; 32: 27–36. DOI: 10.1038/s41379-018-0120-9
- WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. (5th ed.). Lyon: IARC Press; 2019.
- Parham D.M., Barr F.G. Classification of rhabdomyosarcoma and its molecular basis. *Adv Anat Pathol* 2013; 20: 387–97. DOI: 10.1097/PAP.0b013e3182a92d0d
- Xia S.J., Pressey J.G., Barr F.G. Molecular pathogenesis of rhabdomyosarcoma. *Biol Ther* 2002; 1: 97–104. DOI: 10.4161/cbt.51
- Polito P., Cin P.D., Debiec-Rychter M., Hagemeyer A. Human solid tumors: Cytogenetic techniques. In: *Methods in Molecular Biology*, vol. 220: Cancer Cytogenetics: Methods and Protocols. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. Pp.135–150. DOI: 10.1385/1-59259-363-1:135
- Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., Suijkerbuijk R., Wenger G., Zhang J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33: 310–21. DOI: 10.1002/gcc.10026
- Goldstein M., Meller I., Issakov J., Orr-Urtreger A. Novel genes implicated in embryonal, alveolar, and pleomorphic rhabdomyosarcoma: a cytogenetic and molecular analysis of primary tumors. *Neoplasia* 2006; 8: 332–43. DOI: 10.1593/neo.05829
- Missiaglia E., Selve J., Hamdi M., Williamson D., Schaaf G., Fang C., et al. Genomic imbalances in rhabdomyosarcoma cell lines affect expression of genes frequently altered in primary tumors: an approach to identify candidate genes involved in tumor development. *Genes Chromosomes Cancer* 2009; 48: 455–67. DOI: 10.1002/gcc.20655
- Anderson J., Gordon T., McManus A., Mapp T., Gould S., Kelsey A., et al. Detection of the PAX3-FKHR fusion gene in paediatric rhabdomyosarcoma: A reproducible predictor of outcome? *Br J Cancer* 2001; 85: 831–5. DOI: 10.1054/bjoc.2001.2008
- Sorensen P.H., Lynch J.C., Qualman S.J., Tirabosco R., Lim J.F., Maurer H.M., et al. PAX3-FKHR and PAX7-FKHR gene fusions are prognostic indicators in alveolar rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group *J Clin Oncol* 2002; 20: 2672–9. DOI: 10.1200/JCO.2002.03.137
- Helman L.J., Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 685–94. DOI: 10.1038/nrc1168.
- Williamson D., Missiaglia E., de Reyniès A., Pierron G., Thuille B., Palenzuela G., et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (13): 2151–8. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.381
- ISCN 2016 An international system for human cytogenetic nomenclature. McGowan-Jordan J., Simons A., Schmid M. (eds). Karger S., Basel; 2016.
- Leiner J., Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch* 2020; 476: 97–108. DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9
- Ioannou M., Perivoliotis K., Zaharos N.-M., Tsanakas A., Tepetes K., Koukoulis G. Alveolar rhabdomyosarcoma with unusual cytogenetic findings: one more case and review of the literature. *Oxf Med Case Reports* 2019; 2019 (10): omz107. DOI: 10.1093/omcr/omz107
- Duan F., Smith L.M., Gustafson D.M., Zhang C., Dunlevy M.J., Gastier-Foster J.M., Barr F.G. Genomic and clinical analysis of fusion gene amplification in rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Genes Chromosomes Cancer* 2012; 51 (7): 662–74. DOI: 10.1002/gcc.21953
- Gordon A.T., Brinkschmidt C., Anderson J., Coleman N., Dockhorn-Dworniczak B., Pritchard-Jones K., Shipley J. A novel and consistent amplicon at 13q31 associated with alveolar rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2000; 28 (2): 220–6. DOI: 10.1016/S0165-4608(02)00631-3
- Bridge J.A., Liu J., Qualman S.J., Suijkerbuijk R., Wenger G., Zhang J., et al. Genomic gains and losses are similar in genetic and histologic subsets of rhabdomyosarcoma, whereas amplification predominates in embryonal with anaplasia and alveolar subtypes. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 33 (3): 310–21. DOI: 10.1002/gcc.10026

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 30.09.2020
Принята к печати 10.11.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

Экспрессия WT1 в рабдоидных опухолях почки: результаты иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований

А.М. Митрофанова, А.Е. Друй, А.С. Шарлай, Д.М. Коновалов

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

Контактная информация:
Коновалов Дмитрий Михайлович,
канд. мед. наук, заведующий
патологоанатомическим отделением
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dmk_nadff@mail.ru

Рабдоидная опухоль почки (РОП) на данный момент является одним из самых злокачественных и агрессивных новообразований данной локализации у детей. Иммуногистохимические исследования говорят о коэкспрессии мезенхимальных и эпителиальных маркеров при тотальном отсутствии экспрессии белка INI1. Цель работы: определить частоту экспрессии WT1 в РОП с использованием антител 3 разных клонов и исследовать состояние гена WT1. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследуемую группу составили 28 пациентов с РОП в период с 2006 по 2019 г. Иммуногистохимическое исследование проводилось с антителами к Vimentin, panCK, CK19, EMA, INI1, CD34 и WT1 (клоны: Polyclonal, WT49, 6F-H2). Дополнительно для выявления генетических aberrаций, имеющих значение в патогенезе РОП, на доступном материале ($n = 15$) были проведены исследования методами множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA) и высокопроизводительного секвенирования кастомизированной панели генов (NGS). Все опухоли имели типичную рабдоидную морфологию, коэкспрессировали эпителиальные и мезенхимальные маркеры, тотальная утрата ядерной экспрессии INI1 выявлена во всем исследованном опухолевом материале. Экспрессия WT1 (WT49 и Polyclonal) выявлена в 2 образцах из 28. Различные по протяженности делеции гена SMARCB1, кодирующего белок INI1, были выявлены в 5 из 15 случаев. Также для исследования нуклеотидных замен и небольших делеций и инсерций NGS было выполнено 7 пациентам: 5 с отсутствием делеций гена SMARCB1 по данным MLPA, 2 с выявленной ядерной экспрессией WT1. У всех проанализированных пациентов были выявлены патогенные или потенциально патогенные генетические варианты в генах, кодирующих компоненты функционального ядра комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF (в первую очередь в генах SMARCB1 и SMARCA4). Патогенных генетических вариантов в гене WT1 выявлено не было. В литературе описаны единичные случаи экспрессии WT1 в элементах РОП. Зачастую клеточные элементы рабдоидной опухоли после предоперационной химиотерапии расцениваются как элементы стромального компонента нефробластомы, вызревающие в рабдомиобласты. При наличии экспрессии WT1 данные опухоли расцениваются как нефробластомы. Данное исследование показало, что с молекулярно-генетической точки зрения РОП являются гетерогенными опухолями с aberrантным иммунофенотипом. Таким образом, наш опыт доказывает важность комплексного подхода к дифференциальной диагностике и необходимость рутинного использования антитела INI1 в панелях исследования опухолей почек у детей во избежание неверной трактовки морфологических данных.

Ключевые слова: рабдоидная опухоль почки, иммуногистохимическое исследование, INI1, WT1, SMARCB1, нефробластома, опухоль Вильмса

Митрофанова А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 88–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

Expression of WT1 in renal rhabdoid tumors: immunohistochemistry and molecular genetics

A.M. Mitrofanova, A.E. Druy, A.S. Sharlai, D.M. Kononov

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

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 30.09.2020

Accepted 10.11.2020

Renal rhabdoid tumor (RRT) is the most malignant and aggressive renal tumors in children. The results of immunohistochemistry show co-expression of epithelial and mesenchymal markers with total loss of INI1 expression in tumor cells. Aim. To determine the frequency of WT1 expression in RRT using three different clones and to investigate WT1 gene status. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 28 patients with RRT were included in our study from a period 2006–2019. Immunohistochemical staining included Vimentin, panCK, CK19, EMA, INI1, CD34, WT1 (clones: polyclonal, WT49, 6FH2). Additionally, in order to evaluate genetic events known to be significant in the RRT pathogenesis, molecular genetic testing by multiplex ligase-dependent probe amplification (NGS) and next-generation sequencing (NGS) of customized gene panel were conducted in 15 cases with available material. All tumors had classical rhabdoid morphology with co-expression of epithelial and mesenchymal markers and total loss of INI1 expression. Two tumors were WT1-positive (WT49 and Polyclonal). 5 out of 15 tumors harbored different in length SMARCB1 gene deletions. 7 cases studied by NGS for nucleotide substitutions and small indels included 5 patients lacking SMARCB1 deletions based on the MLPA data and 2 cases of RRT with WT1 protein nuclear expression. The literature describes isolated cases of WT1 expression in RRT elements. Often, the cellular elements of a rhabdoid tumor after preoperative chemotherapy are regarded as elements of the stromal component of nephroblastoma, maturing into rhabdomyoblasts. In the presence of WT1 expression, these tumors are considered as nephroblastomas. In this study we showed that RRTs are molecularly heterogeneous tumors with aberrant immunophenotype. Thus, our experience proves the importance of an integrated approach to differential diagnosis and the need for routine use of the INI1 antibody in panels for the study of kidney tumors in children to avoid misinterpretation of morphological data.

Key words: renal rhabdoid tumor, immunohistochemistry, INI1, WT1, SMARCB1, nephroblastoma, Wilms' tumor

Mitrofanova A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 88–93.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-88-93

Correspondence:

Dmitry M. Kononov,
MD, PhD, head of the Pathology Anatomy
Department, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samoy Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dmk_nadf@mail.ru

Рабдоидная опухоль почки (РОП) – крайне агрессивное и редкое новообразование раннего детского возраста, впервые описанное как «рабдомиосаркоматоидный вариант опухоли Вильмса» в 1978 г. [1]. Впоследствии выявленное отсутствие мышечной дифференцировки позволило J.E. Haas и соавт. в 1981 г. выделить опухоль как отдельную нозологическую единицу – РОП [2]. В отличие от нефробластомы РОП характеризуется резистентностью к химиотерапии и высоким риском местного рецидива и отдаленного метастазирования [3]. Доля РОП не превышает 2% среди всех опухолей почек у детей и диагностируется в возрасте до 5 лет [3]. Опухоли с рабдоидной морфологией у детей старше 5 лет отнесены к медуллярной карциноме почки [3, 4]. Общая выживаемость при РОП не превышает 20–25% [5]. Частота встречаемости в большинстве стран мира до сих пор остается неуточненной. По последним данным SIOP, с 1993 по 2005 г. 107 РОП выявлено в странах Европы [6]. В отечественной литературе данных о частоте встречаемости и количестве РОП в настоящее время нет. Гистологически РОП сформирована высокоанаплазированными элементами, классическими характеристиками которых являются крупное вакуолизированное ядро, круглое центрально расположенное крупное эозинофильное ядрышко и наличие PAS-позитивных интрацитоплазматических включений [3]. Тем не менее вариабельность гистологической картины в отдельных

РОП иногда вызывает затруднения в диагностике [3, 7]. Иммуногистохимический профиль рабдоидных элементов представлен коэкспрессией эпителиальных (panCK, EMA) и мезенхимальных (Vimentin) маркеров, а также вариабельной экспрессией нейрональных (NSE, Synaptophysin) и мышечных маркеров (SMA, Desmin) [8], что обусловлено в большинстве случаев неспецифическим связыванием антител в богатой белком цитоплазме. Обязательным признаком РОП является тотальная утрата экспрессии белка INI1 всеми клетками опухоли. Последнее обосновано протяженной делецией или нонсенс-мутацией в гене SMARCB1 (INI1), локализуемом на длинном плече 22-й хромосомы (локус 22q11.2) [9, 10]. В единичных случаях описана экспрессия клетками РОП WT1 [8], что вызывает ошибки в диагностике при отсутствии возможности проведения исследования с INI1 в совокупности с неклассической гистологической картиной (затруднения более вероятны в игольных биоптатах). В чрезвычайно редких случаях встречаются INI1-позитивные опухоли с рабдоидной морфологией, патогенез которых обусловлен инактивирующими вариантами (в первую очередь миссенс-мутациями) в гене SMARCA4.

В настоящей статье приведены данные гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования 28 рабдоидных опухолей почек у детей, диагностированных с 2006

по 2019 г. в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (из 397 опухолей почек в общем).

Цель настоящей работы: определить частоту экспрессии WT1 в РОП с использованием антител 3 разных клонов и исследовать состояние гена *WT1*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Было исследовано 28 РОП от детей в возрасте от 2 месяцев до 4 лет. Материал был доступен как после нефрэктомии, так и после игольных биопсий. Все дети, которым проведена нефрэктомия, получили переменное количество курсов предоперационной химиотерапии по протоколу SIOP 2001. Для исследования были доступны парафиновые блоки ($n = 15$) и фиксированный послеоперационный материал ($n = 13$). Ни одна из опухолей, исследованных до поступления в лабораторию по месту жительства, не была диагностирована как РОП. Во всех 15 случаях был выставлен диагноз нефробластомы. Из всего материала приготовлены срезы толщиной 1 мк, окрашены гематоксилином и эозином, PAS. На всех опухолях проведено иммуногистохимическое исследование с panCK (AE1/AE3), Vimentin, EMA, CK19, CD34, Ki67, WT1 (Spring, Monosan, Ventana). Из парафиновых блоков всего материала приготовлено 5 блоков TMA, с которых получены срезы в 1 мк и дополнительно проведено иммуногистохимическое исследование с WT1 (Spring, Monosan, Ventana). Исследование с WT1 проводилось с контролем в заведомо позитивной нефробластоме, срезы которой укладывались на стекло с исследуемыми образцами.

Для выявления генетических вариантов (делеций и нуклеотидных замен) 15 образцов ткани опухоли были подвергнуты молекулярно-генетическому исследованию. Для этого использовалось 5 срезов парафинового блока, примененного при морфологическом и иммуногистохимическом исследованиях. Во всех случаях образец ткани содержал более 70% опухолевых клеток. После предварительной депарафинизации образца нуклеиновые кислоты были выделены и очищены с помощью набора FFPE RNA/DNA Purification Plus Kit (Norgen, Канада), согласно инструкции производителя.

Для определения делеций кодирующей последовательности гена *SMARCB1* был применен метод множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA). Дизайн олигонуклеотидных зондов в наборе SALSA MLPA P258 (MRC-Holland, Нидерланды) позволяет выявлять небольшие делеции отдельных

экзонов, протяженные утраты всей кодирующей последовательности гена *SMARCB1*, а также фланкирующих регионов со стороны центromеры (хромосомные регионы 22q11.21–22q11.22) и теломеры (хромосомные регионы 22q11.23–22q12.2).

В целях обнаружения нуклеотидных замен, а также небольших инсерций и делеций был применен метод целевого высокопроизводительного секвенирования. Подготовка библиотек осуществлялась с помощью кастомизированной панели QIAseq Targeted DNA Panel (Qiagen, Германия), основанной на полимеразной цепной реакции в качестве метода целевого обогащения фрагментов ДНК. Перечень генов, вошедших в регион интереса, был составлен на основании их значимости в этиопатогенезе детских солидных опухолей и включал в том числе полную кодирующую последовательность, регионы сайтов сплайсинга (до 20 пар нуклеотидов) и нетранслируемые регионы (до 30 пар нуклеотидов) генов *SMARCB1*, *SMARCA4* и *WT1*. Секвенирование осуществлялось с помощью парно-концевого чтения на приборе MiSeq (набор реагентов MiSeq V2 Reagent Kit 300 cycles (Illumina, США)).

Обработка данных секвенирования включала выравнивание прочтений на геном hg19, определение вариантов с помощью алгоритмов анализа smcounter и mutect, аннотацию, фильтрацию и приоритизацию генетических вариантов с использованием баз данных COSMIC, Varsome, HGMD Professional, gnomAD и компьютерных программ предсказания патогенности мутаций Polyphen2, SIFT, MutationTaster, Provean. Анализировались мутации, классифицированные как патогенные, потенциально патогенные и имеющие неясное клиническое значение при глубине прочтения не менее 500×.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологически все опухоли имели классическую рабдоидную морфологию, характеризовались наличием (в большем или меньшем объеме) элементов с крупными анаплазированными ядрами, эозино-

Таблица
Иммунофенотип опухолей ($n = 28$)
Table
The immunophenotype of the tumors ($n = 28$)

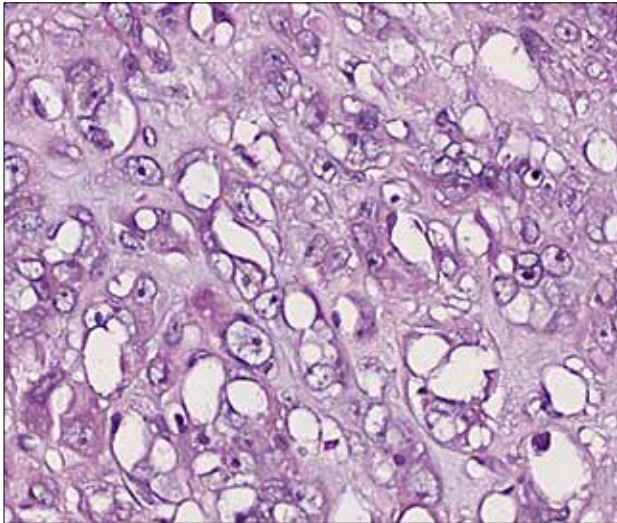
Антитело Antibody	Клон Clone	Позитивная реакция, n Positive reaction, n
Vimentin	V9	28
panCK	AE1/AE3	28
CK19	A53-B/A2.26	28
EMA	E29	28
CD34	QBEND-10	0
INI1	ABT-INI1	0
WT1 (Spring)	Polyclonal	2
WT1 (Monosan)	WT49	2
WT1 (Ventana)	6F-H2	0

Рисунок 1

Крупные светлые ядра с эозинофильным ядрышком, размытые границы цитоплазмы крупных элементов. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Figure 1

Large neoplastic nuclei with eosinophilic nucleoli, blurred cytoplasmic borders. Hematoxylin-eosin, × 400



фильным ядрышком и обильной эозинофильной цитоплазмой без четких границ (*рисунок 1*). Интрацитоплазматические PAS-позитивные включения выявлены во всех элементах исследованного материала. Все опухоли коэкспрессировали эпителиальные и мезенхимальные маркеры, тотальная утрата ядерной экспрессии INI1 выявлена во всем исследованном опухолевом материале. Иммунофенотип опухолей представлен в *таблице*. Ядерная экспрессия WT1 выявлена в 2 опухолях (*рисунок 2*). Элементы одной опухоли интенсивно экспрессировали WT1 Monosan и WT1 Spring. На второй получена четкая реакция с WT1 (Spring) и слабая реакция с WT1 (Monosan). На 26 опухолях либо не получено реакции, либо выявлено цитоплазматическое неспецифическое связывание (при позитивной ядерной реакции в контрольном срезе). Реакции с WT1 (Ventana) негативны во всех образцах, взятых на исследование (при позитивном контроле).

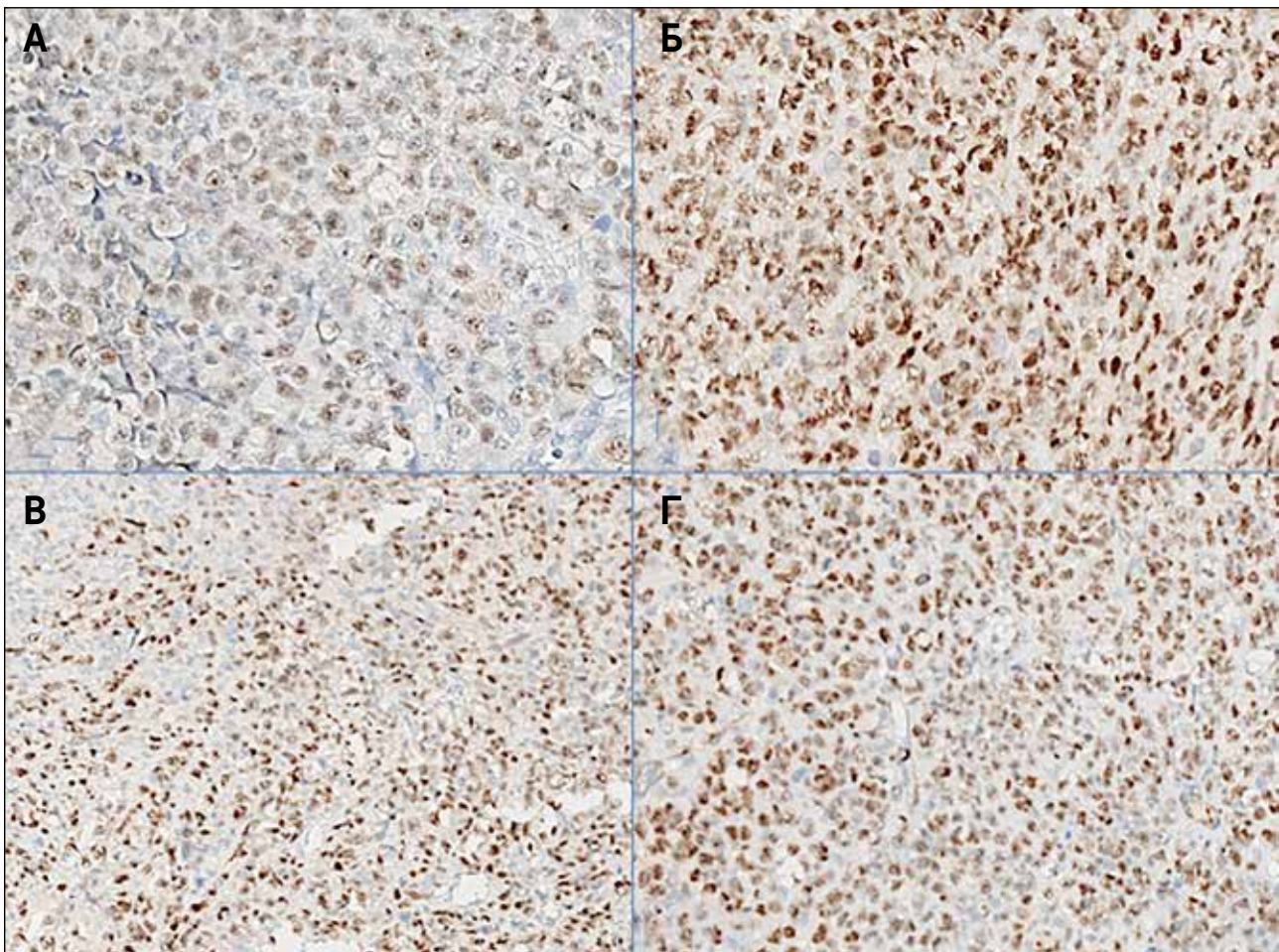
Вариабельные по размеру делеции кодирующей последовательности гена *SMARCB1* были выявлены

Рисунок 2

А – слабая экспрессия WT1 (Monosan) в опухоли 1; Б – яркая экспрессия WT1 (Spring) в опухоли 1; В – яркая экспрессия WT1 (Monosan) в опухоли 2; Г – яркая экспрессия WT1 (Spring) в опухоли 2. Иммуногистохимические реакции с WT1, × 200.

Figure 2

A – weak WT1 (Monosan) expression in tumor 1; Б – high level of WT1 expression (Spring) in tumor 1; В – high level of WT1 (Monosan) expression in tumor 2; Г – high level of WT1 (Spring) expression in tumor 2. IHC with WT1, × 200



в 5 из 15 проанализированных случаев и рассматривались как драйверные молекулярно-генетические события онкогенеза РОП. В 3 образцах делеции имели гетерозиготный характер и полностью включали нуклеотидную последовательность гена с 5'- и 3'-фланкирующими регионами, в 2 случаях ограничивались потерей отдельных экзонов (в 1 случае – гомозиготной потерей экзона 6). В 10 случаях потери генетического материала в регионе 22q11.23 обнаружено не было.

Исследование генетических вариантов методом высокопроизводительного секвенирования было выполнено 7 пациентам: 5 с отсутствием делеций гена *SMARCB1* по данным MLPA, 2 с выявленной ядерной экспрессией WT1. Во всех 5 случаях РОП, где по результатам MLPA не было обнаружено делеций *SMARCB1*, были выявлены патогенные генетические варианты в указанном гене (в 2 случаях – мутации в сайте сплайсинга, в 2 – делеции со сдвигом рамки считывания, в 1 – преждевременное образование стоп-кодона). Примечательно, что аллельная частота 4 из перечисленных генетических вариантов варьировалась в диапазоне от 61 до 86%, что может свидетельствовать об ограниченной чувствительности выявления делеций гена *SMARCB1* методом MLPA. Ни в одном случае не было обнаружено генетических вариантов в гене *SMARCA4*.

Вопреки гипотезе о том, что ядерная экспрессия WT1, выявленная в 2 случаях РОП, может быть связана с наличием патогенных генетических вариантов соответствующего гена, нарушающих нормальное функционирование белка, мутации в гене *WT1* выявлены не были.

В ткани опухоли 1 пациента были выявлены несинонимичные нуклеотидные замены в генах, кодирующих компоненты комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF: *SMARCA4*: с.3500C>T p.(S1167L) (COSM1226765) и неописанная ранее *SMARCC2*: с.2087C>T p.(A696V). Данные нуклеотидные замены были классифицированы как генетические варианты с неясным клиническим значением, однако результаты предикторов патогенности *in silico* свидетельствовали о повреждающем действии мутаций на белок. Кроме того, поскольку указанные гены кодируют белки BRG1 и BAF170, входящие в состав функционального ядра комплекса SWI/SNF, их значение в патогенезе злокачественных рабдоидных опухолей может быть значительно.

У 2 пациентов была обнаружена гетерозиготная делеция кодирующей последовательности гена *SMARCB1*, а также ранее неописанная нуклеотидная замена в гене *SMARCA4*: с.3772G>A p.(E1258K), классифицированная как вариант с неясным клиническим значением, но потенциально имеющая значительное повреждающее воздействие на белок. Оба генетиче-

ских события могут рассматриваться как аберрации, приводящие к выключению функционального ядра комплекса SWI/SNF (субъединицы SNF5 и BRG1 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РОП – редкое агрессивное образование, возникающее у детей в возрасте до 5 лет с неизвестной популяционной частотой встречаемости. Корректная и своевременная диагностика в сочетании с применяемыми для лечения РОП протоколами потенциально может изменить крайне негативную статистику выживаемости. Наш опыт говорит о низкой выявляемости этой опухоли, ни одна из направленных для референс-исследования РОП не была первично диагностирована как РОП. Объективная сторона данного обстоятельства связана как с низкой частотой встречаемости этой опухоли, так и с относительно высокой вариативностью гистологического строения и полифенотипом, частично перекрещивающимся с фенотипом нефробластомы, особенно при условии экспрессии РОП WT1, свойственной нефробластоме, что, по нашим данным, наблюдается чуть более чем в 7% РОП. В настоящей работе представлен тщательный анализ морфологических и иммунофенотипических характеристик РОП на репрезентативной выборке пациентов.

Отдельно были проанализированы молекулярно-генетические свойства РОП. Данные образования, как и рабдоидные опухоли других локализаций, включая атипическую тератоидно-рабдоидную опухоль, характеризуются функциональной недостаточностью комплекса ремоделирования хроматина SWI/SNF и, как следствие, нарушением регуляции экспрессии генов на уровне транскрипции. Белки SNF5 (INI1), BRG1 и BAF170, кодируемые генами *SMARCB1*, *SMARCA4* и *SMARCC2* соответственно, входят в функциональное ядро комплекса. В исследуемой когорте пациентов с различной частотой выявлялись патогенные и потенциально патогенные генетические варианты указанных генов. Наиболее часто при РОП обнаруживались мутации с потерей функции белка (тип “Loss-of-function”) в гене *SMARCB1*. Они включали протяженные делеции кодирующей последовательности, небольшие делеции со сдвигом рамки считывания, нуклеотидные замены в сайтах сплайсинга и преждевременное образование стоп-кодона. Данные молекулярно-генетические события определяют характерный иммуногистохимический признак рабдоидных опухолей – потерю экспрессии белка INI1. Значительно более редкими событиями, запускающими онкогенез РОП, являются генетические варианты в гене *SMARCA4*, представленные в основном миссенс-мутациями. Патогенные

варианты в генах, кодирующих другие компоненты функционального ядра комплекса SWI/SNF, встречаются в единичных наблюдениях.

В доступной литературе нами не было найдено указаний на значимость белка WT1 в молекулярном патогенезе злокачественных рабдоидных опухолей. Однако в настоящем исследовании была показана возможность ядерной экспрессии WT1 клеточными элементами РОП. С точки зрения дифференциальной диагностики злокачественных опухолей почек у детей, данный факт приобретает принципиальное значение, поскольку указывает на неполную специфичность маркера для нефробластомы. Гипотеза о наличии мутаций в гене *WT1*, выдвинутая для объяснения природы данного феномена, подтверждена не была. Патогенные генетические варианты в гене *WT1* не были обнаружены ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

РОП характеризуется относительной вариативностью морфологического строения и полифено-типом, затрудняющим своевременную и корректную диагностику. К безусловным иммунофенотипическим признакам относятся коэкспрессия мезенхимальных и эпителиальных маркеров и утрата экспрессии белка

INI1. В ряде случаев может наблюдаться экспрессия белка WT1, что не должно расцениваться как иммунофенотипический признак нефробластомы. Сама по себе экспрессия WT1 не связана с наличием патогенетических вариантов соответствующего гена, что доказано проведенным исследованием.

С молекулярно-генетической точки зрения РОП также демонстрирует высокую гетерогенность с наличием значительного числа вариантов аномалий гена *SMARCB1*. В результате реализованных исследований определена ограниченная чувствительность выявления делеций гена *SMARCB1* методом MLPA.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-2708>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Sharlai A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

1. Beckwith J.B., Palmer N.F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 4: 1937–48.
2. Haas J.E., Palmer N.F., Weinberg A.G., Beckwith J.B. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney. A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981; 12 (7): 646–57.
3. Argani P. Rhabdoid tumor. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Urinary System and Male Genital Organs*. IARC Press: Lyon; 2004. Pp. 58–59.
4. Roberts C.W.M., Biegel J.A. The role of *SMARCB1/INI1* in development of rhabdoid tumor. *Cancer Biol Ther* 2009; 8 (5): 412–6.
5. Schmidt D., Harms D., Zieger G. Malignant rhabdoid tumor of the kidney. *Histopathology, ultrastructure and comments on differential diagnosis*. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1982; 398 (1): 101–8.
6. van den Heuvel-Eibrink M.M., van Tinteren H., Rehorst H., Coulombe A., Patte C., de Camargo B., et al. Malignant rhabdoid tumours (MRTs) registered on recent SIOP protocols from 1993 to 2005: A report of the SIOP renal tumour study group. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 733–7.
7. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Luckey D.W., et al. Rhabdoid tumor of kidney. A Report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 439–58.
8. Franckevica I., Kleina R., Voika O. Originally Misdiagnosed Rhabdoid Tumor of the Kidney. A Case Report and Differential Diagnosis. *Pol J Pathol* 2011; 3: 163–7.
9. Sigauke E., Rakheja D., Maddox D.L., Hladik C.L., White III C.L., Timmons C.F., Raisanen J. Absence of expression of *SMARCB1/INI1* in malignant rhabdoid tumors of the central nervous system, kidneys and soft tissue: an immunohistochemical study with implications for diagnosis. *Modern Pathol* 2006; 19: 717–25.
10. Weeks D.A., Beckwith J.B., Mierau G.W., Zuppan C.W. Renal neoplasms mimicking rhabdoid tumor of kidney. A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 1042–54.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 15.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-94-101

Аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток при альвеолярной рабдомиосаркоме. Описание первого опыта гаплоидентичной трансплантации в клинической практике

Н.А. Андреева, Е.А. Друй, Ю.М. Мареева, А.Е. Друй, Л.Н. Шелихова,
А.И. Карачунский, М.А. Масчан

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

Контактная информация:

Андреева Наталья Александровна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии, младший
научный сотрудник отдела исследований
эмбриональных опухолей и лаборатории
молекулярной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: andreeva793@bk.ru

В данной статье представлено описание проведения аллогенной трансплантации гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) пациентке с метастатической формой альвеолярной рабдомиосаркомы. Представленный клинический случай имеет несколько особенностей манифестации заболевания, диагностики, а также выбора тактики терапии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. За последние десятилетия не произошло существенного улучшения выживаемости пациентов с метастатическими формами злокачественных новообразований, в том числе больных с мягкоткаными саркомами. Прогноз для таких пациентов остается крайне неблагоприятным, несмотря на интенсификацию химиотерапии и проведение лучевой терапии. Применение аутологичной ТГСК не привело к изменению в результатах лечения. В целях улучшения прогноза для пациентов группы очень высокого риска разрабатываются экспериментальные методы терапии, включающие иммунотерапевтические технологии. Данный случай описан ввиду применения нестандартного подхода терапии с получением положительного ответа в виде длительного контроля за болезнью и отсутствия системной прогрессии заболевания. Он показывает, что аллогенная ТГСК рассматривается как один из возможных перспективных методов для интенсификации терапии, главным образом, за счет существования эффекта «трансплантат против опухоли». Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, гаплоидентичная трансплантация гемопозитических стволовых клеток, рабдомиосаркома, эффект «трансплантат против опухоли», NK-клетки

Андреева Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 94–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-94-101

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for alveolar rhabdomyosarcoma: the first clinical experience of haploidentical transplantation

N.A. Andreeva, E.A. Druy, Yu.M. Mareeva, A.E. Druy, L.N. Shelikhova, A.I. Karachunsky, M.A. Maschan

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

This article describes the use of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for the treatment of a patient with metastatic alveolar rhabdomyosarcoma. The reported case is unusual in terms of its presentation, diagnosis, and choice of treatment. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. In the last decades, the survival rates of patients with metastatic malignant neoplasms, including those with soft-tissue sarcomas, have not improved significantly. The prognosis for these patients remains extremely poor despite the intensification of chemotherapy and the application of radiation therapy. The use of autologous HSCT has not brought about any positive changes in treatment outcomes. Experimental approaches to treatment, including immunotherapeutic techniques, aimed at improving the prognosis for very high-risk patients are currently under development. We chose to report this case because of the unconventional treatment approach that had helped to achieve long-term control over the disease and to prevent systemic progression. It demonstrates that allogeneic HSCT can be regarded as one of the promising options for treatment intensification mainly due to the "graft-versus-tumour" effect. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, rhabdomyosarcoma, "graft-versus-tumour" effect, NK-cells

Andreeva N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 94–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-94-101

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 15.06.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Natalya A. Andreeva,
a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology, a junior researcher
at the Department of Embryonal Tumour
Research and the Laboratory of Molecular
Oncology, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: andreeva793@bk.ru

На сегодняшний день прогноз для пациентов с метастатическими формами солидных опухолей остается неблагоприятным, несмотря на интенсивную химиотерапию (ХТ) и проведение высокодозной ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в 1-й линии терапии. Интенсификация режимов кондиционирования не привела к ожидаемому увеличению выживаемости, поскольку сопровождалась значительным повышением частоты посттрансплантационных осложнений и смертности, связанной с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [1].

В последнее время в индивидуальные схемы терапии при некоторых злокачественных новообразованиях включается аллогенная ТГСК (алло-ТГСК) [2, 3]. Однако оценить ее эффективность при солидных опухолях затруднительно ввиду отсутствия рандомизированных исследований и малого числа пациентов, которым она проводится.

Первое сравнение ауто-ТГСК и алло-ТГСК при солидных опухолях проведено Европейской группой по трансплантации стволовых клеток крови и костного мозга в 1998 г. На тот момент по итогам сравнения пациентам с солидными опухолями не было рекомендовано проведение алло-ТГСК. Пациентам с неблагоприятным прогнозом (рецидив или прогрессия герминогенноклеточной опухоли, саркомы Юинга, нефробластомы; метастатическая форма саркомы Юинга, нефробластомы; неблагоприятная гистологическая форма нефробластомы, а также опухоли высокого риска: остеосаркома, медуллобластома и высокозлокачественная глиома) рекомендовалось проведение ауто-ТГСК ввиду ее меньшей токсичности [4]. С того времени изменились показания к проведению алло-ТГСК в связи с новыми научными открытиями и технологическими достижениями: лучшее понимание надлежащего периода для трансплантации, отбор пациентов, большая доступность доноров и улучшенные методы определения соответствия HLA, совершенствование технологии сбора клеток, улучшение поддерживающей терапии, в результате чего снизилась смертность, связанная с трансплантацией [5]. По последним рекомендациям Европейской группы трансплантации стволовых клеток крови и костного мозга, ауто-ТГСК рекомендуется всем пациентам с плохим прогнозом, а алло-ТГСК может проводиться в рамках исследовательских протоколов [6].

В онкогематологии алло-ТГСК признана одним из эффективных методов терапии [2, 7], главным образом благодаря существованию иммуноопосредованного эффекта «трансплантат против лейкемии» [8]. В 1984 г. М. Moscovitch и S. Salivan в экспериментах на мышах с аденокарциномой молочной железы показали существование эффекта «транс-

плантат против опухоли» [9], реализация которого в последующем была с успехом применена в клинической практике. N.T. Ueno и соавт. (1998) наблюдали полную регрессию метастатических поражений у пациентки, страдающей раком молочной железы, после проведения алло-ТГСК. Также была показана зависимость ответа на проведение алло-ТГСК от развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ). На мышинных моделях была показана активация цитотоксических аллогенных Т-лимфоцитов во время развития РТПХ, которым в то время приписывались основные противоопухолевые свойства [10].

На сегодняшний день известно, что в достижении эффекта «трансплантат против опухоли» участвуют не только Т-лимфоциты [11]. В 2006 г. P. Lang и соавт. описали важнейший компонент аллогенного трансплантата – NK-клетки, которые играют значительную роль в противоопухолевом надзоре, и в сравнении с Т-клетками особенно эффективны против клеток со сниженной или отсутствующей экспрессией HLA 1-го класса [8], какими и являются клетки многих злокачественных новообразований [12]. Аллореактивные NK-клетки опосредуют снижение частоты развития РТПХ, риска отторжения трансплантата (путем лизиса Т-клеток хозяина), уменьшение частоты рецидива, улучшение приживления трансплантата и снижение частоты развития инфекционных осложнений [2, 13]. В клинических исследованиях J.S. Miller, проведенных на группе пациентов с рефрактерным миелобластным лейкозом, показано, что NK-клетки играют непосредственную роль в антилейкемическом эффекте, кроме того, достижение полного ответа коррелирует с высоким содержанием циркулирующих донорских NK-клеток [14].

В экспериментах *in vitro* эффект NK-клеток усиливался при добавлении интерлейкина-2 (ИЛ-2), однако в исследованиях *in vivo* эффект стимуляции ИЛ-2 оказывался не столь значительным [8]. В настоящее время стали известны другие цитокины, которые используются для индукции пролиферации NK-клеток. Одним из таких цитокинов является ИЛ-15, который имеет структурную схожесть с ИЛ-2. На данный момент проведена I фаза клинических испытаний применения ИЛ-15 пролонгированного действия (ALT-803), в ходе которой показана его способность усиливать пролиферацию NK-клеток и CD8⁺-клеток *in vivo* [11]. Таким образом, сочетание алло-ТГСК с иммунотерапевтическими подходами может значительно повысить ее противоопухолевую эффективность. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Манифестация заболевания у пациентки отмечена в возрасте 17 лет с астенического синдрома, проявлявшегося слабостью, периодическими головными болями. Проведение нейропротекторной терапии оказало кратковременный положительный эффект, уже через 3 нед были отмечены признаки анемиче-

ского синдрома (бледность кожных покровов и слизистых), в связи с чем было проведено комплексное обследование в стационаре по месту жительства. Морфологическое и цитологическое исследования костного мозга выявили снижение клеточности и лейкомизацию костного мозга клетками, сходными по морфологии с клетками лимфомы Беркитта. По данным лучевых методов исследования обнаружены дегенеративно-дистрофические изменения костной системы, увеличение шейных и парааортальных лимфатических узлов, в связи с чем пациентка была направлена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Рисунок 1

Первичное морфологическое исследование костного мозга: тотальная метаплазия атипичными клетками, расположенными как разрозненно (А), так и образующими агломераты различной клеточности (Б). Автор изображений: М.М. Васильева, врач лабораторной диагностики

Figure 1

Initial morphological examination of the bone marrow: complete metaplasia: scattered atypical cells (A) and atypical cells forming agglomerates with various cellularity (B). Image author: M.M. Vasilyeva, a clinical laboratory scientist

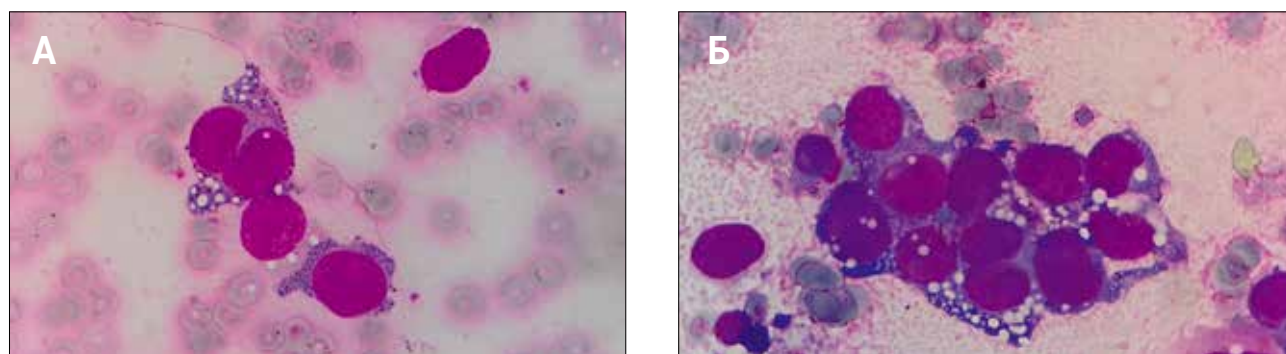


Рисунок 2

МРТ голени с контрастным усилением (инициальное обследование): в мягких тканях нижней трети левой голени определяется опухолевое образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами, размером до 33 x 31 x 58 мм, интенсивно неоднородно накапливающее парамагнетик, инфильтрирующее прилежащие мышцы задней группы (А); в средней трети правой голени в медиальной головке икроножной мышцы определяется аналогичное опухолевое образование диаметром до 12 мм (Б); в проксимальных метадиафизах, верхних третях больше- и малоберцовой костей, дистальных диафизах бедренных костей, эпифизе левой большеберцовой кости определяются зоны диффузно измененного МР-сигнала, слабоинтенсивно накапливающие парамагнетик (В)

Figure 2

Magnetic resonance imaging of the lower legs with contrast enhancement (an initial investigation): in the soft tissues of the lower third of the left lower leg, there is a tumour mass of irregular shape with blurred uneven contours, up to 33 x 31 x 58 mm in size. The mass demonstrates intense inhomogeneous uptake of the paramagnetic agent and infiltrates the adjacent posterior lower leg muscles (A); in the middle third of the right lower leg (in the medial head of the gastrocnemius muscle), there is another similar tumour mass up to 12 mm in diameter (B); in the proximal metadiaphyses, the upper thirds of the tibiae and the fibulae, the distal femoral diaphyses as well as in the epiphysis of the left tibia, there are areas with diffuse changes in signal intensity and low-intensity uptake of the paramagnetic agent (B)



с предварительным диагнозом: лейкоз/лимфома Беркитта.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведено повторное цитологическое исследование костного мозга (из 4 точек), по данным которого обнаружена его тотальная инфильтрация клетками с фенотипом CD45-/CD56+/CD81+/GD2+ (рисунок 1). Цитоген-

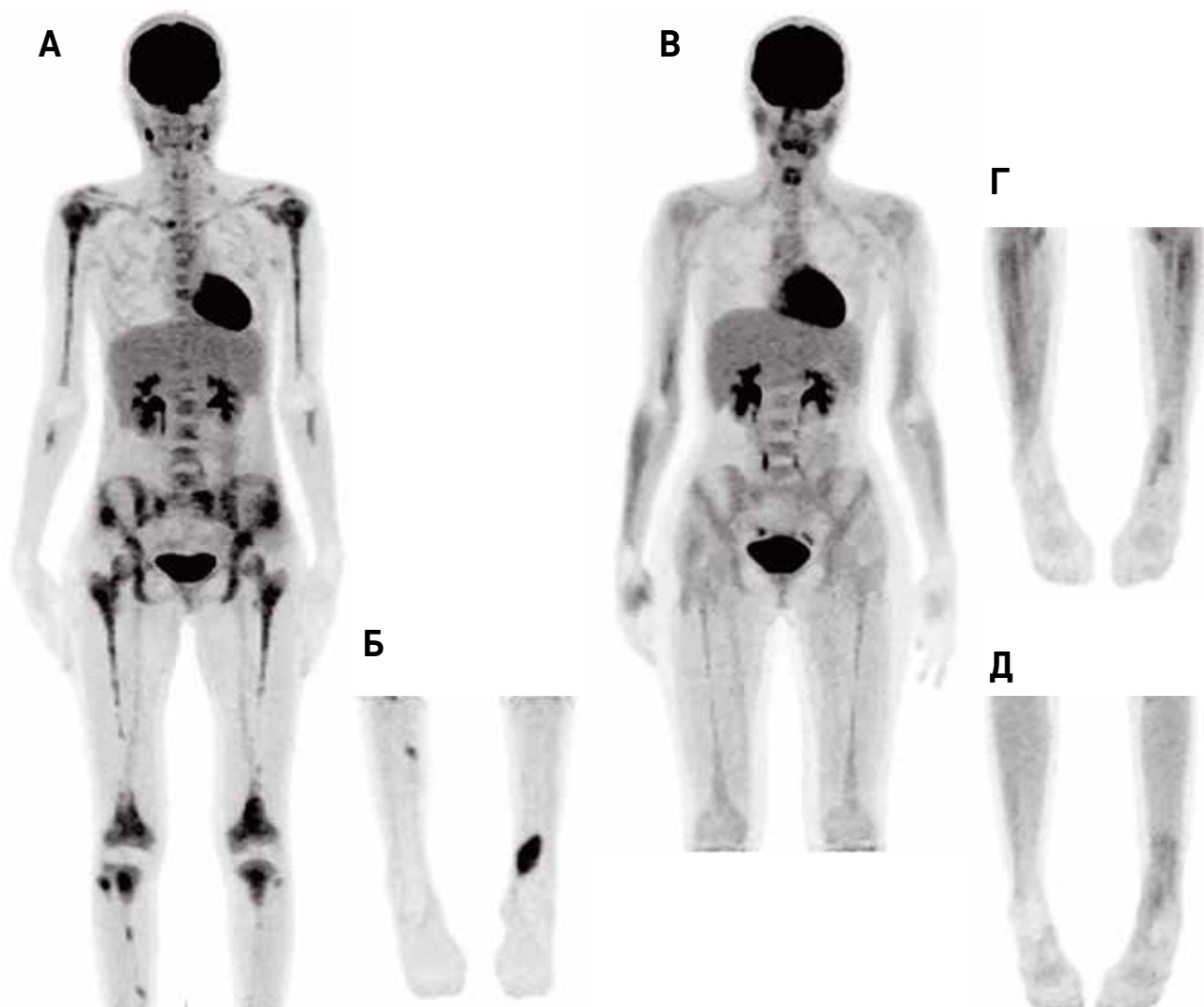
нетическое исследование костного мозга выявило наличие гиперплоидного клона с t(2;13). При исследовании методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) обнаружена перестройка гена *forkhead box O1* (FOXO1). Магнитно-резонансная томография (МРТ) (рисунок 2) и позитронно-эмиссионная томография, совме-

Рисунок 3

ПЭТ/КТ всего тела: А, Б – первичное исследование: определяются очаги повышенной метаболической активности в мягких тканях нижней трети левой голени и средней трети правой голени. Диффузно-очаговое повышенное накопление ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в костях скелета, лимфатических узлах шеи и средостения, вероятнее всего, соответствует метастатическому поражению; В, Г – исследование на +30-е сутки от ауто-ТГСК: сохраняется очаговая метаболическая активность (меньшей интенсивности по сравнению с инициальным исследованием) в мягких тканях нижней трети левой голени (остаточная ткань образования). Накопление в верхней трети правой и левой большеберцовой кости (область биопсии); Д – исследование на +120-е сутки от ауто-ТГСК: сохраняется очаговая метаболическая активность в мягких тканях нижней трети левой голени меньшей интенсивности по сравнению с предыдущим исследованием (остаточная ткань образования). Автор изображений: Ю.Н. Ликарь, врач-радиолог

Figure 3

Whole-body positron emission tomography combined with computed tomography scans: A, B – an initial investigation: foci of increased metabolic activity in the soft tissues of the left lower leg (the lower third) and the right lower leg (the middle third). Increased diffuse and focal ^{18}F -fluorodeoxyglucose uptake in the skeletal bones and the cervical and mediastinal lymph nodes is most likely consistent with metastatic involvement; B, Г – an investigation performed on day +30 after autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): focal metabolic activity is still present (however less intense in comparison with the findings of the initial investigation) in the soft tissues of the lower third of the left lower leg (residual tumour tissue). ^{18}F -FDG uptake in the upper thirds of the right and the left tibias (the biopsy sites); Д – an investigation performed on day +120 after autologous HSCT: focal metabolic activity is still present (however less intense in comparison with the findings of the initial investigation) in the soft tissues of the lower third of the left lower leg (residual tumour tissue). Image author: Yu.N. Likar, a radiologist



щенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) (рисунки 3А, Б), позволили обнаружить образование мягких тканей в нижней трети левой голени (расцененное как первичный очаг) и в средней трети правой голени, а также множественное поражение бедренных, больше- и малоберцовых костей, лимфатических узлов шеи и средостения. Учитывая ограничения ПЭТ, связанные с неспособностью визуализации опухолей малых размеров, а также трудностями дифференцирования злокачественных заболеваний и воспалительных изменений, во всех случаях требуется подтверждение МРТ.

В целях гистологической верификации диагноза выполнена биопсия мягких тканей голени слева. По данным гистологического и иммуногистохимического исследований биоптата опухоли предварительный диагноз изменен, так как была верифицирована альвеолярная рабдомиосаркома (РМС).

Таким образом, пациентке был установлен диагноз: альвеолярная РМС нижней трети левой голени и средней трети правой голени T2bN0M1, с метастатическим поражением костного мозга, костей скелета, лимфатических узлов шеи и средостения (IV группа по IRS). Поражение костного мозга было также подтверждено выявлением экспрессии химерного гена *paired box gene 3 (PAX3)-FOXO1* в пунктах из 4 подвздошных остей методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени (рисунки 4). Проведена терапия по протоколу GPOH CWS-2009 для группы пациентов с инициальным метастатическим поражением по схеме CEVAIE. Молекулярная санация костного мозга зафиксирована после 3 курсов полиохиомтерапии (ПХТ). Локальный контроль проведен после 4 курсов индукционной ПХТ в объеме нерадикального удаления мягкотканной опухоли нижней трети левой голени. Гистологическое исследование выявило патоморфоз II степени.

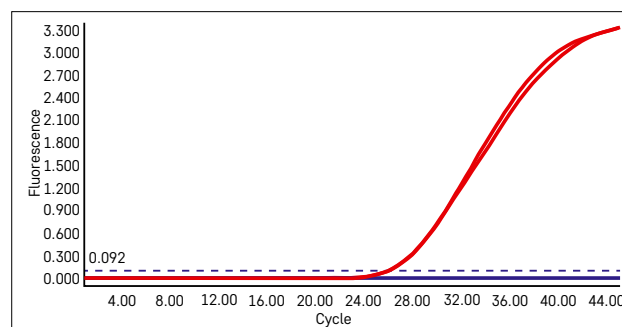
После завершения программной терапии (суммарно 9 курсов ПХТ) зафиксирован очень хороший частичный ответ в виде нивелирования образования правой голени, сокращения образования левой голени на 90%, количества многочисленных метастатических очагов в лимфатические узлы и кости скелета, а также сохранение молекулярной санации костного мозга по результатам ПЦР в режиме реального времени. Однако по данным проведенной ПЭТ/КТ метаболическая активность сохранялась в очагах в нижней трети левой голени и в эпифизах больше- и малоберцовых костей. При этом гистологическое исследование биоптатов очагов большеберцовых костей, визуализируемых на ПЭТ/КТ, выявило патоморфоз IV степени. Согласно протоколу, пациентке был начат этап поддерживающей терапии по схеме трофосфамид/этопозид. По

Рисунок 4

Результат определения экспрессии химерного гена *PAX3-FOXO1* методом ПЦР в режиме реального времени в образцах костного мозга, полученных во время инициальной диагностики (красные кривые, величина порогового цикла $C_q = 24,92$) и на различных этапах терапии: во время блоков ХТ, перед и после аллогенной ТГСК (синие кривые, экспрессия химерного гена не определяется). Автор изображения: А.Е. Друй, врач клинической лабораторной диагностики

Figure 4

The results of a real-time polymerase chain reaction testing for *PAX3-FOXO1* fusion gene on bone marrow samples obtained during the initial diagnostic examination (red curves, the cycle threshold value C_q is 24.29) and at different time points during the treatment: during chemotherapy cycles, before and after allogeneic HSCT (blue curves, no expression of the fusion gene). Image author: A.E. Druy, clinical laboratory diagnostics doctor



окончании 4 курсов поддерживающей терапии метаболическая активность определялась лишь в области очага в левой голени.

В связи с недостижением полного ответа на терапию, плохим прогнозом выживаемости в группе пациентов с распространенной альвеолярной РМС, отсутствием куративных возможностей системной цитотоксической терапии при развитии прогрессии, вероятность которой оставалась крайне высока, а также учитывая системный процесс заболевания и наличие химиочувствительной опухоли, было проведено обсуждение пациентки с предложением выполнения ТГСК. Применение ауто-ТГСК ограничилось отсутствием положительного эффекта в солидной онкологии. Предпочтение было отдано гаплогенной ТГСК (гапло-ТГСК), учитывая существование эффекта иммунотерапии, а также большой опыт проведения алло-ТГСК в нашем Центре с минимальными токсичными осложнениями в посттрансплантационном периоде.

Индивидуальный план лечения пациентки включал ТГСК от гаплогенного родственного донора (матери) с проведением TCR $\alpha\beta^+$ /CD19 $^+$ -деплеции с последующей лучевой терапией (ЛТ) на оставшийся очаг в левой голени.

В режим кондиционирования входили флударбин, треосульфат, тиотепа. В качестве профилактики РТПХ применялись ритуксимаб, тоцилизумаб, абатацепт. Миелоинфузия проведена без осложнений. На +1-е сутки выполнено переливание донор-

ских NK-клеток, предварительно инкубированных с ИЛ-12, ИЛ-15 и ИЛ-18.

В раннем посттрансплантационном периоде отмечались признаки РТПХ II степени в виде мелкопапулезной сыпи по всему телу, в связи с чем дополнительное введение NK-клеток не проводилось. Приживление лейкоцитарного ростка зафиксировано на +12-е сутки, тромбоцитарного – на +13-е сутки. Во всех контрольных точках (+30-е, +60-е, +90-е, +120-е сутки от алло-ТГСК) данных за прогрессирование основного заболевания не было, сохранялся полный донорский химеризм. По данным иммунофенотипического анализа периферической крови количество NK-клеток на +30-е, +60-е, +90-е сутки составляло $0,261 \times 10^6/\text{мл}$, $0,148 \times 10^6/\text{мл}$ и $0,151 \times 10^6/\text{мл}$ соответственно.

На контрольном исследовании ПЭТ/КТ, выполненном на +30-е сутки от алло-ТГСК, сохранялась очаговая метаболическая активность в мягких тканях левой голени (остаточная ткань образования), но в сравнении с исследованием, выполненным до алло-ТГСК, интенсивность накопления была менее выраженной (рисунки 3В, Г).

С +69-х суток проводили конформную ЛТ на область опухоли нижней трети левой голени в режиме классического фракционирования с разовой очаговой дозой 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр. После ЛТ выполнена МРТ голени с контрастным усилением, где выявлена стабилизация процесса. В костном мозге сохранялась молекулярная ремиссия, достигнутая после 3-го курса индукционной ПХТ. По данным выполненной ПЭТ/КТ на +120-е сутки от алло-ТГСК данных за метаболически активную опухоль получено не было (рисунки 3Д).

Но, к сожалению, через 9 мес после алло-ТГСК была зафиксирована отрицательная динамика в виде появления пальпируемых образований в мягких тканях обоих бедер и в области мягких тканей левого плеча. По данным ПЭТ/КТ обнаружены множественные очаги метаболической активности в подкожно-жировой клетчатке грудной клетки, таза, верхних и нижних конечностей. Мягкотканное образование левого плеча было радикально удалено с последующим гистологическим исследованием, констатирована прогрессия основного заболевания. В целях поиска возможных мишеней для молекулярно-направленной терапии было принято высокопроизводительное секвенирование образца ДНК, выделенного из ткани опухоли на момент прогрессии, с помощью панели для целевого обогащения фрагментов ДНК Solid Tumor Solution Sophia Genetics (Швейцария). Результатом исследования стало выявление амплификации гена *CDK4*, достигающей 12 копий в

клетке, других значимых aberrаций обнаружено не было.

Учитывая прогрессию заболевания после предшествующего объема многокомпонентного химиотерапевтического лечения, а также имеющиеся данные об эффективности метронормной терапии у больных с метастатической РМС [15], пациентке начато лечение по схеме винорелбин/циклофосфамид на неопределенно длительный срок, который ограничивается прогрессией заболевания или развитием непереносимой токсичности. В связи с отсутствием данных об эффективности ингибиторов CDK у пациентов с РМС, данная терапия не проводилась.

После 6-го курса паллиативной терапии отмечена очередная прогрессия заболевания с поражением паховых лимфатических узлов слева. Срок наблюдения за пациенткой составил 21 мес. На данный момент продолжается метронормная терапия (7 курсов) в условиях взрослой сети в связи с достижением пациенткой совершеннолетнего возраста.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

РМС является самой частой мягкотканной саркомой у детей и подростков. Прогностически неблагоприятная форма опухоли – альвеолярная РМС составляет 32% среди пациентов моложе 20 лет. Наличие перестройки гена *FOXO1* с образованием химерных конструкций с генами *PAX3* либо *PAX7* (t(2;13)(q35;q14) и t(1;13)(p36;q14)) определяет крайне неблагоприятное течение заболевания. При этом выживаемость пациентов с альвеолярной РМС без перестроек *FOXO1* достоверно не отличается от выживаемости больных, страдающих более благоприятной эмбриональной РМС. Хотя прогноз у пациентов с локализованным заболеванием значительно улучшился за последнее десятилетие, метастатическая форма, как и рецидивы заболевания, остается фатальной [16].

Для метастатической формы РМС O. Oberlin и соавт. (американская и европейская кооперативная группа) определили прогностические критерии, учитывающие возраст, локализацию первичного очага, наличие поражения костей или костного мозга и общее количество метастатических областей (таблица). При этом гистологический тип, поражение регионарных лимфатических узлов и метастазы в легкие не оценивались, так как была продемонстрирована четкая взаимосвязь этих критериев с прогностическими признаками, включенными в схему стратификации [16]. Трехлетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) для пациентов с метастатической РМС значительно отличалась в зависимости от наличия факторов риска и составляла 50, 42, 18,

12 и 5% для пациентов с 0, 1, 2, 3 и 4 факторами риска соответственно. Среди данных групп отчетливо выделяются 2 подгруппы: пациенты с количеством неблагоприятных признаков ≤ 1 , что выявлено в 42% случаев, с 3-летней БСВ 44%, и больные, имеющие ≥ 2 фактора риска (58% популяции), 3-летняя БСВ которых составляет 14% [16]. Таким образом, пациенты, вошедшие во 2-ю подгруппу, должны рассматриваться как больные сверхвысокого риска, имеющие минимальные шансы на излечение при проведении стандартной терапии и нуждающиеся в использовании экспериментальных и инновационных методов лечения в 1-й линии терапии.

Выполнение ВДХТ, дополненной ауто-ТГСК, не привело к увеличению общей выживаемости (ОВ) у пациентов с РМС. В то же время имеются данные, что алло-ТГСК с/без клеточной терапии (инфузии донорских лимфоцитов) улучшает показатели выживаемости больных с различными солидными опухолями, что, возможно, обусловлено Т-/NK-клеточным эффектом «трансплантат против опухоли» [2]. Эти наблюдения позволили предположить, что алло-ТГСК в сочетании с клеточной иммунотерапией также может быть эффективна у пациентов с РМС, поэтому нашей пациентке проводилось вливание NK-клеток.

В статье U. Thiel и соавт., опубликованной в 2013 г., проанализированы 30 пациентов с рецидивами и рефрактерным течением РМС в возрасте 4–28 лет, подвергшихся алло-ТГСК в связи с наличием метастатического распространения опухоли, отсутствием полного ответа после 1-й линии терапии или развитием рецидива заболевания. Трехлетняя ОВ составила лишь 20% (медиана – 12 мес), что сравнимо с эффектом ВДХТ с ауто-ТГСК [17]. Тем не менее была прослежена связь эффективности алло-ТГСК с этапом ее проведения (в 1-й или последующих линиях терапии), а также с глубиной ответа на лечение, предшествующее трансплантации.

Описанная в настоящей статье пациентка подверглась гапло-ТГСК в 1-й линии терапии. По

критериям O. Oberlin больная принадлежит к группе сверхвысокого риска (> 2 факторов риска: неблагоприятный возраст, локализация, наличие поражения костей и костного мозга), соответственно, при проведении стандартной терапии шанс прожить 3 года и более не превышает 14%. Несмотря на молекулярно-генетическую санацию костного мозга, достигнутую после 3 первых курсов ПХТ, регресс метастатических очагов к концу интенсивного этапа терапии не был полным, витальные опухолевые клетки в первичном очаге продолжали определяться, что позволило констатировать достижение очень хорошего частичного ответа. При этом персистенция остаточной опухоли в организме определяла чрезвычайно высокий риск развития прогрессии заболевания после завершения программной терапии. Это обусловило необходимость поиска альтернативных лечебных стратегий на этапе консолидации. В данном случае технологией выбора стала гапло-ТГСК, которая в сочетании с клеточной иммунотерапией позволила добиться продолжающегося сокращения остаточного компонента опухоли и системного контроля над заболеванием, продлившегося в течение 9 мес. Однако, учитывая сохранение витальной опухоли в организме, прогрессия заболевания оказалась неизбежной. В целях контроля за системной прогрессией пациентке назначена метрономная терапия. На момент написания статьи пациентка в течение 8 мес получала метрономную терапию без клинических признаков прогрессии заболевания. Срок наблюдения от проведения алло-ТГСК составляет 21 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность алло-ТГСК при солидных опухолях продолжает обсуждаться. Углубление понимания механизмов иммунного ответа против опухоли при выполнении ТГСК и новые описания успешно проведенных алло-ТГСК у больных с солидными опухолями позволяют рассматривать этот метод

Таблица

Факторы риска при метастатической форме РМС (O. Oberlin)

Table

Risk factors in metastatic rhabdomyosarcomas (O. Oberlin)

Параметр Parameter	Критерии Criteria	
	благоприятные favourable	неблагоприятные unfavourable
Возраст, годы Age, years	1–9	≤ 1 или ≥ 10 ≤ 1 or ≥ 10
Локализация Site	Орбита, непараменингеальная, параменингеальная, мочевого пузыря/простаты, паратестикулярная/влагалище Orbit, non-parameningeal, parameningeal, bladder/prostate, paratesticular/vagina	Конечности и др. Limbs and other sites
Поражение костей/костного мозга Bone or bone marrow involvement	Нет No	Да Yes
Количество метастатических областей Number of metastatic sites	≤ 2	≥ 3

лечения как один из возможных для интенсификации терапии у пациентов с РМС с плохим прогнозом.

В данной статье описан случай применения алло-ТГСК у пациентки с крайне неблагоприятным прогнозом. Применение иммунотерапии наряду с метронушной терапией позволило длительно контролировать заболевание. Более того, новые технологии проведения алло-ТГСК позволяют выполнить трансплантацию без выраженной токсичности в посттрансплантационном периоде. Однако при каких обстоятельствах она будет обоснованной удастся выяснить только в рамках проспективных контролируемых клинических исследований. Данное наблюдение может быть основой для проведения исследования гапло-ТГСК для больных с саркомами.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>

Druy E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-7266>

Mareeva Yu.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Shelikhova L.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

Karachunsky A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

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

Литература

- Schlegel P., Feuchtinger T., Nitschke-Gérard C. Favorable NK cell activity after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in stage IV relapsed Ewing's sarcoma patients. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (2): 72–6. DOI: 10.1038/bmt.2015.100
- De Casterléa I., Billiaud A.D., Sprangers B. Recipient and donor cells in the graft-versus-solid tumor effect: It takes two to tango. *Blood Rev* 2018; 32 (6): 449–56. DOI: 10.1016/j.blre.2018.04.002
- Blaise D., Bregni M. Allogeneic stem cell transplantation for solid tumors: which way forward? *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 73–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.10.022
- Goldman J.M., Schmitz N., Neithammer D., Gratwohl A. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (1): 1–7. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701089
- Goldman J.M., Horowitz M.M. The international bone marrow transplant registry. *Int J Hematol* 2002; 76 (1): 393–7. DOI: 10.1007/BF03165291
- Ljungman P., Bregni M., Brune M., Cornelissen J., de Witte T., Dini G., et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (2): 219–34. DOI: 10.1038/bmt.2009.141
- Carnevale-Schianca F., Ricchiardi A., Capaldi A., Bucci A.R., Grignani G., Rota-Scalabrini D., et al. Allogeneic Hemopoietic stem cell transplantation in solid tumors. *Transplantation Proc* 2005; 37 (6): 2664–6. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.06.050
- Lang P., Pfeiffer M., Müller I., Schumm M., Ebinger M., Koscielniak E., et al. Haploidentical stem cell transplantation in patients with pediatric solid tumors: preliminary results of a pilot study and analysis of graft versus tumor effects. *Klin Padiatr* 2006; 218 (6): 321–6. DOI: 10.1055/s-2006-942256
- Moscovitch M., Slavin S. Anti-tumor effects of allogeneic bone marrow transplantation in (NZB X NZW) F1 hybrids with spontaneous lymphosarcoma. *J Immunol* 1984; 132 (2): 997–1000.
- Ueno N.T., Rondon G., Mirza N.Q., Geisler D.K., Anderlini P., Giralt S.A., et al. Allogeneic peripheral-blood progenitor-cell transplantation for poor-risk patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16 (3): 986–93. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.3.986
- Margolin K., Morishima C., Velcheti V., Miller J.S., Lee S.M., Silk A.W., et al. Phase I Trial of ALT-803, A Novel Recombinant IL15 Complex, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (22): 5552–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0945
- Haworth K.B., Leddon J.L., Chen C.-Y., Horwitz E.M., Mackall C.L., Cripe T.P. Going back to class I: MHC and immunotherapies for childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (4): 571–6. DOI: 10.1002/pbc.25359
- Lundqvist A., Childs R. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as immunotherapy for solid tumors current status and future directions. *J Immunother* 2005; 28 (4): 281–8. DOI: 10.1002/pbc.25359
- Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltis-Mortari A., McNearney S.A., Yun G.H., Fautsch S.K., et al. Successful adoptive transfer and in vivo expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood* 2005; 105 (8): 3051–7. DOI: 10.1182/blood-2004-07-2974
- Minard-Colin V., Ichante J.L., Nguyen L., Paci A., Orbach D., Bergeron C., et al. Phase II study of vinorelbine and continuous low doses cyclophosphamide in children and young adults with a relapsed or refractory malignant solid tumour: good tolerance profile and efficacy in rhabdomyosarcoma – a report from the Société Française des Cancers et leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE). *Eur J Cancer* 2012; 48 (15): 2409–16. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.04.012
- Oberlin O., Rey A., Lyden E., Bisogno G., Stevens M.C., Meyer W.H., et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol* 2008; 26 (14): 2384–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7207
- Thiel U., Koscielniak E., Blaeschke F., Grunewald T.G.P., Badoglio M., Diaz M.A., et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with advanced rhabdomyosarcoma: a retrospective assessment. *Br J Cancer* 2013; 109 (10): 2523–32. DOI: 10.1038/bjc.2013.630

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 09.09.2020
Принята к печати 30.10.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-102-106

Результаты расширенного фенотипирования болезни Виллебранда в рамках программы дистанционной диагностики у детей

А.В. Полетаев¹, Е.А. Серегина^{1,2}, А.В. Пшонкин¹, Н.А. Карамян¹, Д.В. Федорова¹,
П.А. Жарков¹

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

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

Контактная информация:

Полетаев Александр Владимирович,
заведующий лабораторией клинического
гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: poletaev_alexandr@mail.ru

В ходе ранее проведенного нами анализа в рамках программы дистанционной диагностики болезни Виллебранда (БВ) было выявлено 16 образцов крови, требующих расширенной диагностики в целях уточнения конкретного подтипа заболевания. Цель исследования: провести расширенное фенотипирование образцов крови пациентов с подозрением на 2-й тип БВ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. С использованием 16 алиquotированных замороженных образцов выполнены исследования коллаген-связывающей (vWF:CB) и fVIII-связывающей активности фактора Виллебранда (vWF) (vWF:FVIII), а также мультимерный анализ vWF (MA). У 7 (44%) из 16 пациентов с первоначальным снижением соотношения активности fVIII к антигену vWF не было выявлено лабораторных признаков подтипа 2N БВ и был диагностирован изолированный дефицит fVIII. У оставшихся 9 пациентов оценена vWF:CB, которая показала снижение связи с коллагеном у 6 пациентов, что позволяет заподозрить тип 2A или 2B. У оставшихся 3 больных с нормальной vWF:CB заподозрен тип 2M. MA дополнительно помог выделить пациентов с подозрением на тип 2B БВ. Применение технологий дистанционной диагностики позволяет проводить фенотипирование большинства форм БВ даже у пациентов, проживающих в отдаленных регионах с ограниченными лабораторными возможностями.

Ключевые слова: болезнь Виллебранда, дети, фактор, диагностика, геморрагический синдром

Полетаев А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 102–106. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-102-106

Results of extended phenotyping of von Willebrand disease in the remote diagnostic program in children

A.V.Poletaev¹, E.A. Seregina^{1,2}, A.V. Pshonkin¹, N.A. Karamyan¹, D.V. Fedorova¹, P.A. Zharkov¹

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

²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

In the course of our earlier data obtained in remote diagnosis of von Willebrand disease (vWD) program, 16 samples were identified for extended laboratory work up in order to clarify a specific subtype of vWD. Purpose of the study: extended phenotyping of blood samples with suspected type 2 vWD. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. Using 16 aliquoted frozen samples, collagen-binding (vWF:CB) and fVIII-binding activity of vWF (vWF:FVIII) tests were performed, as well as multimeric analysis of vWF. Isolated fVIII deficiency with no laboratory signs of 2N vWD subtype were detected in 7 (44%) of 16 patients with an initial decrease in the ratio of fVIII activity to vWF antigen. In the remaining 9 patients, vWF:CB was assessed, which showed a decrease in association with collagen in 6 patients, which allows one to suspect type 2A or 2B. In the remaining 3 with normal vWF:CB patients, type 2M was suspected. MA helped to further identify patients with suspected type 2B vWD. The use of remote diagnostics technologies allows phenotyping most forms of vWD even in patients living in regions with limited laboratory capabilities.

Key words: von Willebrand disease, children, factor, diagnosis, hemorrhagic syndrome

Poletaev A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 102–106. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-102-106



Фактор Виллебранда (von Willebrand factor, vWF) представляет собой мультимерный протеин, синтезируемый эндотелиоцитами и мегакариоцитами. vWF осуществляет опосредованное взаимодействие тромбоцитов с субэндотелиальными структурами и между собой, которое особенно важно в условиях потока крови с высокой скоростью сдвига, а также связывание с молекулой

коагуляционного фактора VIII (fVIII), что защищает последний от преждевременного протеолиза в кровотоке и создает условия для реализации его коагулянтного потенциала в месте роста тромботического тромба [1–3]. Нарушения функциональной активности vWF можно разделить на количественные, при которых наблюдается частичный (1-й тип болезни Виллебранда (БВ)) или полный (3-й тип БВ) дефицит

vWF, и качественный дефект vWF (2-й тип БВ), при котором нарушается мультимерный состав или способность связывать тромбоциты или fVIII [4]. Учитывая многофункциональность vWF, особого интереса заслуживает поиск конкретного функционального дефекта, который опосредует те или иные геморрагические проявления и имеет значение в прогнозе заболевания [5–7]. Ранее мы сообщали о первых результатах дистанционной диагностики БВ у детей, где в уточнении типа заболевания нуждались 16 пациентов [8]. Настоящее исследование предусматривает дальнейшую диагностику образцов крови в целях уточнения подтипа заболевания у пациентов с подозрением на 2-й тип БВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Руководствуясь представленным ранее алгоритмом, в результате первичного анализа 72 образцов периферической крови лабораторная картина, характерная для БВ, была выявлена у 18 пациентов [8]. При проведении типирования в соответствии с клиническими рекомендациями [9–11] 1-й тип БВ устанавливался на основании пропорционального снижения антигена vWF (vWF:Ag) и ристоцетин-кофакторной активности vWF (vWF:RCo) на фоне снижения последней менее 30%. Данным критериям соответствовал 1 образец крови [8]. Второй тип подозревался при снижении отношения активности vWF к количеству менее 0,7 (подтипы 2А, 2В и 2М) или fVIII к vWF:Ag менее 0,6 [9] и был выявлен в 16 случаях [8]. К 3-му типу, для которого характерно практически полное отсутствие vWF (< 5%) [4], относился 1 образец крови [8]. Кроме того, было получено 6 образцов крови с изолированным снижением активности fVIII без конкурентного дефицита/

дефекта vWF, у 1 пациента снижение активности fVIII было непропорционально снижению уровня vWF:Ag [8]. Таким образом, в целях выявления подтипа 2-го типа БВ дальнейшему анализу было подвергнуто 16 образцов крови.

Лабораторная диагностика

Учитывая невозможность диагностики подтипа 2В БВ в рамках текущей программы [8], дальнейшее типирование было направлено на диагностику подтипов 2А, 2М и 2Н.

Для установления подтипов 2-го типа БВ на базе лаборатории клинического гемостаза ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России из замороженных аликвотированных образцов бедной тромбоцитами плазмы были выполнены исследования коллаген-связывающей активности vWF (vWF:CB; Diagnostica Stago S.A.S, France), fVIII-связывающей активности vWF (vWF:fVIIIb; Diagnostica Stago S.A.S, France), а также проведен мультимерный анализ vWF (MA; Hydragel 5 von Willebrand, Sebia, France).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 7 из 16 пациентов было выявлено снижение соотношения активности fVIII к vWF:Ag, что требовало исключения подтипа 2Н БВ. Образцы крови данных пациентов были подвергнуты исследованию vWF:fVIIIb. Все полученные результаты анализа находились в пределах референсного интервала и представлены в *таблице 1*.

В ходе дальнейшего анализа у 9 пациентов со снижением соотношения vWF:RCo/vWF:Ag было проведено исследование vWF:CB. Снижение vWF:CB было отмечено в 6 из 9 образцов крови, что свидетельствовало в пользу подтипа 2А или 2В БВ. У оставшихся 3 пациентов с нормальной vWF:CB и нарушенным соотношением vWF:RCo/vWF:Ag было заподозрено нарушение связывания молекулы vWF и

Таблица 1
Демографические данные и результаты лабораторных тестов проб пациентов с подозрением на подтип 2Н БВ
Table 1

Demographic and laboratory data of samples from patients with suspected von Willebrand disease (vWD) type 2N

№	Пол Sex	Возраст Age	Группа крови Blood group	vWF:Ag	vWF:RCo	vWF:RCo/ vWF:Ag	fVIII	fVIII/ vWF:Ag	vWF:fVIII B
1	м m	2 года 2 y.o.	O(I) Rh+	39	30,3	0,78	3,8	0,10	97
2	м m	5 лет 5 y.o.	A(II) Rh+	62	61,8	1,00	8,8	0,14	89,2
3	м m	8 лет 8 y.o.	O(I) Rh+	72,2	62,6	0,87	26,5	0,37	91,3
4	м m	7 лет 7 y.o.	O(I) Rh+	71,3	74	1,04	8,5	0,12	101,7
5	м m	19 месяцев 19 months	A(II)Rh+	106,4	75,2	0,71	7,3	0,07	97,6
6	м m	7 лет 7 y.o.	A(II) Rh+	98,8	76,7	0,78	10,1	0,10	104,9
7	м m	10 лет 10 y.o.	O(I) Rh+	115,6	95,9	0,83	3	0,03	93,8

Примечание. м – мужской.

Note. m – male; vWF:Ag – von Willebrand factor (vWF) antigen; vWF:RCo – ristocetin cofactor activity; fVIII – coagulation factor VIII; vWF:fVIIIb – fVIII-binding activity of vWF.

Таблица 2

Демографические данные и результаты лабораторных тестов проб пациентов с подозрением на подтипы 2A, 2B и 2M БВ

Table 2

Demographic and laboratory data of samples from patients with suspected vWD type 2A, 2B or 2M

№	Пол Sex	Возраст Age	Группа крови Blood group	vWF:Ag	vWF:RCo	vWF:Rco/ vWF:Ag	fVIII	vWF:CB
1	м m	14 лет 14 y.o.	B(III)Rh+	23,3	1,6	0,07	45,9	26,7
2	ж f	6 месяцев 6 months	B(III)Rh+	186,8	24,4	0,13	240,8	55,6
3	м m	9 лет 9 y.o.	O(I) Rh+	13,2	5,6	0,42	48	29,4
4	ж f	16 лет 16 y.o.	O(I)Rh+	16,5	6,3	0,38	27,2	10,1
5	м m	8 лет 8 y.o.	A(II) Rh+	30,2	15,3	0,51	43,3	30,6
6	м m	6 лет 6 y.o.	A(II) Rh+	43,1	5,9	0,14	45,1	2,3
7	м m	15 лет 15 y.o.	O(I) Rh+	16,7	5,3	0,32	18,3	41,7
8	м m	15 лет 15 y.o.	O(I)Rh-	35,7	6,9	0,19	101,4	54,2
9	м m	5 лет 5 y.o.	O(I) Rh+	34,3	22,3	0,65	55,6	85,5

Примечание. м – мужской; ж – женский.

Note. m – male; f – female; vWF:Ag – von Willebrand factor (vWF) antigen; vWF:RCo – ristocetin cofactor activity; fVIII – coagulation factor VIII; vWF:CB – collagen-binding activity of vWF.

тромбоцитарного рецептора vWF, которое наиболее характерно для подтипа 2M БВ (таблица 2).

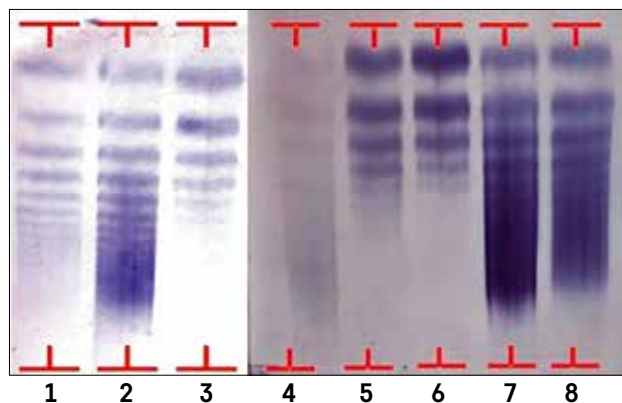
Для дальнейшей характеристики подтипа 6 пациентам со сниженным соотношением vWF:RCo/vWF:Ag (пациенты №1–6) было проведено исследование мультимерного профиля vWF, что позволило визуализировать его качественный состав и подтвердить результаты исследования vWF:CB (рисунок) [12].

На основании проведенного МА было выявлено изолированное снижение высокомолекулярных изоформ vWF у пациентов №3 и №5, у пациента №6 отмечалось снижение как высоко- так и среднемолекулярных изоформ vWF. Данные изменения характерны, особенно выявленные у пациентов №3 и №5,

Рисунок

Электрофореграмма пациентов с подозрением на типы 2A и 2M БВ. Контрольные образцы представлены на дорожках 7 (плазма) и 8 (сыворотка). Результаты пациентов представлены на дорожках 1–6. Номер дорожки соответствует номеру пациента в таблице 2.

Figure
Electrophoresis of patients suspected with vWD type 2A or 2M. Control samples are presented on tracks 7 (plasma), 8 (serum). Patients are presented on tracks 1–6. Track number matches to the patient number in table 2.



для подтипа 2B, в то время как изменения мультимерного профиля у пациента №6 более характерны для подтипа 2A. Тем не менее на основании проведенного анализа дифференцировать подтипы 2A и 2B не представляется возможным. У пациента №2 выявлено нормальное распределение изоформ vWF на фоне интенсивного окрашивания, что с учетом ранее полученных результатов (vWF:Rco/vWF:Ag = 0,13) позволяет заподозрить подтип 2M. Наибольшего интереса заслуживают результаты пациентов №1 и №4, у которых было получено визуальное нормальное распределение мультимеров vWF на фоне их неинтенсивного прокрашивания. С учетом ранее проведенного обследования (снижение vWF:Rco/vWF:Ag и vWF:CB; таблица 2) нельзя исключить, что выявленная лабораторная картина более характерна для подтипа 2M, однако точное определение подтипа БВ данным пациентам не представляется возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Расширенное фенотипирование БВ требует выполнения дополнительных исследований, которые зависят от характера нарушений. Установление подтипа 2N БВ является довольно трудной задачей ввиду схожести с гемофилией А как по клиническим проявлениям, так и по результатам стандартных лабораторных тестов [13]. Подтип 2N БВ характеризуется нарушением vWF: fVIIIb, гомозиготные формы обычно проявляются изолированным снижением активности fVIII на фоне нормальных значений vWF. Степень выраженности снижения активности fVIII коррелирует с тяжестью генетических нарушений. Так, пациенты с довольно распространенной легкой мутацией имеют более легкий фенотип по сравнению

с пациентами с тяжелой: активность $\text{fVIII } 21,8 \pm 9,8$ и $8,4 \pm 5,2$ соответственно [14]. Распространенность подтипа 2N в мире до конца не установлена и зависит от конкретного исследования, качества его выполнения, соблюдения преаналитических требований. По имеющимся на текущий момент данным, распространенность колеблется от 0,5 до 10% всех типов БВ в зависимости от страны [15–18]. Дифференциальный диагноз между подтипом 2N и гемофилией А основан на измерении vWF:FVIII , которая значительно снижается при БВ и остается в пределах референсных значений при гемофилии А [19]. Из 7 обследованных нами пациентов ни у одного не выявлено снижение vWF:FVIII . Учитывая, что все 7 больных являются мальчиками, наиболее вероятно, что все они имеют легкую форму гемофилии А и нуждаются в медикаментозном обеспечении и ведении в соответствии с диагнозом.

Диагностика подтипов 2A, 2B и 2M также требует выполнения специальных исследований, таких как vWF:CB и МА vWF . Подтип 2A характеризуется отсутствием в плазме высокомолекулярных форм vWF . Значительный относительный дефицит может быть связан как с нарушением сборки молекулы, так и с повышенной чувствительностью vWF к расщеплению под действием ADAMTS13 [4]. Тип 2B включает в себя качественные нарушения с повышением аффинности к рецептору Gp1b тромбоцитов, что также ведет к потере высокомолекулярных форм vWF вследствие повышенного клиренса. Для функционального подтверждения подтипа 2B необходимо выполнение исследования агрегации тромбоцитов с низкими дозами ристомидина. Как было сказано ранее, ввиду невозможности проведения данного исследования в дистанционном формате МА и vWF:CB неинформативны в дифференциальной диагностике подтипов 2A и 2B. В данной ситуации решающее значение будет иметь только генетическое исследование. Снижение vWF:CB продемонстрировано у пациентов №3, 5 и 6, однако у пациента №5 наблюдалось пропорциональное снижение относительно vWF , а у пациента №3 vWF:CB была в 2 раза выше.

Подтип 2M характеризуется снижением связывания vWF с тромбоцитами без селективного дефицита высокомолекулярных мультимеров. Лабораторно такие пациенты обычно демонстрируют нормальную vWF:CB и нормальное распределение мультимеров vWF [4]. Хотя встречаются больные с сочетанным нарушением связывания тромбоцитов и коллагена [20]. Пациенты №2, 8, 9 имеют

нормальную vWF:CB при снижении соотношения vWF:Rco/vWF:Ag , что более характерно для подтипа 2M и подтверждается результатами МА (рисунк; пациент №2). Однако данный подтип не может быть однозначно подтвержден у пациентов №8 и №9 без МА. Интересно, что введение в 3-й этап диагностики МА позволило усомниться в результатах, полученных при исследовании vWF:CB . Действительно, у пациентов №1 и №4 было получено визуально нормальное распределение мультимеров vWF на фоне их неинтенсивного прокрашивания. С учетом ранее проведенного обследования (снижение vWF:Rco/vWF:Ag и vWF:CB , таблица 2) нельзя исключить, что выявленная лабораторная картина более характерна для подтипа 2M, однако для точного определения подтипа БВ данным пациентам, по-видимому, необходимо проведение молекулярно-генетического тестирования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение расширенного лабораторного фенотипирования в рамках программы дистанционной диагностики БВ позволяет точно определить подтип заболевания у большинства обследуемых. Применение многоуровневой диагностики с использованием МА обеспечивает подтверждение ранее полученных данных и потенциально служит инструментом отбора пациентов, нуждающихся в последующем молекулярно-генетическом обследовании. Таким образом, установка подтипа БВ является сложным многоступенчатым процессом, требующим нескольких этапов исследований с применением различных методик лабораторного анализа и может быть реализована в том числе и в дистанционном формате.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Poletaev A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5209-2099>

Seregina E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7534-3863>

Pshonkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>

Fedorova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4567-1871>

Karamyan N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9865-527X>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

Литература

- Reininger A.J., Heijnen H.F., Schumann H., Specht H.M., Schramm W., Ruggeri Z.M. Mechanism of platelet adhesion to von Willebrand factor and microparticle formation under high shear stress. *Blood* 2006; 107 (9): 3537–45. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0618
- Wang J.-W., Bouwens E.A., Pintao M.C., Voorberg J., Safdar H., Valentijn K.M., et al. Analysis of the storage and secretion of von Willebrand factor in blood outgrowth endothelial cells derived from patients with von Willebrand disease. *Blood* 2013; 121 (14): 2762–72. DOI: 10.1182/blood-2012-06-434373
- Moake J.L., Turner N.A., Stathopoulos N.A., Nolasco L.H., Hellums J.D. Involvement of large plasma von Willebrand factor (vWF) multimers and unusually large vWF forms derived from endothelial cells in shear stress-induced platelet aggregation. *J Clin Invest* 1986; 78 (6): 1456–61. DOI: 10.1172/JCI112736
- Sadler J.E., Budde U., Eikenboom J.C., Favaloro E.J., Hill F.G., Holmberg L., et al. Update on the pathophysiology and classification of von Willebrand disease: a report of the Subcommittee on von Willebrand Factor. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (10): 2103–14. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02146
- Tosetto A., Castaman G. How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood* 2015; 125 (6): 907–14. DOI: 10.1182/blood-2014-08-551960
- Sanders Y.V., Giezenaar M.A., Laros-van Gorkom B.A., Meijer K., van der Bom J.G., Crossen M.H., et al. von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014; 12 (7): 1066–75. DOI: 10.1111/jth.12586
- Tosetto A., Castaman G., Rodeghiero F. Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *J Thromb Haemost* 2013; 11 Suppl 1: 142–50. DOI: 10.1111/jth.12248
- Полетаев А.В., Серегина Е.А., Федорова Д.В., Жарков П.А. Современные возможности дистанционной диагностики болезни Виллебранда у детей, проживающих на территории РФ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (3): 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-54-60
- Nichols W.L., Hultin M.B., James A.H., Manco-Johnson M.J., Montgomery R.R., Ortel T.L., et al. Von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia* 2008; 14 (2): 171–232. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
- Румянцев А.Г., Масчан А.А., Вдовин В.В., Свиринов П.В. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению детей с гемофилией А, гемофилией В и болезнью Виллебранда. 2015. [Электронный ресурс]. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/16%20Koagulopatii_16/#ФЕДЕРАЛЬНЫЕ_КЛИНИЧЕСКИЕ_РЕКОМЕНДАЦИИ_по_диагностике_и_лечению_детей_с_гемофилией_А_гемофилией_В_и_болезнью_Виллебранда_у_детей (Дата обращения 23.11.2020)
- Laffan M.A., Lester W., O'Donnell J.S., Will A., Tait R.C., Goodeve A., et al. The diagnosis and management of von Willebrand disease: a United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Hematology. *Br J Haematol* 2014; 167 (4): 453–65. DOI: 10.1111/bjh.13064
- Pérez-Rodríguez A., Batlle J., Corrales I., Borrás N., Rodríguez-Trillo A., Lourés E., et al. Role of multimeric analysis of von Willebrand factor (VWF) in von Willebrand disease (VWD) diagnosis: Lessons from the PCM-EVW-ES Spanish project. *PLoS One* 2018; 13 (6): e0197876. DOI: 10.1371/journal.pone.0197876
- Schneppenheimer R., Budde U., Krey S., Drewke E., Bergmann F., Lechler E., et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. *Thromb Haemost* 1996; 76 (4): 598–602.
- Mazurier C., Meyer D. Factor VIII binding assay of von Willebrand factor and the diagnosis of type 2N von Willebrand disease. Results of an international survey. *Thromb Haemost* 1996; 76 (2): 270–4.
- Tagliaferri A., Rivolta G.F., Biasoli C., Valdré L., Roderigo G., D'Incà M., et al. A web-based registry of inherited bleeding disorders in the Region of Emilia-Romagna: results at three and a half years. *Haemophilia* 2008; 14 (2): 343–54. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2007.01623.x
- Iorio A., Olivecchio E., Morfini M., Mannucci P.M.; Association of Italian Haemophilia Centres Directors. Italian registry of haemophilia and allied disorders. Objectives, methodology and data analysis. *Haemophilia* 2008; 14 (3): 444–53. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2008.01679.x
- Favaloro E.J., Mohammed S., Koutts J. Identification and prevalence of von Willebrand disease type 2N (Normandy) in Australia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20 (8): 706–14. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328332d022
- Ghosh K., Trasi S., Shetty S., Mohanty D. Use of a new enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of type 2N von Willebrand disease and its prevalence in an Indian population. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17 (1): 7–11. DOI: 10.1097/01.mbc.0000198048.42634.5a
- Casonato A., Pontara E., Zerbini P., Zucchetto A., Girolami A. The evaluation of factor VIII binding activity of VWF by means of an ELISA method. Significance and practical applications. *Am J Clin Pathol* 1998; 109 (3): 347–52. DOI: 10.1093/ajcp/109.3.347
- Ribba A.S., Loisel I., Lavergne J.M., Juhan-Vague I., Obert B., Cherel G., et al. Ser968Thr mutation within the A3 domain of von Willebrand factor (VWF) in two related patients leads to a defective binding of VWF to collagen. *Thromb Haemost* 2001; 86 (3): 848–54.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 01.09.2020
Принята к печати 15.09.2020

Контактная информация:
Першин Дмитрий Евгеньевич,
младший научный сотрудник, врач
клинической лабораторной диагностики
лаборатории трансплантационной
иммунологии и иммунотерапии
гемобластозов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России.
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dimprsh@icloud.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-108-118

Использование метода проточной цитофлуориметрии для верификации диагноза X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го и 2-го типов

Д.Е. Першин, В.А. Ведмедская, М.С. Фадеева, И.С. Владимиров, Е.А. Кулаковская, А.А. Роппельт, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Ю.А. Родина, М.А. Масчан, А.Ю. Щербина

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

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) – жизнеугрожающее иммунодефицитное состояние, характеризующееся гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом, лимфопролиферацией и гипогаммаглобулинемией. Наиболее частыми формами являются ХЛП 1-го (ХЛП1) и 2-го (ХЛП2) типов. В основе данных состояний лежат мутации в генах *SH2D1A* или *BIRC4/XIAP*, кодирующие белки SAP и XIAP соответственно. Ранняя постановка диагноза дает возможность не только своевременно скорректировать терапию и избежать развития тяжелых состояний, но и начать подготовку к трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. В данной статье описана разработка надежного и быстрого метода лабораторной диагностики ХЛП1 и ХЛП2, основанного на проточной цитофлуориметрии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В исследование были включены 89 пациентов с подозрением на ХЛП в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, обследованных в период с июля 2016 г. по февраль 2020 г. Снижение внутриклеточной экспрессии SAP было выявлено у 9 пациентов, XIAP – у 10 больных, диагноз был подтвержден выявлением мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно. Также были обнаружены отклонения от нормы в экспрессии соответствующих белков у матерей данных пациентов, являвшихся носительницами дефектного гена. В результате анализа полученных данных были рассчитаны оптимизированные пороговые уровни значений экспрессии белков SAP и XIAP в Т-лимфоцитах (50% и 80% соответственно) и NK-лимфоцитах (45% и 75% соответственно). Чувствительность и специфичность данного метода составили 100% для каждого исследуемого белка. Разработанная в данном исследовании методика оценки внутриклеточной экспрессии белков SAP и XIAP с помощью проточной цитофлуориметрии у пациентов с подозрением на ХЛП1 или ХЛП2 позволяет проводить высокоточную диагностику этих заболеваний в короткие сроки.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, проточная цитометрия, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, ген *SH2D1A*, ген *XIAP*, *iNKT*, белок SAP, белок XIAP

Першин Д.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 108–118.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-108-118

Verification of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 and 2 using a flow cytometry method

D.E. Pershin, V.A. Vedmedskaya, M.S. Fadeeva, I.S. Vladimirov, E.A. Kulakovskaya, A.A. Roppelt, A.M. Kiev, E.V. Raykina, Yu.A. Rodina, M.A. Maschan, A.Yu. Shcherbina

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

X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP) is a life-threatening primary immunodeficiency, characterized by hemophagocytic lymphohistiocytosis, lymphoproliferation and hypogammaglobulinemia. The most frequent forms of XLP – XLP1 and XLP2 – are caused by mutations of the *SH2D1A* and *BIRC4/XIAP* genes, coding for SAP and XIAP proteins, respectively. Early diagnosis is important as it allows to prevent severe complications by introducing specific therapy and proceed to hematopoietic stem cell transplantation. Here we describe validation of precise and fast flow cytometry-based method of XLP1 and XLP2 laboratory diagnostics. This study is supported by the Independent Ethics Committee and approved by the Academic Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology. 89 patients from 2 months to 18 years of age seen at our Center from July 2016 to February 2020 with symptoms suspicious of XLP were included in the study. Decrease of SAP intracellular expression was found in 9 patients, and XIAP – in 10 patients. In all of them XLP diagnosis was confirmed by detection of *SH2D1A* or *XIAP* mutations, respectively. Female mutations carries from the families of these patients demonstrated abnormal expression of respective proteins. Analysis of the data allowed to calculate the optimized cut-off numbers for the SAP and XIAP expression, which was 50% and 80% in T lymphocytes (respectively) and 45% and 75% in NK lymphocytes (respectively). Specificity and sensitivity of the method was 100% for both proteins. Therefore the method of assessment of SAP and XIAP intracellular expression via flow cytometry allows fast and precise diagnostics of XLP1 and XLP2.

Key words: primary immunodeficiency, flow cytometry, X-linked lymphoproliferative syndrome, hemophagocytic lymphohistiocytosis, *SH2D1A* gene, SAP, XIAP gene, *iNKT*, SAP protein, XIAP protein

Pershin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 108–118.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-108-118

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.09.2020
Accepted 15.09.2020

Correspondence:
Dmitry E. Pershin,
Junior Researcher, Doctor of Medical
Laboratory, Laboratory of Hematopoietic
stem cell transplantation and
Immunotherapy, Dmitry Rogachev National
Medical Research Center of Pediatric
Hematology, Oncology, Immunology,
Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: dimprsh@icloud.com

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром (ХЛП) представляет собой группу редких первичных иммунодефицитных состояний, характеризующихся гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (ГЛГ), доброкачественной и злокачественной лимфопролиферацией, повышенной чувствительностью к вирусной инфекции Эпштейна–Барр (ЭБВ) и другими иммунологическими нарушениями [1]. На сегодняшний день подробно описаны 2 типа этого состояния: ХЛП 1-го (ХЛП1) и 2-го (ХЛП2) типов, в основе патогенеза которых лежат мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно [2, 3]. Для пациентов с ХЛП характерен высокий уровень смертности, в основном обусловленный развитием ГЛГ. Данное состояние наблюдается при гиперактивации Т-лимфоцитов и макрофагов, их накоплении в различных органах и тканях с нарастанием мощного системного воспалительного ответа, зачастую приводящего к летальному исходу [4, 5]. На настоящий момент трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является единственной куративной опцией для данного иммунодефицита [6–8].

Ген *SH2D1A* кодирует белок SAP (14kDa/128aa) или SLAM-ассоциированный белок, представленный преимущественно доменом Src Homology 2 (SH2) [9, 10]. Экспрессия SAP характерна преимущественно для Т- и NK-лимфоцитов, в В-лимфоцитах, макрофагах и дендритных клетках SAP отсутствует либо экспрессируется в минимальных количествах [11, 12]. Иммунологические отклонения у пациентов с ХЛП1 в основном ассоциированы с нарушением регуляции цитотоксического ответа и гуморального звена. Так, NK- и CD8 Т-лимфоциты демонстрируют нарушенный клеточно-опосредованный киллинг ЭБВ-инфицированных лимфоцитов [6, 11–13]. SAP-опосредованный сигналинг важен для развития инвариантных NKT-лимфоцитов (iNKT) – клеток с рестриктированным типом Т-клеточного рецептора ($V\alpha 24$ -J αQ), распознающего молекулы главного комплекса гистосовместимости типа MHC Ib (CD1d). iNKT-клетки играют важную роль в развитии аутоиммунных заболеваний и в процессах распознавания опухолевых клеток. У пациентов с дефицитом SAP данная популяция резко снижена либо отсутствует [11, 12, 14]. На настоящий момент, согласно литературным данным, известно порядка 130 мутаций в гене *SH2D1A*, не имеющих четкой корреляции с клинической картиной [5, 13]. Также описаны случаи реверсивного мозаицизма в лимфоидных популяциях, восстанавливающие дикий тип гена и, как правило, экспрессию белка [5, 12, 15, 16].

Белок XIAP принадлежит семейству ингибиторов апоптоза (IAP) и состоит из 3 BIR-доменов, убиквитин-ассоциированного домена и С-концевого RING-домена, обладающего активностью убиквитинлигазы [17]. XIAP экспрессируется всеми типами клеток, и его

экспрессия значительно увеличивается в опухолевых клетках. XIAP является мощным ингибитором запрограммированной клеточной гибели благодаря своей способности напрямую блокировать активированные формы каспаз 3, 7 и 9 [18–20]. В отличие от пациентов с ХЛП1 больные с ХЛП2 характеризуются отсутствием лимфом, более высокой вероятностью развития ГЛГ и большей предрасположенностью к воспалительным заболеваниям [3, 6, 15, 17, 18, 21, 22]. Т-лимфоциты пациентов с ХЛП2 проявляют повышенную чувствительность к апоптотическим сигналам *in vitro* [17, 23, 24]. У пациентов с дефицитом XIAP не описаны дефекты цитотоксичности или еще какие-либо иммунологические проявления, демонстрируемые пациентами с ХЛП1, подтверждая, что ХЛП1 и ХЛП2 являются различными заболеваниями.

В данной работе описан метод лабораторной диагностики, основанный на проточной цитофлуориметрии, для пациентов с подозрением на ХЛП. Быстрое выявление данного состояния позволяет своевременно скорректировать терапию и инициировать подготовку пациента к процедуре ТГСК. Данный метод позволяет усовершенствовать существующий подход в диагностике пациентов с ХЛП1 и ХЛП2 и расширить понимание патогенеза этих состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Пациенты

В исследование были включены пациенты, консультированные в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в период с июля 2016 г. по февраль 2020 г. в связи с наличием клинико-анамнестических данных, наблюдаемых при ХЛП. Определение экспрессии белка SAP выполнено 44 пациентам, медиана возраста составила 7 лет (от 3 месяцев до 18 лет). Определение экспрессии белка XIAP выполнено 45 пациентам, медиана возраста составила 5 лет (от 2 месяцев до 18 лет). Всем пациентам также было выполнено молекулярно-генетическое исследование генов *SH2D1A* и *XIAP*. Пациенты были разделены на 2 группы: больные, у которых были выявлены мутации в гене *SH2D1A* (9 пациентов из 8 семей, медиана возраста 8 лет (от 3 до 17 лет)) или *XIAP* (10 пациентов из 9 семей, медиана возраста 3 года (от 2 мес до 14 лет)) (таблицы 1, 2), и пациенты, у которых мутации в данных генах не выявлены, и в дальнейшем им были установлены другие диагнозы.

Оценка внутриклеточной экспрессии белков SAP или XIAP была также выполнена матерям пациентов,

являющимся носителями мутации в соответствующем гене (3 матери с мутациями в гене *SH2D1A* и 8 матерей с мутациями в гене *XIAP*). Для части пациентов с подтвержденными мутациями в генах *SH2D1A* ($n = 7$) и *XIAP* ($n = 6$) было проведено определение количества iNKT-клеток.

В исследование также вошли образцы периферической крови от условно здоровых индивидуумов в возрасте от 18 до 50 лет ($n = 93$ (SAP); $n = 71$ (XIAP)).

Оценка экспрессии белков SAP и XIAP

Образцы венозной крови с этилендиаминетрауксусной кислотой поступили в лабораторию трансплантационной иммунологии и иммунотерапии гемобластозов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Клетки цельной крови фиксировались и пермеабелизовались с помощью набора реагентов IntraPrep Permeabilization Reagent (Becton Dickinson). Затем производилось поэтапное окрашивание первичными моноклональными антителами (Purified Mouse SH2D1A (clone 1C9, Abnova), Purified Mouse Anti-XIAP (Clone 48/hILP/XIAP, Becton Dickinson), Purified Mouse IgG2a κ Isotype Control (Clone G155-178, Becton Dickinson), Purified Mouse IgG1, κ Isotype Control (Clone X40, Becton Dickinson)), вторичными

конъюгированными с флюорохромами антителами (FITC Anti-Mouse IgG2a (Clone R19-15, Becton Dickinson), PE Rat anti-Mouse IgG1 Secondary Antibody (Clone RPA-T4, eBioscience)) и окрашивание поверхностных линейно-специфических антигенов (CD3 PerCP (Clone SK7, Becton Dickinson), CD56 APC (Clone NCAM16.2, Becton Dickinson)).

Сбор данных проводился на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson), для каждого образца было собрано не менее 20 000 событий в регионе лимфоцитов. Анализ данных выполнен с помощью программного обеспечения Kaluza Analysis (Beckman Coulter). Оценка экспрессии белков проводилась в регионах CD3⁺ (Т-лимфоциты) и CD56⁺ (NK-лимфоциты) в сравнении с уровнями экспрессии в контрольном образце (условно здоровый индивидуум). Для исключения неспецифического связывания использовались изотермические контрольные антитела. Долю клеток, содержащих SAP/XIAP, определяли путем постановки на гистограмме, совмещающей данные контрольного и исследуемого образцов, гейта, захватывающего < 2% клеток изотипического контроля (рисунки 1). С применением данной стратегии гейтирования в группе условно здоровых индивидуумов (SAP ($n = 71$) и XIAP ($n = 93$)) были получены референсные интер-

Таблица 1

Характеристика пациентов с ХЛП1

Table 1

General characteristics of all enrolled XLP1-patients

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	SAP в Т-клетках, % SAP expression T cell, %	SAP в NK- клетках, % SAP expression NK cell, %	Качественная оценка Interpretation	Генетический вариант в гене <i>SH2D1A</i> <i>SH2D1A</i> sequence variants	Экзон Exon	Тип варианта Mutation type	iNKT (доля среди CD3- лимфоцитов), % iNKT (of CD3 lymphocytes), %
1	8	3	1	Отсутствует Absence	c.97G>T, p.Asp33Tyr	Экзон 1 Exon 1	Миссенс Missense	0,03
2	17	10	10	Резко снижена Severely reduced	c.160T>A, p.Tyr54Asn	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	0,01
3	8	3	2	Отсутствует Absence	c.162C>A, p.Tyr54Ter	Экзон 2 Exon 2	Нонсенс Nonsense	0,01
4a	5	2	1	Отсутствует Absence	c.245dupA, p.Asn82LysfsTer22	Экзон 3 Exon 3	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ frameshift mutation	0
5a	3	1	1	Отсутствует Absence	c.245dupA, p.Asn82LysfsTer22	Экзон 3 Exon 3	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ frameshift mutation	0,03
6	6	2	1	Отсутствует Absence	c.287dupT, p.Pro97ThrfsTer7	Экзон 3 Exon 3	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ frameshift mutation	—
7	11	2	1	Отсутствует Absence	c.293 T>C, p.Leu98Pro	Экзон 3 Exon 3	Миссенс Missense	0,01
8	13	3	6	Отсутствует Absence	c.del1ex, p.?	—	Делеция экзона 1 Deletion of exon 1	0
9	7	1	0	Отсутствует Absence	c.del1-4ex, p.?	—	Делеция гена Deletion of gene	—
Норма Threshold		> 50	> 45					0,05–1,16

Примечание. Здесь и в табл. 2: 1 – генетические варианты ХЛП указаны согласно номенклатуре Human Genome Variation Society (<http://varnomen.hgvs.org/>), транскрипты: XIAP NM_001167.3, SH2D1A NM_002351.4 (RefSeq; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>); а – обозначение пациентов из одной семьи. Notes. Here and in Table 2: 1 – genetic variants of X-linked lymphoproliferative syndrome are indicated according to the Human Genome Variation Society (<http://varnomen.hgvs.org/>), transcripts XIAP NM_001167.3, SH2D1A: NM_002351.4 (RefSeq; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>); a – indicates individuals from the same family

валы экспрессии белков SAP и XIAP. В дальнейшем нижние значения референсных интервалов для каждой клеточной популяции были приняты как дискриминирующие в предполагаемой диагностике ХЛП.

Для дальнейшего анализа данные были сгруппированы в зависимости от уровня внутриклеточной экспрессии белка в сравнении с принятыми диагностическими пороговыми значениями: образцы со сниженной экспрессией SAP ($n = 9$) и XIAP ($n = 10$) и образцы, у которых экспрессия белков SAP ($n = 35$) и XIAP ($n = 35$) в пределах нормы.

Для контроля качества преаналитического и аналитического этапов были установлены следующие условия выполнения исследования: наличие контрольного образца крови, полученного от условно здорового индивидуума; хранение и транспортировка образцов при температуре 18–25°C не более 24 ч после забора материала.

Также была проведена оценка экспрессии белков SAP и XIAP в материале 3 здоровых индивидуумов с учетом влияния таких факторов, как время и температура хранения. Дизайн эксперимента был пред-

ставлен оценкой экспрессии белков в 3 временных точках: через 4, 24 и 48 ч от момента забора периферической крови, при хранении ее при температуре +4°C и при комнатной температуре (22–25°C).

Контроль качества работы проточного цитометра производился посредством регулярной калибровки частицами CS&T (Cytometer Setup and Tracking beads, Becton Dickinson) с помощью стандартной утилиты прибора "CST", что обеспечивает стабильность и воспроизводимость исследований.

Была принята следующая качественная интерпретация уровня экспрессии: 0–10% – отсутствие белка, 11–30% – резкое снижение белка, > 30% (до установленного порогового значения) – количество белка снижено.

Оценка количества iNKT-лимфоцитов

Относительное количество iNKT-лимфоцитов определялось путем поверхностного окрашивания клеток периферической крови, для чего были использованы следующие моноклональные анти-тела: CD3 PerCP (Clone SK7, Becton Dickinson), Anti-

Таблица 2
Характеристика пациентов с ХЛП2

Table 2
General characteristics of all enrolled XLP2-patients

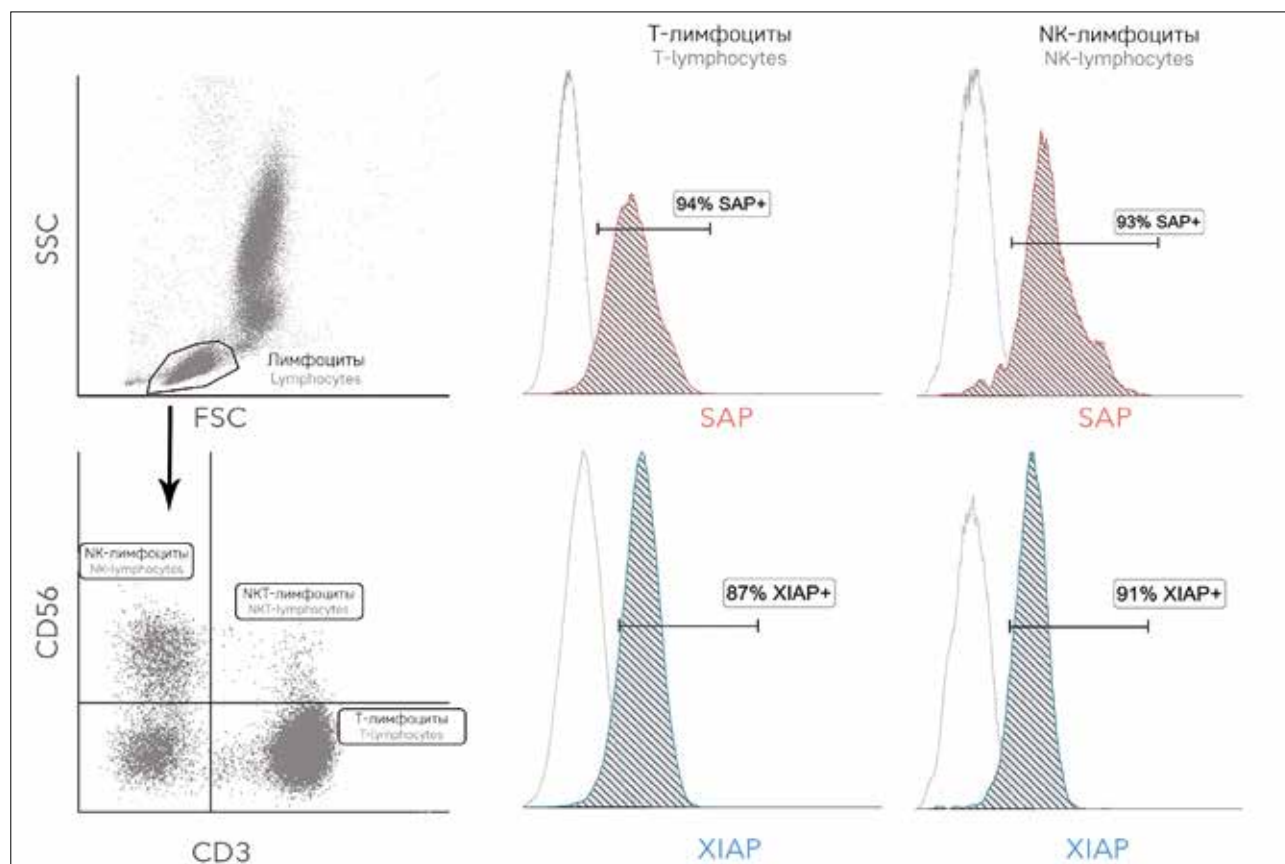
Пациент Patient	Возраст годы Age	XIAP в Т-клетках, % XIAP expression T cell, %	XIAP в НК- клетках, % XIAP expression NK cell, %	Качественная оценка Interpretation	Генетический вариант в гене XIAP1 XIAP sequence variants	Экзон Exon	Тип варианта Mutation type	iNKT (доля среди CD3- лимфоцитов), % iNKT (of CD3 lymphocytes), %
1	4 года 4 y.o.	23	18	Резко снижена Severely reduced	c.219G>A, p.Trp73Ter	Экзон 2 Exon 2	Нонсенс Nonsense	0,01
2	3 месяца 3 months	64	30	Снижена Reduced	c.389_392delACAG p.Asp130GlyfsTer11	Экзон 2 Exon 2	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ frameshift mutation	0,05
3	2 года 2 y.o.	77	30	Снижена Reduced	c.599G>A, p.Cys200Tyr	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	–
4	3 года 3 y.o.	42	22	Снижена Reduced	c.664C>T, p.Arg222Ter	Экзон 2 Exon 2	Нонсенс Nonsense	–
5	6 месяцев 6 months	22	8	Резко снижена Severely reduced	c.1027_1030delCATT, p.His343Ter	Экзон 4 Exon 4	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ frameshift mutation	0,04
6	6 лет 6 y.o.	3	7	Отсутствует Absence	c.1386dupT, p.Val463Cysfs*10c	Экзон 7 Exon 7	Дупликация/ сдвиг рамки Duplication/ frameshift mutation	0,18
7	6 лет 6 y.o.	29	21	Резко снижена Severely reduced	c.1391delC p.Pro464LeufsTer5	Экзон 7 Exon 7	Делеция/сдвиг рамки Deletion/ frameshift mutation	–
8	7 месяцев 7 months	2	3	Отсутствует Absence	c.del2-5, p.?	–	Делеция экзонов 2–5 Deletion of exons 2–5	0,08
9a	2 месяца 2 months	69	20	Снижена Reduced	c.del4-5ex, p.?	–	Делеция экзонов 4–5 Deletion of exons 4–5	0,04
10a	14 лет 14 y.o.	61	73	Снижена Reduced	c.del4-5ex, p.?	–	Делеция экзонов 4–5 Deletion of exons 4–5	–
Норма Threshold		> 80	> 75					0,05–1,16

Рисунок 1

Стратегия гейтирования лимфоцитов (дот-плоты) и экспрессия белков SAP и XIAP (гистограммы) в Т- и NK-лимфоцитах. Серая открытая гистограмма отражает изотип-контроль, цветная – экспрессию белка в лимфоцитах здорового индивидуума

Figure 1

Healthy individual T- and NK-lymphocyte gating strategy and histograms of SAP and XIAP expression levels in both cell populations. Unshaded histograms represent isotype controls



iNKT (IgG1) PE (Clone 6B11, Becton Dickinson), IgG1 PE (Clone MOPC-21, Becton Dickinson), CD45 FITC (Clone J33, eBioscience, CD161 APC (Clone DX12, Becton Dickinson). Исследование было выполнено для 7 пациентов с ХЛП1 и 6 больных с ХЛП2, а также для группы условно здоровых доноров ($n = 35$).

Статистическая обработка данных

Нами были рассчитаны референсные интервалы экспрессии белков и относительного количества iNKT-лимфоцитов (на основе 2,5 и 97,5 перцентилей) для следующих когорт: условно здоровые индивидуумы, пациенты с подтвержденным ХЛП и больные, не имеющие мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP*. Для выявления статистически значимых различий содержания iNKT в когортах пациентов с ХЛП и условно здоровых доноров использован U-критерий Манна-Уитни. В дальнейшем проведен ROC-анализ для определения оптимизированного порогового диагностического значения в целях увеличения чувствительности и специфичности теста для каждого белка в каждой отдельной клеточной популяции. Для ROC-анализа использовались данные 8 пациентов с ХЛП1 и 9 больных с ХЛП2 (в парах сиблингов случайным

образом исключался один из них). Обработка данных проводилась при помощи программного обеспечения PRISM 7 (GraphPad Software).

Молекулярно-генетический анализ

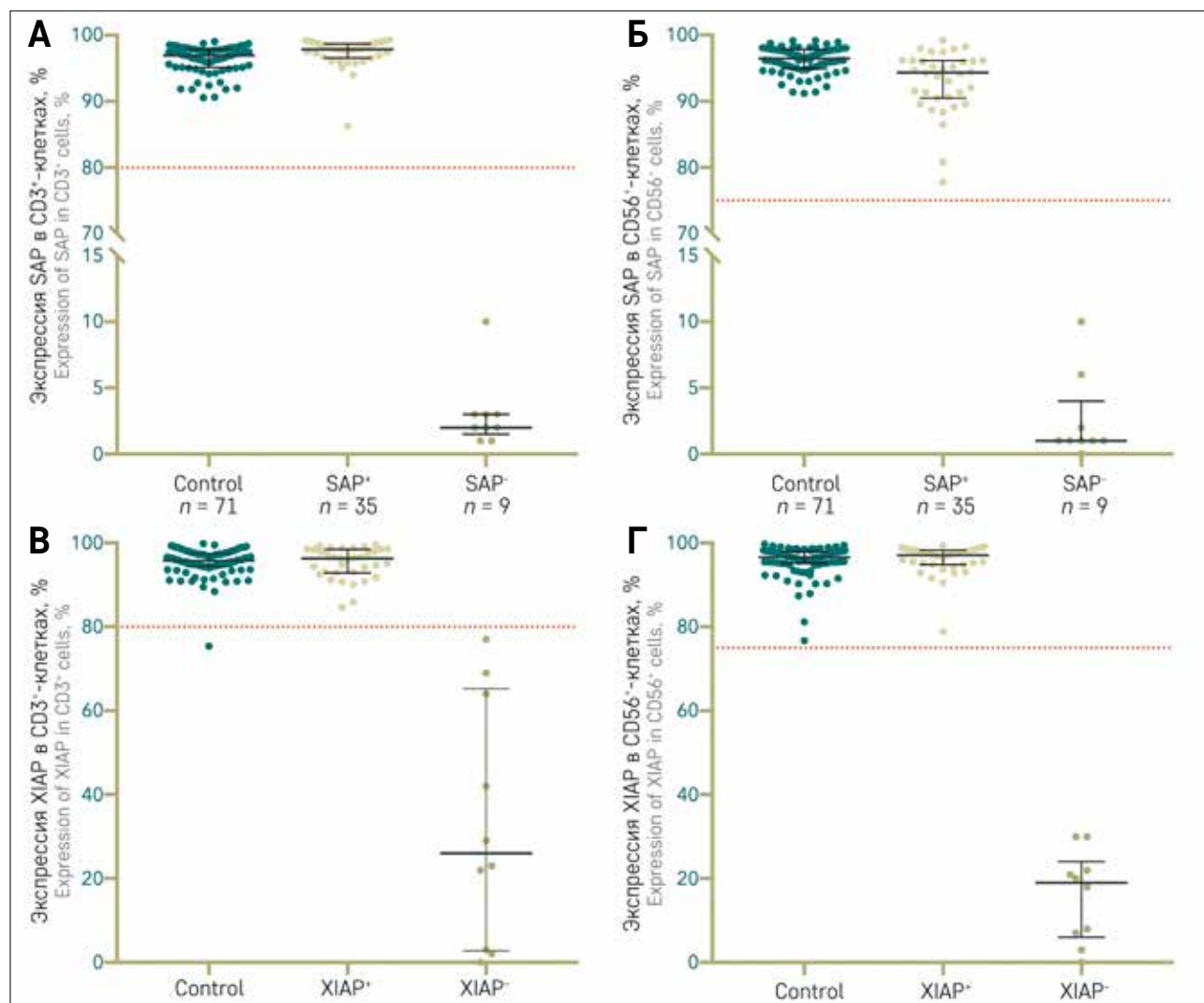
Геномная ДНК была выделена из периферической крови с использованием набора «ДНК-сорб В» (ИнтерЛабСервис, Россия) или с помощью автоматических станций NorDiag (Норвегия) и QIAasymphony SP/AS (Германия). Все кодирующие экзоны генов *SH2D1A* и *XIAP* с прилегающими к ним участками интронов (в пределах минимум 25 пар оснований от границ экзона) были амплифицированы с помощью полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием по Сэнгеру с использованием набора реагентов BigDye Terminator v3.1 и автоматического секвенатора ABI Prism 3500 (Applied Biosystems, США). Полученные результаты сравнивали с геномной последовательностью генов *SH2D1A* и *XIAP*, представленной в референсном геноме человека (chrX: 124,346,563-124,373,160 и 123,859,724-123,913,979 соответственно). Для нескольких пациентов поиск мутаций проводился методом высокопроизводительного секвенирования (NGS) на платформе NextSeq

Рисунок 2

Экспрессия белков SAP и XIAP среди Т- (CD3⁺) и NK- (CD56⁺) лимфоцитов в группах пациентов и здоровых доноров. Точечные дот-плоты (медиана с межквартильным интервалом), демонстрирующие распределение значений экспрессии белков SAP и XIAP среди когорты здоровых индивидиуов (control), среди пациентов с подозрением на ХЛП и не подтвержденным в дальнейшем диагнозом (SAP⁺ и XIAP⁺) и среди пациентов с подтвержденным ХЛП (SAP⁻ и XIAP⁻). Красная пунктирная линия отображает оптимизированное пороговое значение экспрессии

Figure 2

Expression of SAP and XIAP in T (CD3⁺) and NK (CD56⁺) lymphocytes in patients and healthy donors. Dot plots (median with an interquartile interval) represent distribution of protein expression values in the cohort of healthy donors (control), in patients with suspected but discarded XLP (SAP⁺/XIAP⁺), and in patients with genetically verified XLP (SAP⁻/XIAP⁻). Red dotted line marks optimized protein expression threshold for patients with suspected XLP



(Illumina, США). Для пробоподготовки была использована система гибридационного обогащения библиотек SeqCap EZ (Roche, Швейцария). Клиническая значимость выявленных генетических вариантов, отличающихся от референсной последовательности, определялась на основании рекомендаций American College of Medical Genetics and Genomics [25].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование экспрессии SAP и XIAP в группе условно здоровых индивидиуов

Нами были рассчитаны референсные интервалы экспрессии белков SAP ($n = 71$) и XIAP ($n = 93$)

в Т- и NK-лимфоцитах в когорте здоровых индивидиуов. Значения экспрессии SAP составили 91–99% (медиана 97%) в Т-лимфоцитах и 91–99% (медиана 96%) в NK-лимфоцитах. Значения экспрессии XIAP составили 89–100% (медиана 96%) для Т-клеток и 83–99% (медиана 97%) для NK-клеток (рисунки 2, 4А, Б).

Исследование влияния различных условий хранения диагностического материала на оценку экспрессии белков SAP и XIAP

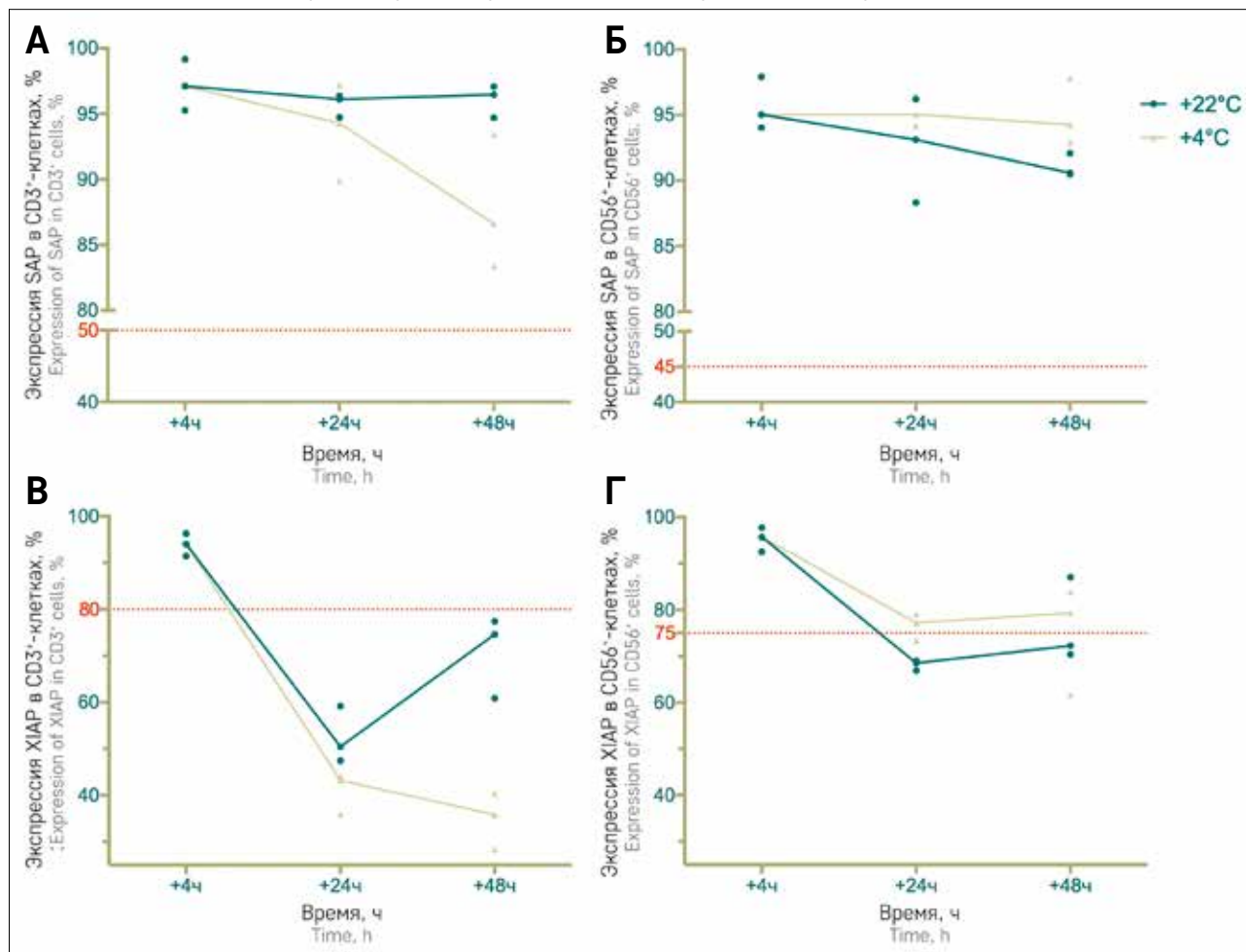
При изучении влияния условий хранения материала на стабильность определения экспрессии белка SAP было выявлено, что в течение всех 48 ч

Рисунок 3

Влияние температуры и длительности хранения материала на оценку экспрессии белков SAP и XIAP здоровых индивидуумов (+4, +24 и +48 ч). Красная пунктирная линия соответствует оптимизированному пороговому значению для диагностики пациентов с подозрением на ХЛП

Figure 3

The effect of the sample storage (time) at different temperature conditions on the measured SAP and XIAP expression in healthy donors. Red dotted line marks optimized protein expression threshold for patients with suspected XLP



как в Т-, так и в NK-лимфоцитах при любых температурных условиях экспрессия оставалась выше установленного порогового диагностического значения (медиана через 48 ч в Т-лимфоцитах – 94%; в NK-лимфоцитах – 93%) (рисунки 3А, Б). Экспрессия белка XIAP уже через 24 ч была резко снижена относительно порогового уровня как в Т- (при +4°C медиана значений составила 43%, при +22°C – 50%), так и в NK-лимфоцитах (медиана значений при 4°C составила 77% и при 22°C – 69%) (рисунки 3В, Г).

Исследование экспрессии SAP у пациентов с мутациями в гене *SH2D1A*

Во всех 9 образцах с подтвержденной мутацией в гене *SH2D1A* определялось резкое снижение SAP относительно порогового значения или отсутствие экспрессии белка (медиана 2% для Т- и 1% для NK-лимфоцитов; разброс 1–10% для Т- и 0–10% для NK-лимфоцитов) (рисунки 2, 4В).

Исследование экспрессии XIAP у пациентов с мутациями в гене *XIAP*

Во всех 10 образцах с подтвержденной мутацией в гене *XIAP* отмечалось снижение уровня экспрессии белка относительно порогового значения (медиана 36% для Т- и 21% для NK-клеток; разброс 2–77% для Т- и 3–73% для NK-лимфоцитов) (рисунки 2, 4Г).

Исследование экспрессии SAP и XIAP у пациентов без мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно

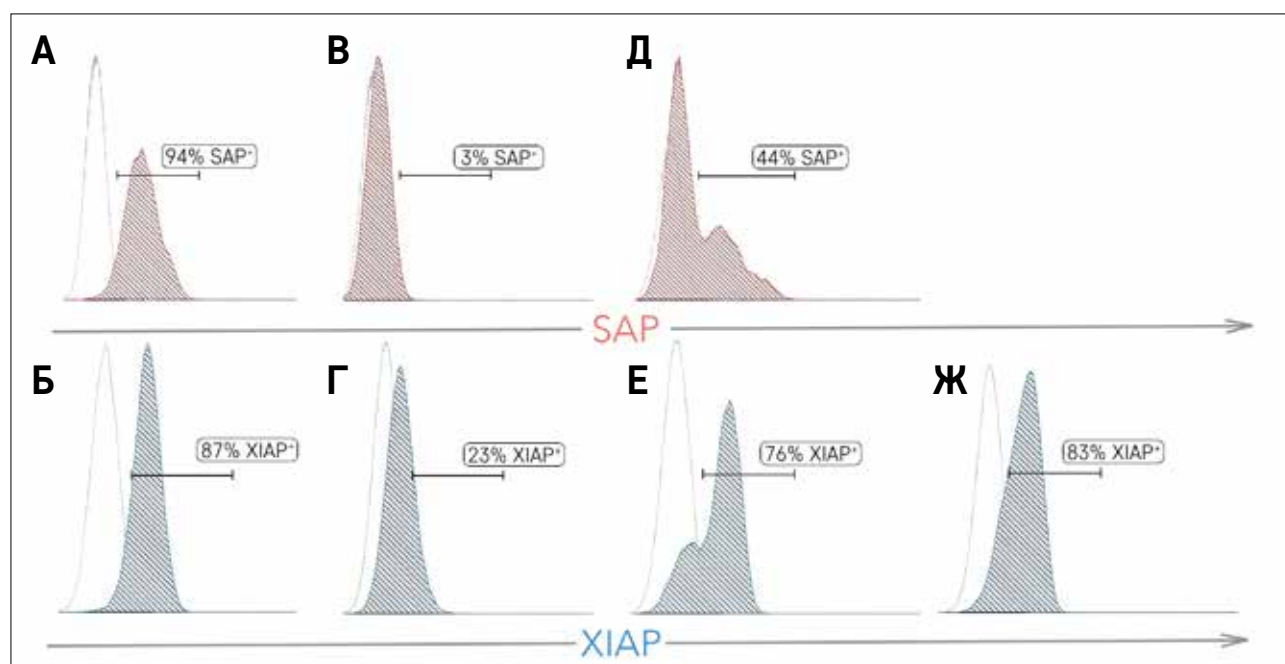
При оценке экспрессии белка SAP и XIAP в группе пациентов, не имеющих мутаций, значения для Т- и NK-лимфоцитов находились выше установленных пороговых значений и не имели отличий от группы условно здоровых индивидуумов. Медиана экспрессии SAP для Т-клеток составила 98%, разброс 86–99%; медиана для NK-клеток – 94%, разброс 78–99%. Экспрессия XIAP: медиана 96%, разброс 85–100%

Рисунок 4

Стратегия гейтирования лимфоцитов (дот-плоты) и экспрессия белков SAP и XIAP (гистограммы) в Т- и NK-лимфоцитах. Серая открытая гистограмма отражает изотип-контроль, цветная – экспрессию белка в лимфоцитах здорового индивидуума. Экспрессия белков SAP и XIAP в норме и при ХЛП: А – вариант экспрессии белка SAP здорового индивидуума; Б – вариант экспрессии белка XIAP здорового индивидуума; В – отсутствующая экспрессия SAP при наличии клинической картины ХЛП и мутации в гене *SH2D1A*; Г – резко сниженная экспрессия XIAP при наличии клинической картины ХЛП и мутации в гене *XIAP*; Д – бимодальное распределение экспрессии белка SAP в Т-лимфоцитах матери, являющейся подтвержденным носителем мутации в гене *SH2D1A*; Е – бимодальное распределение экспрессии белка XIAP в Т-лимфоцитах матери, являющейся подтвержденным носителем мутации в гене *XIAP*; Ж – картина сглаженности экспрессии белка XIAP в Т-лимфоцитах матери, являющейся подтвержденным носителем мутации в гене *XIAP*

Figure 4

Examples of different SAP/XIAP expression patterns (in T-lymphocytes) in healthy donors and XLP patients. А – healthy donor SAP expression; Б – healthy donor XIAP expression; В – absence of SAP expression in a patient with the clinical picture of XLP and confirmed mutation in the *SH2D1A* gene; Г – sharply reduced expression of XIAP in a patient with the clinical picture of XLP and a confirmed mutation in the *XIAP* gene; Д – bimodal distribution of T-lymphocytes SAP expression in confirmed *SH2D1A* mutation carrier; Е – bimodal distribution of T-lymphocytes XIAP expression in confirmed *XIAP* gene mutation carrier; Ж – smooth expression of the XIAP protein in T lymphocytes of a woman who is a confirmed carrier of the mutation in the *XIAP* gene



для Т-клеток; медиана 97%, разброс 79–99% для NK-клеток (рисунок 2).

Получение оптимизированного порогового значения уровня экспрессии для белков SAP и XIAP

Нами был произведен ROC-анализ данных больных с подтвержденными ХЛП1 и ХЛП2 и пациентов, не имеющих мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP*, позволивший получить оптимизированные пороговые значения экспрессии SAP – 50% для Т- и 45% для NK-лимфоцитов, со 100% показателями чувствительности и специфичности. Оптимизированные значения для XIAP составили 80% для Т- и 75% для NK-лимфоцитов, также со 100% показателями чувствительности и специфичности.

Исследование количества iNKT-лимфоцитов в группе условно здоровых индивидуумов и у пациентов с ХЛП1 и ХЛП2

Для получения референсного интервала процентного содержания iNKT-лимфоцитов нами

была исследована периферическая кровь 35 условно здоровых индивидуумов (0,05–1,16% iNKT среди Т-лимфоцитов). У всех пациентов с мутациями в гене *SH2D1A* выявили значительное снижение количества клеток данной популяции с медианой 0,01% (разброс 0–0,03%; $p < 0,0001$). У 3/6 пациентов, имеющих мутацию в гене *XIAP*, также выявили отклонения ниже порогового значения; в целом медиана значений для всех 6 пациентов составила 0,05% (разброс 0,01–0,18%; $p < 0,0002$) (рисунок 5).

Исследование экспрессии SAP и XIAP у матерей-носительниц мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно

Нами была исследована экспрессия белков SAP и XIAP матерей пациентов, являющихся носительницами мутаций соответствующих генов. У 3 женщин с мутациями в гене *SH2D1A* наблюдалась бимодальная экспрессия распределения SAP (рисунок 4Д), медиана экспрессии SAP в Т-клетках составила 44% (разброс 28–65%), в NK-лимфоцитах – 71% (разброс 20–73%).

Практически все (6/8) носители мутации в гене *XIAP* имели пограничные значения экспрессии белка при картине сглаженного в отрицательную зону пика, предполагающего наличие 2 популяций клеток – с нормальной и сниженной экспрессией белка. Оставшиеся 2 из 8 матерей имели бимодальное распределение. Во всей группе медиана экспрессии белка в Т-клетках составила 82% (разброс 75–91%), в NK-лимфоцитах – 80% (разброс 72–89%) (рисунки 4Е, Ж).

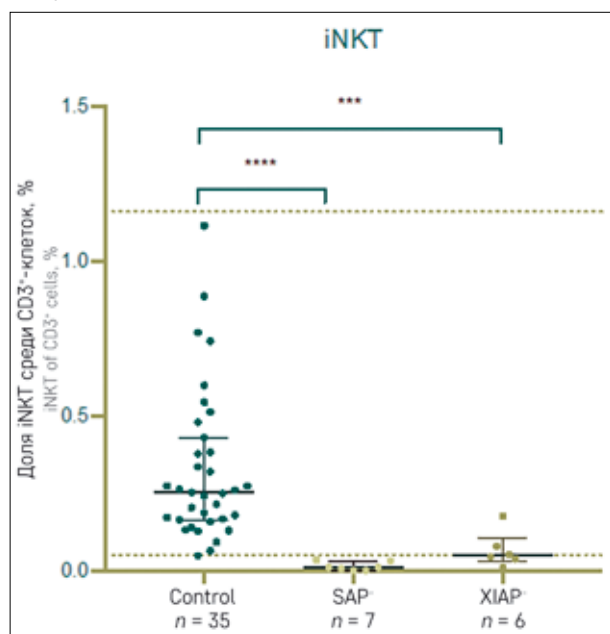
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ХЛП1 и ХЛП2 – редкие первичные иммунодефицитные состояния, часто осложняющиеся ГЛГ, требующим интенсивной иммуносупрессивной терапии, при отсутствии которой данное состояние приводит к летальному исходу. В связи с этим нами была поставлена цель по разработке лабораторного метода, позволяющего быстро и точно диагностиро-

Рисунок 5

Процентное количество iNKT-клеток среди Т- (CD3⁺) лимфоцитов в группах пациентов с ХЛП и здоровых доноров. Точечные дот-плоты (медиана с интерквартильным интервалом), демонстрирующие распределение значений iNKT среди когорты здоровых индивидуумов (control) и у пациентов с ХЛП (SAP⁺ и XIAP⁺). Серым на графике обозначен интервал соответствующий должностному количеству iNKT. Значение $p \leq 0,05$ принято за статистически значимое: * – $p \leq 0,05$, ** – $p \leq 0,01$, *** – $p \leq 0,001$, **** – $p \leq 0,0001$

Figure 5
The percentage of iNKT cells among T (CD3⁺) lymphocytes in XLP patients and healthy donors. Dot plots (median with an interquartile interval) represent distribution of iNKT percentage in the cohort of healthy donors (control) and in patients with genetically verified XLP (SAP⁺/XIAP⁺). The gray area marks normal range of iNKT cells. P values were calculated with Mann-Whitney U-test, $p \leq 0.05$ is taken as statistically significant: * – $p \leq 0.05$, ** – $p \leq 0.01$, *** – $p \leq 0.001$, **** – $p \leq 0.0001$



вать ХЛП. В нашем исследовании мы описали 9 пациентов с ХЛП1/дефицитом SAP и 10 больных с ХЛП2/дефицитом XIAP, имеющих мутации в генах *SH2D1A* и *XIAP* соответственно. У всех пациентов наблюдалось снижение экспрессии в сравнении с контрольной группой здоровых индивидуумов и группой больных, не имеющих мутаций в генах *SH2D1A* и *XIAP*, но имеющих клинические проявления, схожие с ХЛП.

В нашей работе 8 из 9 пациентов с ХЛП1 имели полное отсутствие экспрессии белка, что согласуется с литературными данными [15, 22]. Надежность метода подтверждается высокими значениями чувствительности и специфичности, рассчитанными с помощью ROC-анализа. Пациенты с ХЛП2 в подавляющем большинстве случаев имели остаточную экспрессию XIAP, о чем свидетельствуют медианные значения экспрессии 36% и 21% в Т- и NK-лимфоцитах соответственно. Согласно ROC-анализу метод диагностики пациентов с ХЛП2 также имеет высокие значения чувствительности и специфичности, несмотря на то, что в нашем исследовании лишь 1 пациент демонстрировал полное отсутствие экспрессии XIAP.

Основываясь на вышеупомянутых данных об остаточной экспрессии XIAP у пациентов с ХЛП2, а также данных, полученных при анализе влияния условий хранения материала, следует более аккуратно подходить к оценке экспрессии белка вследствие ухудшения его детекции при хранении образца более 12 ч. Детекция экспрессии белка SAP имела меньшую зависимость от условий хранения образца: даже по истечении 48 ч детектируемый уровень экспрессии был выше оптимизированного порогового значения.

В сравнении с традиционными подходами к детекции белков, основанными на методе Вестерн-блоттинга, метод проточной цитофлуориметрии позволяет не только в более короткие сроки получить результат, но также требует меньшего количества материала и может дать более детальную информацию об уровне экспрессии белков в отдельно взятой популяции лимфоцитов [3, 14]. Данное преимущество можно использовать в оценке клеточного химеризма у пациентов с ХЛП, перенесших процедуру ТГСК [15]. Определение линейной специфичности также может быть полезно при наличии у пациента реверсивного мозаицизма, достаточно часто встречающегося среди носителей мутаций в гене *SH2D1A* [12, 15, 16, 26]. В нашем исследовании пациентов с такого рода феноменом встретить не удалось.

Некоторые методики, нацеленные на оценку экспрессии белка SAP, предлагают предварительную активацию клеток с помощью различных стимуляторов [6, 16]. На основании нашего опыта можно заключить, что отсутствие дополнительного этапа, усложняющего и увеличивающего стоимость иссле-

дования, не влияет на диагностику пациентов с ХЛП.

Согласно результатам проведенной работы, экспрессия белков SAP и XIAP находится на различных уровнях в Т- и NK-лимфоцитах, что, по-видимому, связано с различным функциональным состоянием клеток. В связи с этим линейная оценка экспрессии одновременно в нескольких клеточных популяциях дает преимущество при интерпретации результата в сложных и неоднозначных ситуациях. Примером может служить отсутствие целой популяции клеток или пограничное значение экспрессии в отдельной клеточной линии. Так, часто можно наблюдать отсутствие NK-лимфоцитов у пациентов, находящихся в острой фазе ГЛГ (собственные неопубликованные данные), в связи с чем комбинированный подход в линейной оценке представляет определенные преимущества.

У большинства образцов от пациентов с ХЛП2 наблюдалась остаточная экспрессия белка, что, по-видимому, связано со специфичностью моноклонального антитела, используемого в данном исследовании. Большинство мутаций *XIAP* располагалось в начале гена и имело выраженное повреждающее действие на белок (нонсенс, делеции целых экзонов), что косвенно может свидетельствовать о том, что специфичность антитела, используемого в данном исследовании, нацелена на область N-конца структуры *XIAP*. Исследование экспрессии на большей выборке пациентов позволит оценить корреляцию между типом мутации и профилем экспрессии.

Женщины-носительницы мутантного гена *SH2D1A* или *XIAP*, как правило, имели бимодальное распределение экспрессии соответствующих белков. Данный факт был продемонстрирован в нашей работе: все носители мутаций имели либо характерную специфичную картину бимодальности, либо сохраняли некоторую тенденцию к ней, проявляющуюся в виде сглаженности положительного пика, уходящего в отрицательную зону. Особенно наглядно это проявлялось у носителей мутаций в гене *XIAP*. По-видимому, картина превалирования лимфоидной популяции, несущей нормальное количество белка *XIAP*, является результатом селекции клона лимфоцитов, происходящей на этапе циркуляции в периферическом кровяном русле.

iNKT-лимфоциты представляют собой минорную популяцию клеток, распознающую гликосфинголипидные антигены в составе молекулы CD1d [11, 12, 14]. Количественные дефекты данной популяции в большинстве случаев описаны в составе ХЛП1 [21, 27], хотя имеются редкие работы, демонстрирующие снижение данной популяции и среди пациентов с мутацией в гене *XIAP* [17, 28]. Более того,

существуют работы, опровергающие связь ХЛП2 и снижения iNKT-лимфоцитов [17, 29]. В нашем исследовании оценка iNKT-клеток продемонстрировала себя самостоятельным методом диагностики пациентов с подозрением на ХЛП. Учитывая малочисленность данной клеточной популяции у здоровых людей, при оценке iNKT необходимо строго соблюдать преаналитический и аналитический этапы. Известно, что данная популяция более чувствительна к апоптозу [17, 28] в связи с чем материал, подвергшийся длительному хранению, не должен подлежать анализу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлен лабораторный метод, позволяющий проводить скрининг пациентов при подозрении на дефицит белков SAP и XIAP. Экспрессия белков в обязательном порядке должна быть исследована у пациентов с подозрением на ХЛП, особенно если речь идет о пациенте мужского пола, развившего состояние ЭБВ-ассоциированного ГЛГ и имеющегоотягощенный семейный анамнез. Наличие быстрого диагностического метода позволяет в кратчайшие сроки начать корректную терапию и инициировать подготовку к жизненно необходимой процедуре ТГСК. Учитывая наличие мутаций, при которых сохраняются нормальные уровни экспрессии белков, секвенирование генов *SH2D1A* или *XIAP* на настоящий момент остается «золотым стандартом». Однако предложенная методика может помочь в интерпретации результатов секвенирования, поскольку она предлагает инструмент оценки верификации экспрессии белка, в особенности когда речь идет о новых или ранее не упоминавшихся генетических вариантах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Vedmedskaya V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7247-4844>
Fadeeva M.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6553-2505>
Vladimirov I.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1435-665X>
Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>
Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>
Raykina E.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Ochs H.D., Smith C.I.E., Puck J.M. Primary Immunodeficiency diseases. Third Edition. New York: Oxford University Press; 2016.
- Sullivan K.E., Stiehm E.R. Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity. Second edition. Elsevier, United Kingdom; 2020
- Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Мякова Н.В., Смирнова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В. и др. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2016; 15 (1): 17–26.
- Booth C., Gilmour K.C., Veys P., Gennery A.R., Slatter M.A., Chapel H. et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117 (1): 53–62. DOI:10.1182/blood-2010-06-284935
- Xu T., Zhao Q., Li W., Chen X., Xue X., Chen Z., et al. X-linked lymphoproliferative syndrome in mainland China: review of clinical, genetic, and immunological characteristic. *Eur J Pediatr* 2020; 179 (2): 327–38. DOI: 10.1007/s00431-019-03512-7
- Pachlopnik Schmid J., Canioni D., Moshous D., Touzot F., Mahlaoui N., Hauck F., et al. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011; 117 (5): 1522–9. DOI: 10.1182/blood-2010-07-298372
- Масчан М.А., Новичкова Г.А. Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Вопросы современной педиатрии 2009; 8 (3).
- Yang X., Miyawaki T., Kanegane H. SAP and XIAP deficiency in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Int* 2012; 54 (4): 447–54. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03683.x
- Coffey A.J., Brooksbank R.A., Brandau O., Ohashi T., Howell G.R., Bye J.M., et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998; 20 (2): 129–35. DOI:10.1038/2424
- Sayos J., Wu C., Morra M., Wang N., Zhang X., Allen D., et al. The X-linked lymphoproliferative-disease gene product SAP regulates signals induced through the co-receptor SLAM. *Nature* 1998; 395 (6701): 462–9. DOI:10.1038/2668
- Veillette A. Immune regulation by SLAM family receptors and SAP-related adaptors. *Nat Rev Immunol* 2006; 6 (1): 56–66.
- Wu N., Veillette A. SLAM family receptors in normal immunity and immune pathologies. *Curr Opin Immunol* 2016; 38: 45–51. DOI: 10.1016/j.coi.2015.11.003
- Panchal N., Booth C., Cannons J.L., Schwartzberg P.L. X-Linked Lymphoproliferative Disease Type 1: A Clinical and Molecular Perspective. *Front Immunol* 2018; 9: 666. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00666
- Rezaei N., Mahmoudi E., Aghamohammadi A., Das R., Nichols K. X-linked lymphoproliferative syndrome: a genetic condition typified by the triad of infection, immunodeficiency and lymphoma. *Br J Haematol* 2011; 152 (1): 13–30. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08442.x
- Furukawa H., Tohma S., Kitazawa H., Komori H., Nose M., Ono M. Role of SLAM-associated protein in the pathogenesis of autoimmune diseases and immunological disorders. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2010; 58 (1): 37–44. DOI: 10.1007/s00005-009-0060-7
- Zhao M., Kanegane H., Kobayashi C., Nakazawa Y., Ishii E., Kasai M., et al. Early and rapid detection of X-linked lymphoproliferative syndrome with SH2D1A mutations by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2011; 80 (1): 8–13. DOI: 10.1002/cyto.b.20552
- Rigaud S., Fondanèche M.C., Lambert N., Pasquier B., Mateo V., Soulas P., et al. XIAP deficiency in humans causes an X-linked lymphoproliferative syndrome. *Nature* 2006; 444 (7115): 110–4.
- Latour S., Aguilar C. XIAP deficiency syndrome in humans. *Semin Cell Dev Biol* 2015; 39: 115–23. DOI: 10.1016/j.semcdb.2015.01.015
- Galbán S., Duckett C.S. XIAP as a ubiquitin ligase in cellular signaling. *Cell Death Differ* 2010; 17 (1): 54–60. DOI: 10.1038/cdd.2009.81
- Ammann S., Elling R., Gyrd-Hansen M., Dücker G., Bredius R., Burns S.O., et al. A new functional assay for the diagnosis of X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) deficiency. *Clin Exp Immunol* 2014; 176 (3): 394–400. DOI: 10.1111/cei.12306
- Aguilar C., Latour S. X-linked inhibitor of apoptosis protein deficiency: more than an X-linked lymphoproliferative syndrome. *J Clin Immunol* 2015; 35 (4): 331–8. DOI:10.1007/s10875-015-0141-9
- Filipovich A.H., Zhang K., Snow A.L., Marsh R.A. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood* 2010; 116 (18): 3398–408. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275909
- Marsh R.A., Madden L., Kitchen B.J., Mody R., McClimon B., Jordan M.B., et al. XIAP deficiency: a unique primary immunodeficiency best classified as X-linked familial hemophagocytic lymphohistiocytosis and not as X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2010; 116 (7): 1079–82. DOI:10.1182/blood-2010-01-256099
- Parackova Z., Milota T., Vrabcová P., Smetanova J., Svaton M., Freiburger T., et al. Novel XIAP mutation causing enhanced spontaneous apoptosis and disturbed NOD2 signalling in a patient with atypical adult-onset Crohn's disease. *Cell Death Dis* 2020; 11 (6): 430. DOI: 10.1038/s41419-020-2652-4
- Richards S., Aziz N., Duncavage E.J., Kulkarni S., Lindeman N.I., Roy S., et al. Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists. *J Mol Diagn* 2017; 19 (1): 4–23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002
- An Y.F., Luo X.B., Yang X., Wang J., Li L., Zhao X.D. Clinical and molecular characteristics of Chinese patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (11): 2043–7. DOI: 10.1002/pbc.25126
- Tangye S.G. XLP: clinical features and molecular etiology due to mutations in SH2D1A encoding SAP. *J Clin Immunol* 2014; 34 (7): 772–9. DOI: 10.1007/s10875-014-0083-7
- Dziadzio M., Ammann S., Canning C., Boyle F., Hassan A., Cale C., et al. Symptomatic males and female carriers in a large Caucasian kindred with XIAP deficiency. *J Clin Immunol* 2015; 35 (5): 439–44. DOI: 10.1007/s10875-015-0166-0
- Marsh R.A., Villanueva J., Kim M.O., Zhang K., Marmer D., Risma K.A. Patients with X-Linked Lymphoproliferative Disease due to BIRC4 Mutation Have Normal Invariant Natural Killer T-Cell Populations. *Clin Immunol* 2009; 132 (1): 116–23. DOI: 10.1016/j.clim.2009.03.517

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 15.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Меришавян Артур Арменович,
врач-детский онколог боксированного
отделения гематологии/онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: merishavyan.artur@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

Случай пилоидной астроцитомы ствола головного мозга

А.А. Меришавян, Л.И. Папуша, Э.Ф. Валиахметова, А.Е. Друй, Л.А. Ясько,
В.В. Бриллиантова, А.В. Артемов, А.И. Карачунский

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

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) ствола головного мозга являются редкой нозологической группой среди опухолей головного мозга у детей. В большинстве случаев радикальное удаление опухолей данной локализации невыполнимо, поскольку связано с высоким риском развития послеоперационных неврологических осложнений. В настоящее время отсутствуют единые подходы к ведению пациентов с наличием остаточной опухоли ствола головного мозга. Кроме того, существующие протоколы лечения ГНСЗ не учитывают молекулярно-генетические особенности опухоли. В данной статье описан случай пациентки с ГНСЗ ствола головного мозга после проведения биопсии. Верификация гистологического диагноза «пилоидная астроцитома», обнаружение химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF*, являющегося маркером благоприятного прогноза, а также отсутствие неврологического дефицита позволило выбрать тактику динамического наблюдения, несмотря на значительный объем опухоли. У ребенка в течение длительного времени, по данным нейровизуализации, сохраняется стабилизация заболевания. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: глиома низкой степени злокачественности, опухоль ствола головного мозга, пилоидная астроцитома, химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF*

Меришавян А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 120–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

A case report of pilocytic astrocytoma of the brainstem

A.A. Merishavyan, L.I. Papusha, E.F. Valiakhmetova, A.E. Druy, L.A. Yasko, V.V. Brilliantova, A.V. Artyomov,
A.I. Karachunsky

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

Low-grade gliomas (LGGs) of the brainstem are a rare nosological group among brain tumours in children. In most cases, radical resection of the tumours localized in the brainstem is impossible due to the high risk of postoperative neurological complications. Presently, there are no uniform approaches to the management of patients with residual tumours of the brainstem; furthermore, current LGG treatment protocols disregard molecular and genetic features of the tumour. In our article we describe the case of the patient with LGG of the brainstem after the performed biopsy. Despite the large volume of the tumour, we decided to follow the patient over time due to the following factors: verification of the "pilocytic astrocytoma" histological diagnosis, detection of the *KIAA1549-BRAF* chimeric transcript (a marker of a favourable prognosis), as well as the absence of neurological deficit. According to the neuroimaging data, the child has stable disease for a long period of time. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: low-grade glioma, tumour of the brainstem, pilocytic astrocytoma, *KIAA1549-BRAF* chimeric transcript

Merishavyan A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 120–124.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-120-124

Опухоли ствола головного мозга составляют 15% среди всех новообразований головного мозга у детей [1]. Из них 20% являются глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ). В 65% случаев гистологически ГНСЗ представлены пилоидной астроцитомой (ПА) [2]. Радикальная резекция, как правило, позволяет достичь локального и системного контроля над данными опухолями, если это

позволяет их локализация. При глиомах ствола головного мозга из-за глубокого расположения и нередко диффузного характера роста радикальную резекцию удается выполнить не всегда. Тактика ведения пациентов с нерадикально удаленными ГНСЗ ствола головного мозга в настоящее время четко не определена.

Важным звеном онкогенеза при ПА является активация сигнального пути MAPK/ERK. ПА у детей

в 70–80% случаев характеризуются наличием химерного гена *KIAA1549-BRAF* [3–5].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Анамнез, обследование, хирургическое лечение

Девочка, 5 лет. Впервые родители обратили внимание на вынужденный наклон головы в 4-летнем возрасте. Спустя полгода стали отмечаться периодические обмороки. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлена опухоль с относительно четкими контурами, располагающаяся в нижних отделах правой ножки мозжечка и в правых отделах ствола головного мозга, размерами $28 \times 27 \times 34$ мм. По МРТ-характеристикам это гипointенсивная на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях опухоль, без признаков ограничения диффузии, активно и равномерно накапливающая контрастное вещество, с наличием кистозного компонента, с незначительно выраженным перифокальным отеком (рисунки А). Данные визуализации позволили предположить ГНСЗ. По данным проведенной МРТ спинного

мозга признаков метастатического поражения обнаружено не было.

Девочка поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в феврале 2018 г. через год от начала заболевания. При клиническом исследовании выявлены легкая мозжечковая симптоматика в виде небольшого нарушения координации справа, неустойчивости в позе Ромберга и стволовая симптоматика, проявляющаяся горизонтальным нистагмом. Проведена операция – биопсия образования ствола головного мозга. Использовался стандартный ретро-сигмовидный keyhole-доступ справа. В качестве безопасной зоны доступа в ствол головного мозга выбран промежуток между выходом корешков V и VII нервов справа. В послеоперационном периоде неврологических осложнений не отмечалось. Клинический статус ребенка оставался стабильным. Неврологический статус спустя 24 мес после операции остается стабильным, сохраняются умеренная мозжечковая симптоматика и горизонтальный нистагм.

Данные патоморфологического и молекулярно-генетического исследований

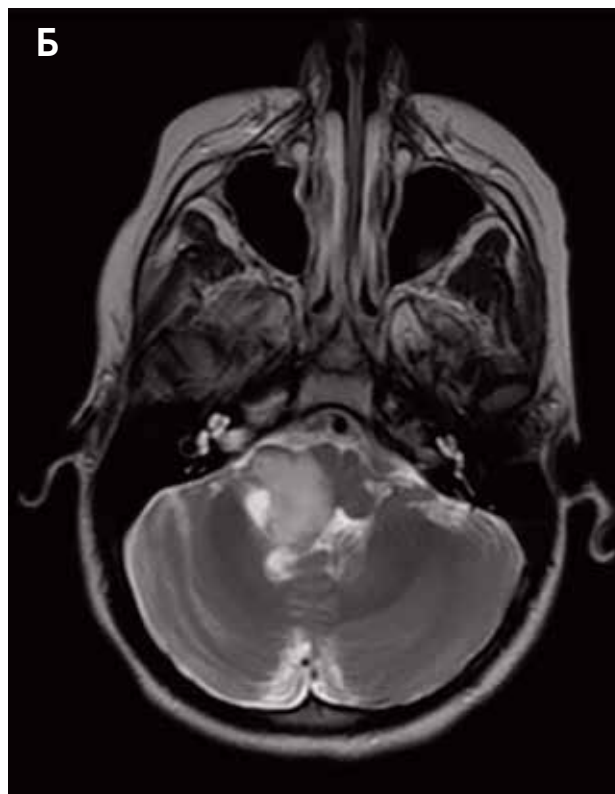
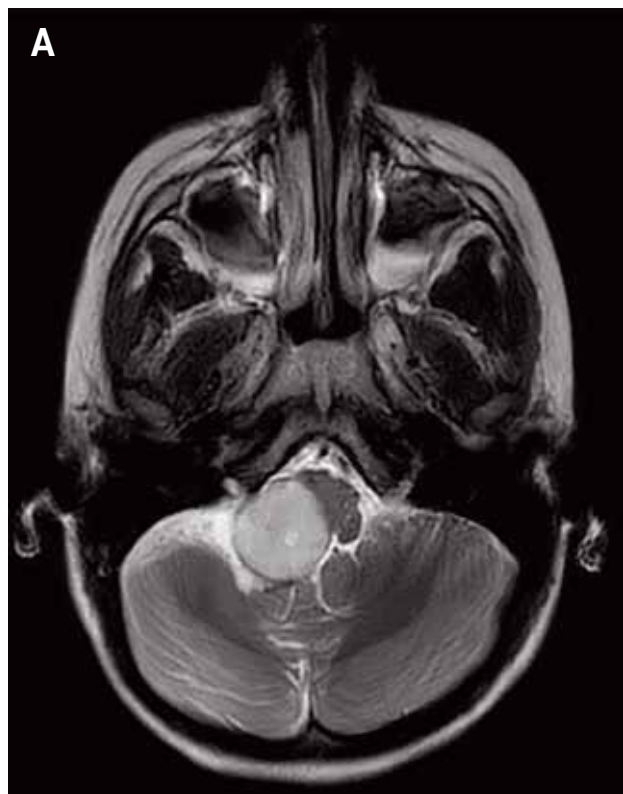
При гистологическом исследовании выявлены фрагменты ткани опухоли, сформированной отростчатыми и вытянутыми клетками с круглыми и оваль-

Рисунок

МРТ, T2-взвешенные изображения: А – до операции: наличие опухоли правой половины ствола головного мозга; Б – спустя 22 мес после операции, опухоль без динамики

Figure

Magnetic resonance imaging, T2-weighted images: А – prior to the operation: showing the tumour of the right half of the brainstem; Б – 22 months after the operation, the tumour shows no changes



ными ядрами. В ткани опухоли отмечены очаговые скопления эозинофильных гранулярных телец и волокон Розенталя. Капилляры с гломерулоидной трансформацией. Очаги некроза и митотическая активность в пределах исследованного материала не обнаружены.

Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к GFAP, NF, S100, synaptophysin, chromogranin A, EMA, CD34, Ki-67, MyelinBP, NeuN. В ткани опухоли выявлена экспрессия GFAP и S100, экспрессия CD34 прослеживается только в эндотелии сосудов. Пролиферативная активность по Ki-67 в ткани опухоли около 2%. Морфологическая картина соответствует ПА, WHO grade I.

По данным молекулярно-генетического исследования ДНК из ткани опухоли не было обнаружено мутаций *H3F3A* K28M и *BRAF* V600E. При исследовании экспрессии химерных генов методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией был выявлен химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* (экзон 16 – экзон 9).

По данным послеоперационной МРТ головного мозга опухоль, располагающаяся в нижних отделах правой ножки мозжечка и в правых отделах ствола головного мозга, сохраняется в целом прежних размеров. В правых отделах появился послеоперационный дефект.

На основании проведенных исследований ребенку установлен диагноз: ПА правых отделов моста, продолговатого мозга и правой ножки мозжечка, стадия R+M0.

Дальнейшая терапия

С учетом расположения опухоли, ее гистологического варианта, отсутствия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров (*H3F3A* K28M и *BRAF* V600E) и отрицательной динамики в неврологическом статусе специфическая терапия пациентке не проводилась. Больная в течение 25 мес находится на динамическом наблюдении с периодическим выполнением МРТ (1 раз в 3 мес). Клинико-рентгенологическая картина свидетельствует о стабилизации болезни (рисунк 5). В случае прогрессии заболевания в качестве первой линии терапии планируется химиотерапия в режиме карбоплатин + винкристин по протоколу SIOP LGG 2004. Учитывая наличие у пациентки химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF*, при неэффективности химиотерапии будет обоснованным назначение таргетной терапии MEK-ингибитором.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухоли ствола головного мозга – патология преимущественно детского возраста. Диагностика новообразований ствола головного мозга основывается

на результатах неврологического осмотра и МРТ-исследования с контрастным усилением. При МРТ можно определить отграниченность опухоли от мозговых структур, ее точную топографию и предположить гистологическую принадлежность. Новообразования ствола головного мозга, которые на МРТ выглядят как диффузные (с нечеткими контурами), – это в основном опухоли моста мозга, имеющие гистологическое строение астроцитом II–IV степени злокачественности. На МРТ отмечаются деформация ствола, чаще моста, понижение или неоднородное изменение магнитно-резонансного (MP) сигнала на T1-взвешенных изображениях, повышение MP-сигнала на T2-взвешенных изображениях. На первых этапах контрастное усиление может отсутствовать, со временем оно появляется у большей части больных [6]. Опухоли ствола мозга, имеющие МРТ-картину отграниченных (с четкими контурами), – это преимущественно ПА (85%). По данным МРТ прослеживается достаточно четкая граница зоны понижения (на T1-взвешенных изображениях) и повышения (на T2-взвешенных изображениях и FLAIR) MP-сигнала по сравнению с окружающим мозговым веществом. Варианты накопления контрастного препарата различны: от отсутствия такового до равномерного распределения его по всему объему опухоли. У нашей пациентки по МРТ-характеристикам была отграниченная опухоль, гипоинтенсивная на T1-взвешенных изображениях и гиперинтенсивная на T2-взвешенных изображениях, хорошо и равномерно накапливающая контрастное вещество, с наличием кистозного компонента, что позволило предположить ГНСЗ.

До развития хирургических технологий (нейрофизиологический мониторинг) проведение операций на стволе головного мозга, даже биопсий, было практически невозможно. Основным подходом к терапии пациентов с объемными образованиями ствола головного мозга, независимо от MP-характеристик опухоли, являлась лучевая терапия [7]. Первые публикации об удалении опухолей и проведении биопсии ствола головного мозга появились в 1986 г. [8].

Из-за глубокого расположения и наличия структур, повреждение которых может привести к неврологическому дефициту или его усугублению, выполнение радикальной резекции опухолей ствола головного мозга не всегда возможно. Одним из главных факторов, определяющих объем резекции, является клинический статус пациента. При минимальном неврологическом дефиците или его полном отсутствии методом выбора является биопсия либо частичная резекция. В нашем случае при планировании объема оперативного вмешательства было решено ограничиться биопсией, поскольку у ребенка отсутствовала грубая неврологическая симптома-

тика, а при радикальной/частичной резекции опухоли ствола головного мозга риск развития неврологического дефицита в виде бульбарной симптоматики и двигательных нарушений крайне высок (до 46% против 4% при биопсии) [9]. У нашей пациентки появления неврологического дефицита после операции не отмечено.

На сегодняшний день выбор стратегии лечения детей с ГНСЗ основывается на радикальности резекции. Если выполнено радикальное удаление опухоли, то пациент в дальнейшем находится на динамическом наблюдении. Когда новообразование удалено нерадикально, то при наличии остаточной опухоли небольших размеров и минимальном неврологическом дефиците динамическое наблюдение с тщательным МРТ-контролем является оптимальным подходом. Четких рекомендаций для пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в случае наличия большой остаточной опухоли и/или тяжелым неврологическим дефицитом не существует.

Согласно недавно опубликованным данным крупнейшего мультицентрового проспективного исследования SIOP-LGG 2004, в которое вошли 116 детей с ГНСЗ ствола головного мозга, более половины пациентов ($n = 59$) были только на динамическом наблюдении и не получали никакого адъювантного лечения после частичной резекции или биопсии опухоли, 57 (49%) больным потребовалось назначение лучевой или химиотерапии. Выполнение радикальной резекции опухоли приводило к развитию тяжелых постоперационных неврологических осложнений, но не влияло на показатели общей выживаемости [10]. Ретроспективное исследование, проведенное в госпитале St. Jude (США), продемонстрировало высокие показатели выживаемости у 25 детей с ГНСЗ ствола головного мозга. Резекция опухоли была проведена 19 пациентам, из них 14 не получали адъювантное лечение, 5 была выполнена химиотерапия при рецидиве (у всех был отмечен частичный или полный ответ). Десятилетняя выживаемость без прогрессирования составила 71%, а общая выживаемость – 100% [11]. Таким образом, более половины всех пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга можно безопасно наблюдать, в то время как адъювантное лечение при прогрессии может контролировать заболевание. Благоприятный исход в группе адъювантной терапии с 5-летней общей выживаемостью 89% после химиотерапии и 94% после лучевой терапии подчеркивает целесообразность данной стратегии [10].

В настоящее время дополнительными факторами, определяющими прогноз и тактику ведения пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга, являются молекулярно-генетические маркеры опухоли. Наиболее частой генетической находкой при ГНСЗ у детей, в частности при ПА, является химерный транскрипт

KIAA1549-BRAF [3]. Согласно данным J. Holzapfel и соавт., химерный транскрипт *KIAA1549-BRAF* был обнаружен у 5 (29%) из 17 протестированных ГНСЗ ствола головного мозга, гетерозиготные мутации в гене *H3F3A* с заменой лизина на метионин в положении 28 (K28M) выявлены в 2 (11,8%) случаях, в гене *BRAF* (V600E) – в 1 (6%) случае [10]. Мутация V600E в гене *BRAF*, согласно данным другого исследования, при ГНСЗ ствола головного мозга встречается в 15% случаев [4]. Выживаемость пациентов с ГНСЗ зависит от генетических aberrаций. Так, при наличии химерного транскрипта *KIAA1549-BRAF* показатели выживаемости выше, чем у пациентов с мутацией V600E в гене *BRAF*. Кроме того, было показано, что наличие мутаций *BRAF* V600E и *H3F3A* K28M является фактором риска трансформации опухоли в глиому высокой степени злокачественности [12–14]. У пациентов с ГНСЗ, у которых не было ответа на стандартную терапию, при наличии соответствующей генетической aberrации очень эффективна терапия как MEK-ингибиторами (траметиниб, селуметиниб), так и BRAF-ингибиторами (дабрафениб, вемурафениб) [3, 15–17]. В частности, F. Del Bufalo и соавт. продемонстрировали успешный опыт использования вемурафениба у детей с ГНСЗ срединной локализации, в том числе в стволе головного мозга: продолговатом, среднем мозге, и цервико-медуллярной локализации [18].

Несмотря на возможные риски, связанные с операцией, для всех опухолей срединной локализации рекомендуется проведение биопсии в целях гистологической верификации диагноза и выполнение молекулярно-генетических исследований, так как полученные данные могут служить основой для определения тактики лечения пациента и расширить терапевтические опции, а также предсказать возможное развитие трансформации опухоли из низкой в высокую степень злокачественности.

Отсутствие у нашей пациентки патогенных мутаций *BRAF* V600E и *H3F3A* K28M, являющихся маркерами неблагоприятного прогноза, а также неврологического дефицита позволило нам выбрать тактику динамического наблюдения даже с учетом наличия большой остаточной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с опухолью ствола головного мозга при подозрении на ГНСЗ необходимо проведение биопсии/резекции в целях верификации диагноза и определения молекулярно-генетических особенностей новообразования. При отсутствии выраженной неврологической симптоматики, рентгенологических признаков прогрессии новообразования, неблагоприятных молекулярно-биологических маркеров опухоли

пациентам может проводиться динамическое наблюдение. При наличии соответствующей генетической абберации при прогрессии заболевания может быть рассмотрена таргетная терапия в качестве дополнительной терапевтической опции.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Merishavyan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

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

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Yasko L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Brilliantova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0079-7761>

Karachunsky A.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Литература

- Robinson K.E., Fraley C.E., Pearson M.M., Kuttlesch J.F., Compas B.E. Neurocognitive late effects of pediatric brain tumors of the posterior fossa: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 19 (1): 44–53. DOI: 10.1017/S1355617712000987
- Ostrom Q.T., Gittleman H., Ostrom Q.T., Gittleman H., Liao P., Rouse C., et al. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro Oncol* 2014; 16: 1–63. DOI: 10.1093/neuonc/nou223
- Jones D.T.W., Kocalkowski S., Liu L., Pearson D.M., Backlund 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. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-2097
- Korshunov A., Meyer J., Capper D., Christians A., Remke M., Witt H., et al. Combined molecular analysis of BRAF and IDH1 distinguishes pilocytic astrocytoma from diffuse astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2009; 118 (3): 401–5. DOI: 10.1007/s00401-009-0550-z
- Dimitriadis E., Alexiou G.A., Tsotsou P., Simeonidi E., Stefanaki K., et al. BRAF alterations in pediatric low-grade gliomas and mixed neuronal–glial tumors. *J Neuro Oncol* 2013; 113 (3): 353–8. DOI: 10.1007/s11060-013-1131-5
- Коновалов А.Н., Хухлаева Е.А., Гаврюшин А.В. Опухоли ствола головного мозга. Диагностика. Дифференцированный подход к лечению. Том II. М.: Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии; 2012. С. 123–139.
- Shibamoto Y., Takahashi M., Dokoh S., Tanabe M., Ishida T., Abe M. Radiation therapy for brain stem tumor with special reference to CT feature and prognosis correlations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17 (1): 71–6. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90372-6
- Epstein F., McCleary E. Intrinsic brainstem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 1986; 64 (1): 11–5. DOI: 10.3171/jns.1986.64.1.0011
- Se-Yi C., Chien-Hua C., Ming-Hsi S., Hsu-Tung L., Chiung-Chyi S. Stereotactic biopsy for brainstem lesion: Comparison of approaches and reports of 10 cases. *J Chin Med Assoc* 2010; 74 (3): 110–4. DOI: 10.1016/j.jcma.2011.01.024
- Holzappel J., Kandels D., Schmidt R., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., et al. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma – report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2019; 146 (12): 3385–96. DOI: 10.1002/ijc.32734
- Upadhyaya S.A., Koschmann C., Muraszko K., Venneti S., Garton H.J., Hamstra D.A., et al. Brainstem low-grade gliomas in children – excellent outcomes with multimodality therapy. *J Child Neurol* 2017; 32 (2): 194–203. DOI: 10.1177/0883073816675547
- Lassalletta 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: 2934–41. DOI: 10.1200/jco.2016.34.15
- 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: 4790–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0034
- 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: 777–89. DOI: 10.1093/neuonc/nos077
- 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 (PBTCT) study. *Neuro Oncol* 2017; 19 (8): 1135–44. DOI: 10.1093/neuonc/now282
- 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: 114. DOI: 10.1093/neuonc/noy059.387
- Lassalletta A., Guerreiro Stucklin A., Ramaswamy V., Zapotocky M., McKeown T., Hawkins C., 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. DOI: 10.1002/pbc.26086
- Del Bufalo F., Ceglie G., Cacchione A., Alessi I., Colafati G.S., Carai A., et al. BRAFV600E inhibitor (vemurafenib) for BRAF V600E mutated low grade gliomas. *Front Oncol* 2018; 8: 526. DOI: 10.3389/fonc.2018.00526

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.04.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-126-132

Сложности диагностики синдрома растущей тератомы на примере двух клинических наблюдений

К.Ю. Синиченко, Е.С. Тютюкова, Ю.Н. Ликарь, А.М. Митрофанова, Д.М. Коновалов, Д.В. Литвинов, Н.В. Жуков

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

Контактная информация:
Синиченко Ксения Юрьевна,
врач-детский онколог отделения
онкологии/гематологии старшего
возраста и нейроонкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sinich-aksiniya@mail.ru

Синдром растущей тератомы (СРТ) встречается с частотой 1,9–7,6% среди всех герминогенноклеточных опухолей (ГКО) и зачастую ошибочно трактуется как прогрессия заболевания. Абсолютных признаков течения СРТ не существует, однако основными критериями являются нормализация уровня опухолевых маркеров, увеличение объема образования, а также присутствие исключительно клеток зрелой тератомы в опухоли. Несвоевременное удаление образования при СРТ приводит к повышению хирургических рисков и/или к невозможности полного удаления. При неполной резекции в 72–83% случаев возникают рецидивы, представленные ростом зрелой тератомы. Проведение повторной биопсии рекомендовано всем пациентам в случае подозрения на СРТ, это помогает избежать неэффективного химиотерапевтического лечения. В данной статье приведены 2 клинических случая с течением СРТ, которые демонстрируют сложность диагностики данного заболевания. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: синдром растущей тератомы, герминогенноклеточные опухоли, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией

Синиченко К.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 126–132. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-126-132

Challenges in the diagnosis of growing teratoma syndrome: two case reports

K.Yu. Sinichenkova, E.S. Tyutikova, Yu.N. Likar, A.M. Mitrofanova, D.M. Kononov, D.V. Litvinov, N.V. Zhukov

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

Growing teratoma syndrome (GTS) is reported to have an incidence of 1.9–7.6% among all germ cell tumours (GCT) and is often mistaken for tumor progression. There are no absolute signs or symptoms of GTS but it can be suspected based on the following criteria: the normalization of tumour markers, the enlargement of the mass and the presence in the tumour of mature teratoma cells alone. A delayed tumor resection in GTS can result in higher surgical risks and/or the infeasibility of complete resection. In 72–83% of cases, incomplete resection leads to relapses in the form of mature teratoma growth. A repeat biopsy is recommended in all patients with suspected GTS so that to avoid chemotherapy that would be ineffective in this disease. The article reports two clinical cases of GTS illustrating challenges inherent in the diagnosis of this syndrome. In each case, the parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: growing teratoma syndrome, germ cell tumors, positron emission tomography combined with computed tomography

Sinichenkova K.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 126–132. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-126-132

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 27.04.2020

Accepted 25.07.2020

Correspondence:
Ksenia Yu. Sinichenkova,
pediatric oncologist at the Department of
Adolescent Hematology/Oncology
and Neuro-oncology, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology, Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: sinich-aksiniya@mail.ru

Герминогенноклеточные опухоли (ГКО) являются редким заболеванием, встречающимся с частотой 0,9 случая на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. Однако среди новообразований детей и подростков их доля достаточно велика (по сравнению со взрослой популяцией) и составляет около 3%. Пик заболеваемости приходится на старший подростковый возраст (15–19 лет), где доля ГКО в структуре новообразований достигает 14% [1, 2].

Ранние стадии злокачественных ГКО предусматривают проведение химиотерапии, а также хирургическое удаление первичной опухоли. Основными задачами химиотерапии являются эрадикация микрометастазов, не выявляемых при рутинном исследовании, а также уменьшение основного образования в

целях снижения риска разрыва опухоли при хирургическом удалении. Лечение распространенных стадий, при которых исходное удаление всех проявлений опухоли невозможно или нецелесообразно, предполагает инициальное проведение полихимиотерапии (ПХТ) на основе цисплатина с последующим удалением всей опухоли в случае отсутствия признаков прогрессирования заболевания. Несмотря на то, что наличие остаточных образований после завершения химиотерапии при ГКО не противоречит достижению полной ремиссии, так как они могут быть представлены участками некроза/фиброза и/или незлокачественной опухолью (зрелой тератомой), удаление остаточных очагов считается обоснованным, поскольку они могут содержать микрофокусы злока-

чественной опухоли, «пережившей» химиотерапевтическое воздействие и являющейся источником возможного рецидива.

Однако иногда хирургическое удаление всех остаточных образований оказывается технически невозможной или излишне травматичной опцией, вследствие чего не проводится по завершении терапии. Подобная ситуация может привести к развитию так называемого синдрома растущей зрелой тератомы (СРТ), представляющего большие дифференциально-диагностические трудности, особенно в клиниках, имеющих недостаточный опыт в лечении ГКО.

СРТ впервые был описан в 1982 г. Кристофером Лаготетисом в виде клинической ситуации, при которой у пациентов с ГКО, несмотря на проводимое лечение (или после его завершения) и нормализацию опухолевых маркеров, наблюдается увеличение размеров опухолевых очагов. Однако при морфологическом исследовании растущие очаги не содержат злокачественного компонента, а представлены лишь зрелой тератомой, т. е. рост очагов не является прогрессированием злокачественной опухоли, по поводу которой проводится лечение, а обусловлен увеличением объема доброкачественной ГКО [3].

СРТ представляет собой диагностическую проблему для онкологов, поскольку встречается достаточно редко, с частотой 1,9–7,6% среди всех ГКО [4]. Чаще всего манифестация СРТ происходит в процессе лечения или в течение 24 мес после его завершения, однако значительно реже это возможно и по преодолению этого временного рубежа [5].

Патогномоничных признаков, позволяющих отличить СРТ от истинного прогрессирования злокачественной ГКО, не существует. Однако данный синдром может быть заподозрен, если несмотря на адекватное проводимое системное лечение и нормализацию уровня опухолевых маркеров (бета-хорионический гонадотропный гормон, лактатдегидрогеназа, альфа-фетопротеин) наблюдается увеличение в размере имеющихся опухолевых очагов или появление новых. Факторами, предрасполагающими к развитию СРТ, являются наличие клеток зрелой тератомы в исходной опухоли, а также отсутствие уменьшения размеров опухоли во время проведения лечения [4]. Следует отметить, что данный синдром встречается и при интракраниальных локализациях ГКО, хотя и был описан лишь у 3 пациентов [6]. Достаточно редким проявлением СРТ является глиоматоз (разрастание зрелой глиальной ткани) брюшины у пациентов с исходно перитонеальным распространением ГКО [7].

Патогенез СРТ остается не до конца ясным – в литературе описано несколько гипотез. Согласно одной из них, ПХТ, оказывая действие только на

незрелые злокачественные клетки, приводит к позитивной селекции зрелых доброкачественных клеток, присутствующих в первичной опухоли, позволяя более активно пролиферировать в дальнейшем [8]. Согласно другой гипотезе, ПХТ приводит к изменению метаболизма клеток ГКО и их трансформации от тотипотентных злокачественных клеток к доброкачественным клеткам зрелой тератомы [4].

Несмотря на доброкачественный характер опухоли, скорость роста зрелой тератомы может достигать 0,5–0,7 см/мес, что увеличивает объем образования до 9,2–12,9 см³/мес, имитируя прогрессию злокачественной ГКО. Однако эти два состояния – прогрессия злокачественной ГКО и СРТ требуют противоположного лечения: химиотерапию для злокачественной ГКО и радикальное хирургическое удаление для зрелой тератомы. Поэтому своевременно отличить прогрессию заболевания от СРТ является важной задачей для специалиста, встречающего в своей практике пациентов с ГКО. Гиподиагностика данного синдрома влечет за собой проведение неэффективной и токсичной химиотерапии 2-й линии. Известно, что клетки зрелой тератомы не являются химио- и радиочувствительными, таким образом, единственным куративным методом лечения СРТ является радикальное удаление всех выявленных очагов [4].

Более того, несвоевременное удаление образования при СРТ может привести к вовлечению в опухолевый процесс жизненно важных структур вследствие продолженного роста, делая опухоль неоперабельной, и/или привести к повышению интраоперационных рисков и осложнений. Предпочтительно стремиться к полной резекции, поскольку при СРТ в 72–83% регистрируются рецидивы заболевания в случае проведения неполной резекции, а при радикальном удалении – лишь у 0–4% пациентов [8, 9]. Вероятность злокачественной трансформации зрелой тератомы является еще одним аргументом в пользу радикального оперативного вмешательства [6].

В данной работе приведены 2 клинических случая, на примере которых показана сложность дифференциальной диагностики прогрессии заболевания от СРТ.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

У пациентки С. в возрасте 15 лет возник абдоминальный болевой синдром, в связи с чем проведена диагностическая и терапевтическая тубовариктомия, стоит отметить, что предоперационно было выполнено только ультразвуковое исследование.

Гистологически образование расценено как кистозная фиброма яичника, пациентка была выписана домой под динамическое наблюдение. Через 3 мес у девочки возобновились боли в пояснице, что потребовало выполнения ультразвукового исследования органов брюшной полости (ОБП), в результате которого выявлено кистозно-солидное образование забрюшинного пространства. Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) подтвердили наличие образования забрюшинного пространства (рисунк 1).

Впоследствии пациентке впервые было проведено определение уровня опухолевых маркеров: выявлено повышение альфа-фетопротеина в крови до 529,9 (норма 0–12) нг/мл, бета-хорионический гонадотропный гормон, лактатдегидрогеназа, нейронспецифическая енолаза оставались в пределах нормы. При пересмотре гистопрепаратов в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева обнаружена незрелая тератома яичника с микрофокусами опухоли желточного мешка. При дообследовании выявлены множественные очаговые образования в обоих легких, максимальным размером до 15 мм в диаметре (рисунк 2). Таким образом, пациентке установлен диагноз: незрелая тератома яичника. Было проведено 2 курса ПХТ PEI по протоколу МАКЕИ-96 (ифосфамид 1500 мг/м², дни 1–5, этопозид 100 мг/м², дни 1–3, цисплатин 20 мг/м², дни 1–5, интервал между курсами ПХТ – 21 день), после которых отмечалась нормализация уровня альфа-фетопротеина, а также уменьшение опухоли на 60% по данным контрольной МСКТ ОБП. После 4-го курса ПХТ сохранялась положительная динамика в виде сокращения образования еще на 35%, уровень опухолевых маркеров оставался в пределах нормы. Стоит отметить, что в легких какой-либо динамики по данным визуализации не отмечалось. Далее пациентке проведено радикальное удаление образования забрюшинного пространства с резекцией большого сальника. При гистологическом исследовании выявлены фрагменты зрелой тератомы без наличия фрагментов опухоли желточного мешка.

Поскольку ткань первичного опухолевого очага была представлена исключительно доброкачественным компонентом, биопсия отдельных очагов в силу возможной гетерогенности опухоли не позволяла судить о природе образований в легких. Было принято решение провести позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с фтордезоксиглюкозой, меченной ¹⁸F (¹⁸F-ФДГ), для уточнения метаболического статуса очагов в легких (рисунк 3).

По результатам проведенного ПЭТ/КТ-исследования метаболической активности в определяемых очагах легких и брюшной полости не выявлено. Таким образом, очаги в легких были расценены как оста-

точная незлокачественная ткань (фиброз/некроз или зрелая тератома) и пациентка была оставлена под динамическим наблюдением.

Однако через 5 мес при плановом обследовании на МСКТ органов грудной клетки (ОГК) появились признаки прогрессирования заболевания в виде увеличения ранее выявленных очагов в легких в 2 раза, появления новых очагов не отмечалось. Увеличение очагов не сопровождалось повышением уровня опухолевых маркеров и клинической симптоматикой, в связи с чем был заподозрен СРТ и проведена торакоскопическая биопсия очагов верхней доли левого легкого, по данным которой определялась зрелая тератома без незрелого компонента.

Полученные данные свидетельствуют о вероятном развитии у пациентки СРТ. В данной ситуации

Рисунок 1
МСКТ малого таза с контрастным усилением. Стрелкой указан кистозно-солидный компонент в забрюшинном пространстве, размерами 92 × 95 × 105 мм (объем 477 мл). Кистозное образование в проекции левых придатков матки

Figure 1
Contrast-enhanced multislice computed tomography of the lesser pelvis. The arrow indicates a cystic and solid mass in the retroperitoneum, 92 × 95 × 105 mm in size (V = 477 ml). A cystic mass in the projection of the left adnexa of the uterus



Рисунок 2
МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением. Стрелками указаны множественные очаговые образования в легких

Figure 2
Contrast-enhanced multislice computed tomography of the chest. The arrows indicate multiple focal lesions in the lungs

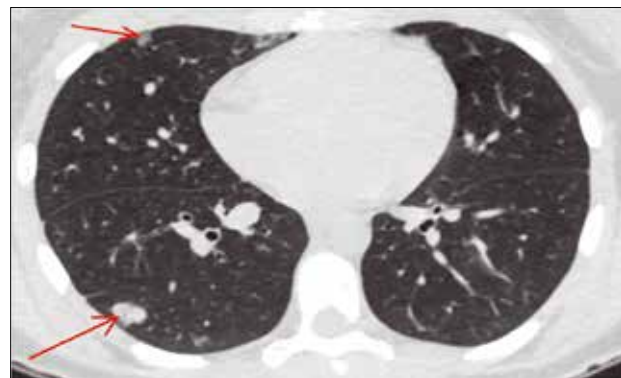
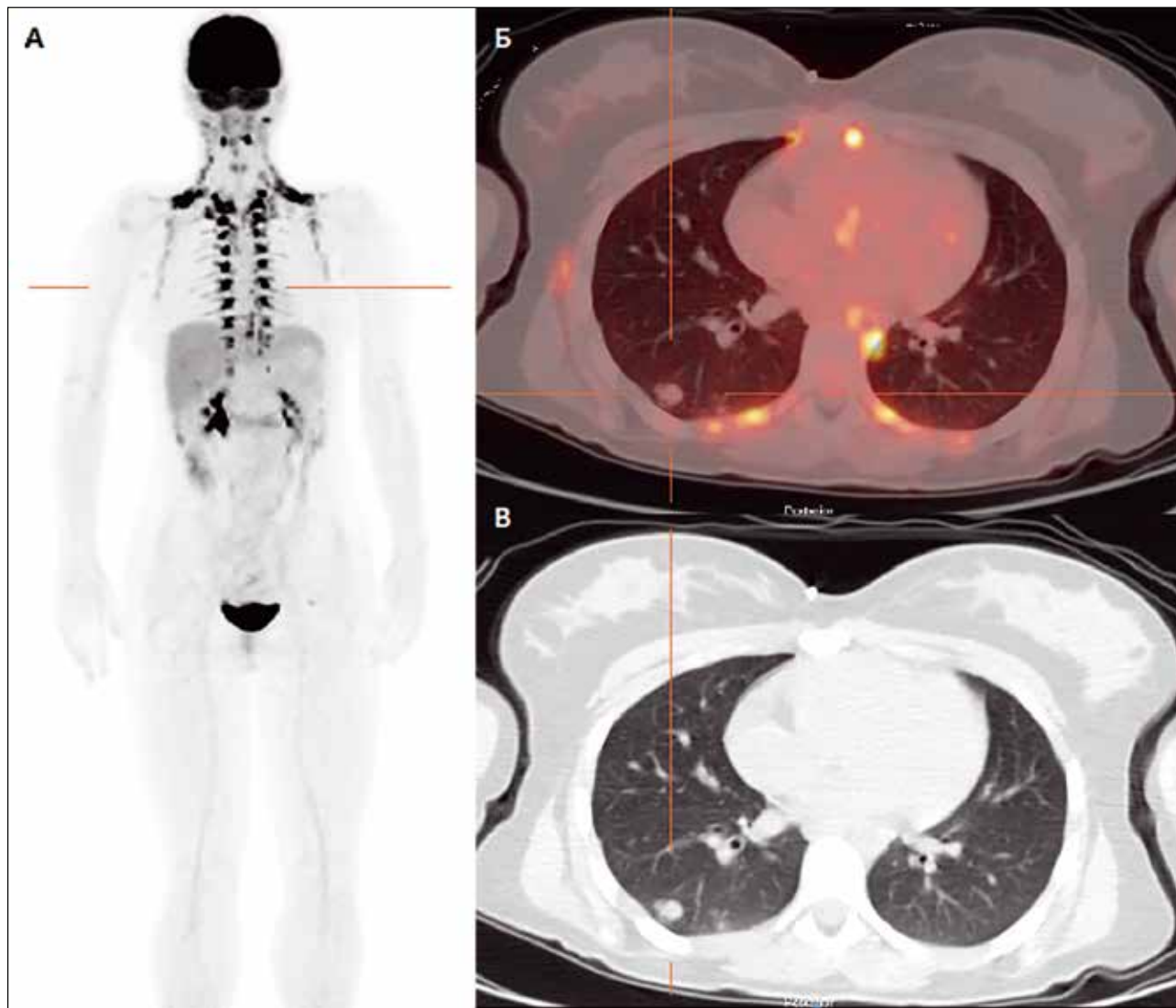


Рисунок 3

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: А – проекция максимальной интенсивности – определяемое накопление в надключичной, подключичной и паравертебральных областях соответствует жировой ткани (бурый жир); Б – поперечные срезы ПЭТ/КТ и В – поперечные срезы КТ – в определяемых очагах легкого метаболическая активность отсутствует

Figure 3

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT): A – a maximum intensity projection: tracer accumulation in the supraclavicular, subclavicular and paravertebral regions is consistent with fat tissue (brown fat); Б – PET/CT cross sections and В – CT cross sections do not show any signs of metabolic activity in the lung lesions



(увеличение размеров доброкачественной опухоли, нечувствительной к лекарственному лечению), несмотря на сохраняющиеся хирургические риски, удаление всех видимых проявлений заболевания было признано целесообразным, так как дальнейший рост очагов мог привести к гибели пациентки. Суммарно из правого легкого удалено 27 метастатических очагов и 2 очага из диафрагмы, а через 3 мес из правого легкого удалены оставшиеся 26 метастатических очагов. Гистологическое исследование всех удаленных фрагментов выявило исключительно клетки зрелой тератомы. На момент публикации пациентка находится в полной ремиссии в течение 1 года после хирургического удаления опухолевых очагов из легких.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

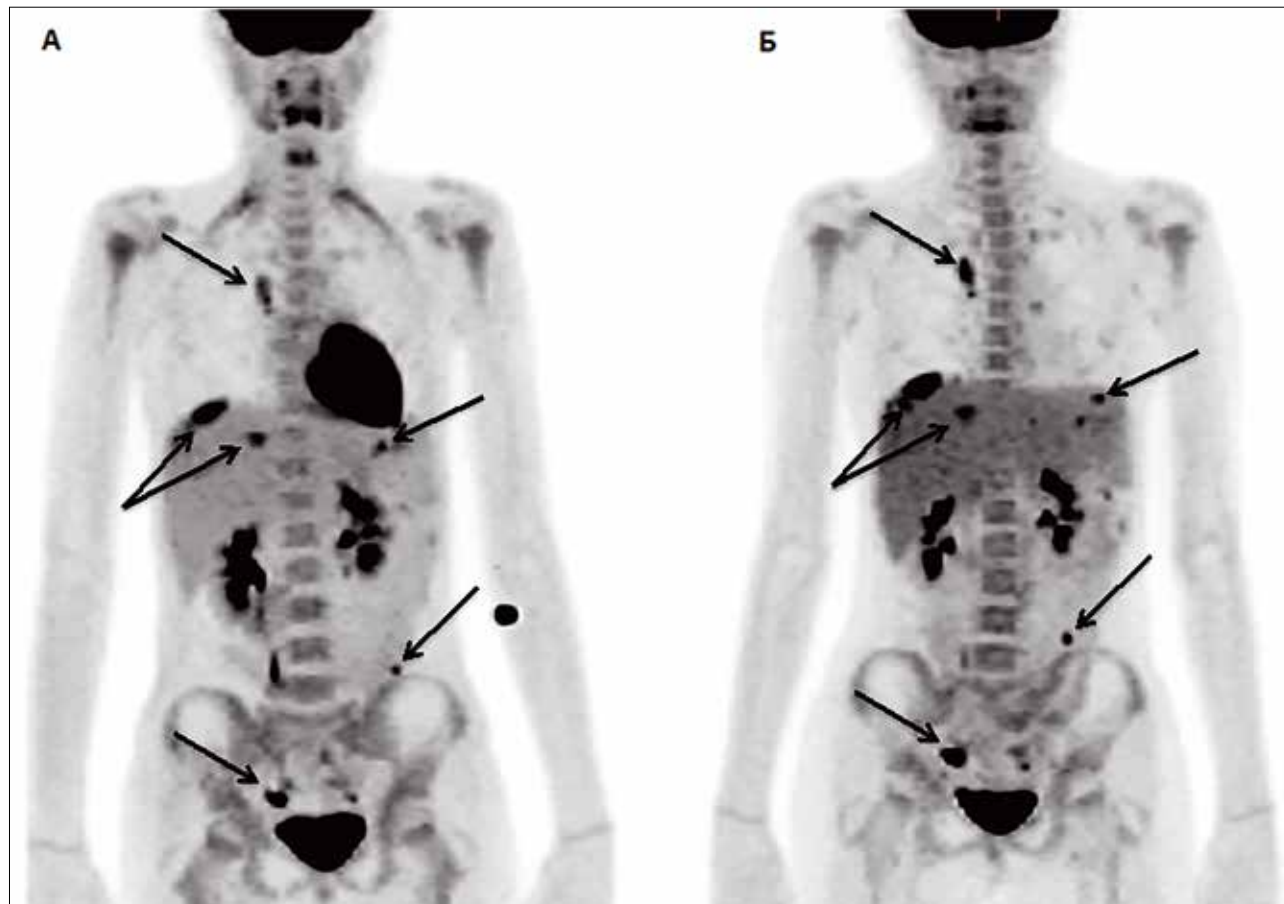
У пациентки Т. в возрасте 11 лет возник абдоминальный болевой синдром, а также при пальпации определялось объемное образование брюшной полости, подтвержденное при ультразвуковом исследовании. Пациентке проведена диагностическая лапаротомия с тубовариэктомией, при которой интраоперационно выявлены образование левого яичника, множественные очаговые образования брюшины и увеличение регионарных лимфоузлов. Данные образования были частично удалены, а при гистологическом исследовании впоследствии обнаружена незрелая тератома яичника с прораста-

Рисунок 4

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: А – проекция максимальной интенсивности до начала терапии 2-й линии, определяются множественные метаболически активные очаги в проекции грудной клетки, живота и таза (указано стрелками); Б – контрольное обследование, сохраняются ранее выявленные очаги с метаболической активностью (указано стрелками)

Figure 4

^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT: A – a maximum intensity projection before the second-line therapy: there are multiple metabolically active lesions in the projections of the chest, abdomen and pelvis (indicated by the arrows); B – a follow-up investigation: the previously discovered metabolically active lesions are still present (indicated by the arrows)



нием в лимфоузлы и брюшину. Инициально уровень опухолевых маркеров не измерялся, однако после операции отмечалось умеренное повышение уровня альфа-фетопротеина до 34,57 (норма 0–12) нг/мл, остальные опухолевые маркеры оставались в пределах нормы. На снимках послеоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП определялся остаточный патологический узел кпереди от контралатерального яичника (противоположный яичник был удален), а также выявлены множественные узловые образования брюшины, предположительно являющиеся остаточной опухолью после проведенной операции. При комплексном дообследовании признаков отдаленных экстраабдоминальных метастазов не обнаружено. Установлен диагноз: незрелая тератома левого яичника. Было начато лечение по протоколу MAKEI-96, однако после проведения 2 курсов PEI, несмотря на нормализацию уровня опухолевых маркеров, на контрольной МРТ ОБП отмечено увеличение узловых образований брюшины в 2 раза. С учетом значительного увеличения объема образо-

ваний за короткий промежуток времени (менее 2 мес) было заподозрено прогрессирование заболевания (возможно, не секретирующего компонента опухоли). В целях получения дополнительных данных было принято решение провести ПЭТ/КТ (рисунок 4А).

По данным ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выявлены множественные очаги патологической метаболической активности в очагах по ходу брюшины, в малом тазу и объемном образовании правого яичника, мягкотканном очаге в поддиафрагмальном пространстве. Полученные данные были расценены как прогрессия заболевания, учитывая быстрое увеличение образования в размерах, от проведения биопсии было решено воздержаться. Было принято решение о переходе на вторую линию терапии по протоколу TIGER, предусматривающую индукционную химиотерапию с применением паклитаксела, ифосфамида и цисплатина, сбор периферических стволовых клеток с последующей тройной аутотрансплантацией с кондиционированием, включающим карбоплатин АУС 24 и этопозид 1,2 г/м² [10].

Однако после проведения 3-го и 5-го курсов протокола TIGER по результатам контрольной МРТ ОБП динамики отмечено не было (стабилизация заболевания), а уровень опухолевых маркеров оставался в пределах нормы, при этом при повторном ПЭТ/КТ-исследовании определялось увеличение интенсивности накопления радиофармпрепарата прежних локализаций – индекс накопления (SUV_{max}) увеличился до 14 в области придатка правого яичника и в поддиафрагмальном пространстве (рисунки 4Б).

Таким образом, у пациентки не наблюдалось эффекта от проведенной высокодозной терапии, а с учетом данных ПЭТ/КТ зафиксированы признаки прогрессирования, что свидетельствовало об инкурабельности и необходимости перехода на терапию сдерживания. Однако сохраняющийся нормальный уровень опухолевых маркеров свидетельствовал о возможном течении СРТ, в связи с чем была проведена second-look-операция с интраоперационной экспресс-биопсией, определившей объем хирургического вмешательства. Интраоперационно выявлено, что очаговые образования брюшины и узел правого яичника представлены клетками зрелой тератомы, что подтверждало течение СРТ у пациентки. Таким образом, было принято решение провести радикальное удаление всех подозрительных, а также всех ранее обнаруживаемых по данным МРТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ очагов. При гистологическом исследовании все очаги были представлены зрелой тератомой без незрелого компонента, глиоматоз в сальнике. На момент публикации пациентка 2 года находится в полной ремиссии после полного хирургического удаления остаточных очагов.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как видно из представленных клинических случаев, СРТ представляет сложную диагностическую задачу, для решения которой не существует патогномичных признаков. В литературе описаны некоторые рентгенологические особенности, характерные для зрелой тератомы, к ним относятся наличие большого числа кистозных компонентов, очаги кровоизлияний и кальцинатов в опухолевой ткани, четкие контуры образований, но, к сожалению, данные признаки встречаются не во всех случаях и могут присутствовать в ГКО, сохранивших злокачественный компонент [11]. К сожалению, роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при СРТ также мало изучена и, как было показано в наших случаях, наличие метаболически активных очагов (рисунки 4А, Б) не позволяет утверждать о присутствии незрелого компонента тератомы. Во втором клиническом случае показано (рисунки 4А, Б), что наличие метаболически активных очагов при ПЭТ/КТ-исследовании было ошибочно трактовано как прогрессия заболе-

вания за счет незрелого компонента тератомы и стало причиной назначения высокотоксичного и самое главное не эффективного в данном случае лечения.

Использование ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в большинстве случаев позволяет дифференцировать зрелую тератому от незрелой по наличию метаболической активности и/или интенсивности накопления радиофармпрепарата (для незрелых тератом характерна высокая метаболическая активность) [12, 13]. Однако возможность накопления ^{18}F -ФДГ в зрелой тератоме и наличие низкой или даже отсутствие метаболической активности в некоторых незрелых тератомах может приводить как к ложноположительным, так и к ложноотрицательным результатам ПЭТ/КТ-исследований [14]. Дополнительно, как было показано на примере нашего клинического случая, метаболическая активность по результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может определяться и при СРТ, что не противоречит ранее опубликованному клиническому случаю [15].

Продолженный рост опухоли во время проведения ПХТ чаще всего свидетельствует о резистентности к проводимой терапии, но в редких случаях может говорить о СРТ. Помимо этого, возможно течение несекретирующего варианта ГКО, при котором не отмечается повышение уровня опухолевых маркеров, что затрудняет диагностику СРТ, а также оценку эффективности проводимого лечения.

Повторная биопсия может быть сопряжена с определенными хирургическими рисками, однако позволяет вовремя исключить прогрессию заболевания за счет незрелого компонента и, по нашему мнению, должна проводиться всем пациентам в случае подозрения на СРТ. При получении данных о наличии только клеток зрелой тератомы в биоптате необходимо рассмотреть вопрос о полном удалении всех видимых проявлений заболевания (или «растущих» его компонентов).

Таким образом, в первом клиническом случае остаточные очаги после успешно проведенного химиотерапевтического лечения не сразу подверглись удалению и были оставлены под динамическое наблюдение, учитывая хирургические риски и распространенность процесса (26 очагов в правом и 27 очагов в левом легком). В данном случае, несмотря на доброкачественный характер очагов, образования в легких продолжали расти, однако были вовремя удалены до развития жизнеугрожающих состояний или невозможности полного их удаления.

Несмотря на то, что при СРТ опухоль является доброкачественной, ее локальная прогрессия приводит к вовлечению магистральных сосудов и внутренних органов, что впоследствии ведет к нарушению их функций за счет сдавливания и некроза. Со временем хирургическое удаление такой опухоли становится все более технически сложной задачей,

возрастает риск серьезных интраоперационных осложнений и гибели пациента [9, 16].

Попытки консервативного лечения пациентов с неоперабельными опухолями препаратами интерферона, ингибитором фактора роста эндотелия сосуда (VEGF-A) бевацизумабом, а также и ингибиторами циклин-зависимой киназы 4/6 (CDK 4/6) оказались неэффективными или имели временный эффект, прекращающийся после отмены препарата [17–19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные клинические наблюдения демонстрируют сложность диагностики течения СРТ. Проведение повторной биопсии при неоднозначной разнонаправленной динамике поможет вовремя отличить прогрессию заболевания от течения СРТ и избежать излишнего химиотерапевтического лечения.

Нерадикальное удаление опухоли при СРТ приводит к рецидивирующему течению с вовлечением магистральных сосудов, местной компрессии окру-

жающих органов и тканей, поэтому рекомендуется не откладывать проведение оперативного вмешательства.

Таким образом, использование доступных в клинической практике неинвазивных методов исследования не позволяет дифференцировать прогрессию заболевания от СРТ и требует мультидисциплинарного подхода.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sinichenkova K.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

Tutikova E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1062-5743>

Likar Yu.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-2708>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2062-6740>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Литература

- Göbel U., Schneider D.T., Calaminus G., Haas R.J., Schmidt P., Harms D. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. GPOH MAKEI and the MAHO study groups. *Ann Oncol* 2000; 11 (3): 263–71.
- Ries L.A., 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. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub. No. 99–4649.
- Logothetis C.J., Samuels M.L., Trindade A., Johnson D.E. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 50 (8): 1629–35.
- Gorbaty V., Philippe E., Pisters L. The growing teratoma syndrome: Current review of the literature. *Indian J Urol* 2009; 25 (2): 186–9. DOI: 10.4103/0970-1591.52910
- Djordjevic B., Euscher E.D., Malpica A. Growing teratoma syndrome of the ovary: review of literature and first report of a carcinoid tumor arising in a growing teratoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (12): 1913–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318073cf44
- O'Callaghan A.M., Katapodis O., Ellison D.W., Theaker J.M. The growing teratoma syndrome in a nongerminomatous germ cell tumor of the pineal gland: a case report and review. *Cancer* 1997; 80 (5): 942–7. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970901)80:5<942::aid-cn-cr16>3.0.co;2-w
- Bentivegna E., Gonthier C., Uzan C., Genestie C., Duvalard P., Morice P., Gouy S. Gliomatosis peritonei: a particular entity with specific outcomes within the growing teratoma syndrome. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25 (2): 244–9. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000345
- André F., Fizazi K., Culine S., Droz J., Taupin P., Lhomme C., et al. The growing teratoma syndrome: results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. *Eur J Cancer* 2000; 36 (11): 1389–94. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00137-4
- Spiess P.E., Kassouf W., Brown G.A., Kamat A.M., Liu P., Gomez J.A., et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M. D. Anderson cancer center experience. *J Urol* 2007; 177 (4): 1330–4; discussion 1334. DOI: 10.1016/j.juro.2006.11.086
- [Электронный ресурс]. URL: <http://www.eortc.be/services/forms/1407/1407%20TigerOutline%2020140919.pdf> (Дата обращения 13.11.2020).
- Nimkin K., Gupta P., McCauley R., Gilchrist B.F., Lessin M.S. The growing teratoma syndrome. *Pediatr Radiol* 2004; 34 (3): 259–62. DOI: 10.1007/s00247-003-1045-z
- Cho A., Kim S.W., Choi J., Kang W., Lee J.D., Yun M. The additional value of attenuation correction CT acquired during 18F-FDG PET/CT in differentiating mature from immature teratomas. *Clin Nucl Med* 2014; 39 (3): e193–6. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182a20d5c
- Hariprasad R., Kumar L., Janga D., Kumar S., Vijayaraghavan M. Growing teratoma syndrome of ovary. *Int J Clin Oncol* 2008; 13 (1): 83–7. DOI: 10.1007/s10147-007-0693-7
- Miyasaka N., Kubota T. Unusually intense (1)F-fluorodeoxyglucose (FDG) uptake by a mature ovarian teratoma: a pitfall of FDG positron emission tomography. *J Obstet Gynaecol Res* 2011; 37 (6): 623–8. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01393.x
- Yokoyama T., Takehara K., Yasuko Yamamoto Y. The usefulness of ¹⁸F-FDG-PET/CT in discriminating benign from malignant ovarian teratomas. *Int J Clin Oncol* 2015; 20 (5): 960–6. DOI: 10.1007/s10147-015-0800-0
- Inaoka T., Takahashi K., Yamada T., Miyokawa N., Tokusashi Y., Yoshida M., et al. The growing teratoma syndrome secondary to immature teratoma of the ovary. *Eur Radiol* 2003; 13 (9): 2115–8.
- Rustin G.J., Kaye S.B., Williams C.J., Newlands E.S., Bagshawe K.D., Toy J.L. Response of differentiated but not anaplastic teratoma to interferon. *Br J Cancer* 1984; 50 (5): 611–6.
- Mego M., Recková M., Sycova-Mila Z., Obertova J., Brozmanova K., Salek T., et al. Bevacizumab in a growing teratoma syndrome. Case report. *Ann Oncol* 2007; 18 (5): 962–3.
- Vaughn D.J., Flaherty K., Lal P., Gallagher M., O'Dwyer P., Wilner K., et al. Treatment of growing teratoma syndrome. *N Engl J Med* 2009; 360 (4): 423–4.

Ганглионейрома как феномен дозревания нейробластомы

С.Б. Бабаханова, Д.Ю. Качанов, А.П. Щербakov, В.Ю. Рощин, А.Е. Друй, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская

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

Ганглионейрома (ГН) является зрелой, дифференцированной опухолью периферической нервной системы. Большинство ГН развиваются *de novo*, но часть новообразований может появляться в процессе лечения низкодифференцированных или недифференцированных опухолей периферической нервной системы (нейробластома) или в результате их спонтанного созревания. В статье представлено описание 3 клинических случаев спонтанного и индуцированного созревания нейробластомы (первичной опухоли и метастатического очага) до ГН. Представленные данные подчеркивают важность гистологической верификации длительно сохраняющихся или увеличивающихся в размерах очагов у пациентов с нейробластомой группы наблюдения, что критически может повлиять на тактику их дальнейшего ведения. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейробластома, ганглионейрома, дети, Trk

Бабаханова С.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142

Ganglioneuroma as the phenomenon of neuroblastoma maturation

S.B. Babakhanova, D.Yu. Kachanov, A.P. Shcherbakov, V.Yu. Roshchin, A.E. Druy, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya

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

Ganglioneuroma (GN) represents a mature, well-differentiated tumor arising from the sympathetic nervous system. Mostly developing *de novo*, GN can appear during the treatment course of poorly differentiated or undifferentiated tumors of the sympathetic nervous system, such as neuroblastoma, or as a result of their spontaneous maturation. In this article we report three clinical cases of spontaneous and induced maturation of neuroblastoma (primary tumor and metastatic lesion) to GN. Histological verification of long-lasting stable or progressing residual tumor masses in patients with neuroblastoma stratified to the observation group plays a pivotal role as it may significantly affect the treatment course. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neuroblastoma, ganglioneuroma, children, Trk

Babakhanova S.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-133-142

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 27.04.2020

Принята к печати 22.06.2020

Контактная информация:

Бабаханова Севиль Бабахановна, ординатор 2-го года обучения по специальности «детская онкология» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dr.sevil@yandex.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.04.2020

Accepted 22.06.2020

Correspondence:

Sevil B. Babakhanova, Pediatric Oncology Resident, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: dr.sevil@yandex.ru

Нейробластома (НБ) развивается из клеток-предшественников симпатической нервной системы и по гистологическим характеристикам относится к семейству мелко-кругло-синеклеточных опухолей [1]. Как правило, под НБ понимают целую группу опухолей под общим названием «опухоли симпатической нервной системы».

Нейрогенные опухоли (или опухоли симпатической нервной системы) представляют собой гетерогенную группу как доброкачественных – ганглионейрома (ГН), так и злокачественных новообразований различной гистологической картины – НБ и ганглионейробластома (ГНБ). ГН может быть как первичной, так и вторичной, развившейся в процессе проведения химиотерапии пациентов с НБ.

Феномен созревания НБ или ГНБ в доброкачественный вариант – ГН представляет собой крайне

интересный и не до конца изученный процесс. Данное состояние может затрагивать не только первичную опухоль, но и метастатические очаги. Об этом необходимо помнить при динамическом наблюдении за пациентами с НБ или ГНБ, особенно относящимися к группе наблюдения. Любое подозрение на прогрессию заболевания у этих пациентов должно быть подтверждено в том числе гистологическим исследованием.

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития вторичной ГН на фоне проведения химиотерапии и в процессе динамического наблюдения у пациентов с НБ группы наблюдения.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

В возрасте 16 месяцев в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России поступила девочка в связи с выявленным объемным образованием в забрюшинном пространстве.

С 11-месячного возраста у ребенка отмечалась задержка стула, пациентка получала симптоматическую терапию. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) в возрасте 14 месяцев обнаружено образование, в связи с чем девочка была госпитализирована в стационар по месту жительства.

Проведенное обследование в объеме мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП подтвердило наличие в забрюшинном пространстве паравертебрально расположенного, преимущественно справа, на уровне Th12–14 многоузлового мягкотканного образования, размерами 33 × 38 × 57 мм. Образование росло в сторону ворот печени, вплотную прилежало и смещало кпереди воротную вену, головку и частично тело поджелудочной железы.

При поступлении в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в клинической симптоматике присутствовали жалобы на запоры, беспокойство, нарушение сна, эмоциональную лабильность. Выполнено дообследование, определены уровни онкомаркеров крови: нейронспецифическая енолаза (НСЕ) – 83,83 (норма < 16,3) нг/л, ферритин – 34,9 (норма 6–60) мкг/л, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 285 (норма < 350) Ед/л, альфа-фетопротеин – 8,87 нг/мл (в пределах возрастной

нормы), бета-хорионический гонадотропин – 1,20 (норма 0–3) мМЕд/мл.

В оценке визуализационных данных использовалась система описания факторов риска (Image-Defined Risk Factors, IDRF), применяемая Европейской группой по изучению НБ (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma, SIOPEN) [2, 3]. Чек-лист IDRF основан на оценке взаимосвязи опухоли с окружающими анатомическими структурами.

По данным МСКТ ОБП с IDRF в динамике от предыдущего исследования отмечалось увеличение размеров опухолевого образования забрюшинного пространства на 12%, описаны следующие IDRF: F1 (опухоль инфильтрирует воротную вену или гепатодуоденальную связку), F2 (опухоль инфильтрирует в себя ветви верхней брыжеечной артерии корня брыжейки), F3 (опухоль инфильтрирует в себя чревный ствол и/или ствол верхней брыжеечной артерии), F4 (опухоль, инфильтрирующая одну или обе почечные ножки), H5 (опухоль инфильтрирует поджелудочную железу) (рисунк 1). По данным сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином, меченным ¹²³I (¹²³I-МИБГ), отмечалось локальное накопление радиофармпрепарата (РФП) в первичной опухоли. По результатам костномозговой пункции (КМП) и трепанобиопсии данных за метастатическое поражение костного мозга не выявлено.

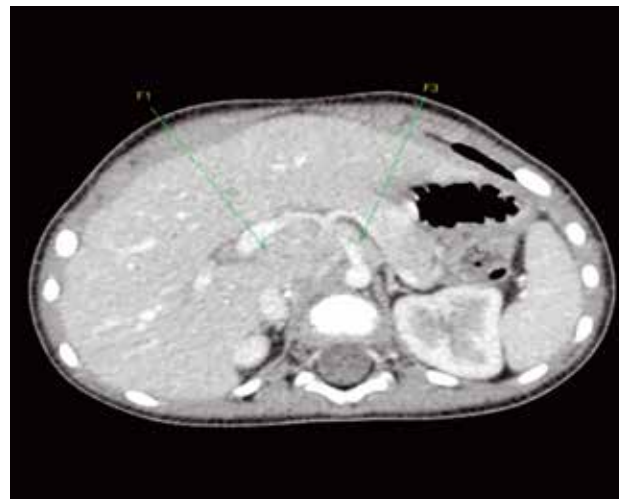
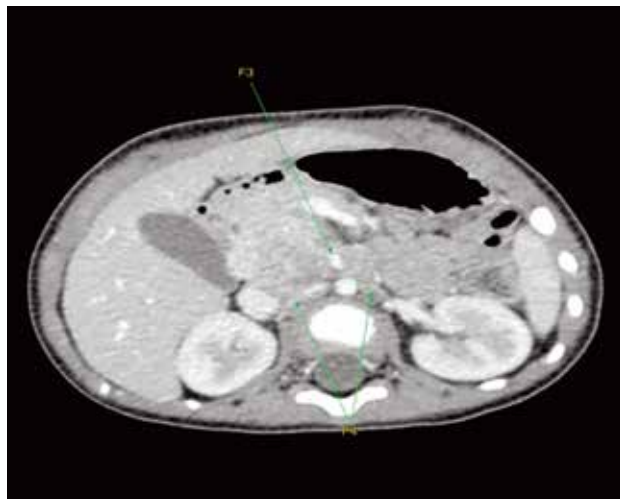
Таким образом, на основании возраста пациентки, анатомической локализации опухоли, данных сцинтиграфии с ¹²³I-МИБГ можно было заподозрить наличие объемного образования нейрогенной природы. В целях гистологической верификации, учитывая

Рисунок 1

МСКТ ОБП, аксиллярная проекция, венозная фаза сканирования. Объемное образование забрюшинного пространства справа, равномерно накапливающее контрастный препарат. Стрелками указаны факторы риска (IDRF): F1 – инфильтрация ворот печени, F3 – вовлечение верхней брыжеечной артерии, F4 – инвазия почечных ножек

Figure 1

Multislice computed tomography of the abdominal cavity organs, the axillary projection, venous phase scanning. A space-occupying mass of the retroperitoneum on the right showing uniform enhancement. The arrows indicate risk factors (IDRF): F1 – infiltration of the porta hepatis, F3 – superior mesenteric artery involvement, F4 – invasion of the renal pedicles



наличие факторов риска при визуализации, от радикального оперативного вмешательства принято отказаться в пользу проведения биопсии образования. Гистологическая картина соответствовала дифференцирующейся НБ, бедный стромой вариант с низким индексом митоз-кариорексис (МКИ) (рисунок 2). По данным цитогенетического исследования ткани опухоли методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не обнаружено.

Таким образом, установлен клинический диагноз: дифференцирующаяся НБ забрюшинного пространства справа, 3-я стадия по INSS (International Neuroblastoma Staging System), стадия L2 по INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System). С учетом молекулярно-генетического профиля опухоли пациентка стратифицирована в группу наблюдения в рамках модифицированного протокола NB-2004.

Учитывая сложное анатомическое расположение, инфильтрацию опухолью головки поджелудочной железы, что расценено как жизнеугрожающее состояние (ЖУС), было принято решение о начале программной терапии по протоколу NB-2004 в рамках группы наблюдения (схема N4).

Исследование, проведенное после 2 курсов полихимиотерапии (ПХТ) по схеме N4 (доксорубин, винкристин, циклофосфамид), показало сокращение размеров опухоли на 25%, улучшение общего самочувствия и нормализацию стула. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

При контрольном обследовании через 8 мес от момента начала ПХТ по данным МСКТ ОБП отмечено увеличение размеров образования на 53% с сохранением факторов риска, в клиническом статусе появились жалобы на запоры. Проведенное дообследование в объеме магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП и малого таза с контрастным усилением, сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, КМП, трепанобиопсии показало отрицательную динамику, увеличение размеров опухолевого образования на 25%, данных за отдаленные метастазы не получено. Состояние расценено как локальная прогрессия.

Учитывая сложность анатомического расположения опухоли, сохранение вышеперечисленных факторов риска по данным визуализации, выполнение радикального оперативного вмешательства было невозможным. В связи с чем принято решение о проведении повторной биопсии образования в целях гистологической верификации. Гистологическая картина соответствовала вторичной ГН. Элементов с незрелой или атипичной морфологией не обнаружено (рисунок 3).

Таким образом, учитывая «дозревание» злокачественной опухоли в доброкачественную, проведение

Рисунок 2

Дифференцирующаяся НБ (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Опухоль состоит из солидных скоплений крупных клеток с крупными ядрами с мелкодисперсным хроматином. Встречаются элементы с низким и средним ядерно-цитоплазматическим соотношением (дифференцирующиеся нейробласты указаны стрелками). Все клетки окружены нейропилем

Figure 2

Differentiating neuroblastoma (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$). The tumor is composed of solid clusters of large cells with large nuclei with finely divided chromatin. The elements with a low and moderate nuclear/cytoplasmic ratio are observed (the arrows indicate differentiating neuroblasts). All cells are surrounded by neuropil

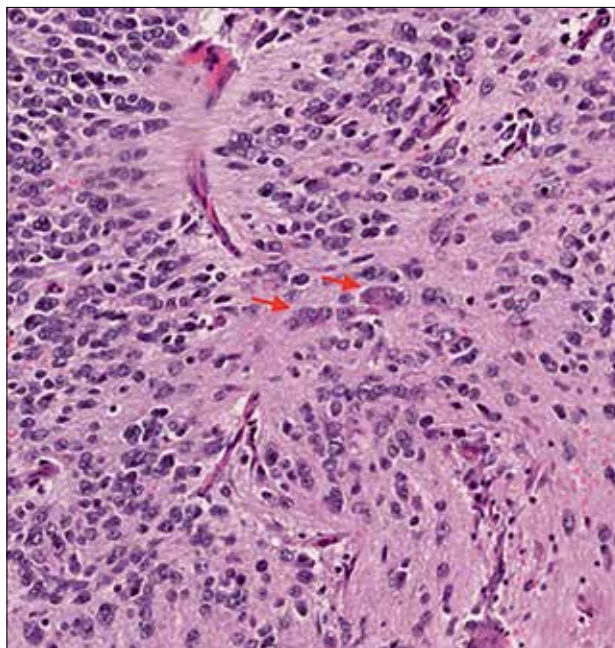


Рисунок 3

ГН (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$). Опухоль состоит из умеренно-клеточной веретено-клеточной шванновской стромы с диффузно расположенными в ней ганглиозными клетками (указаны стрелками)

Figure 3

Ganglioneuroma (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$). The tumor consists of spindle cell Schwannian stroma with moderate cellularity with diffusely distributed ganglion cells (as indicated by the arrows)

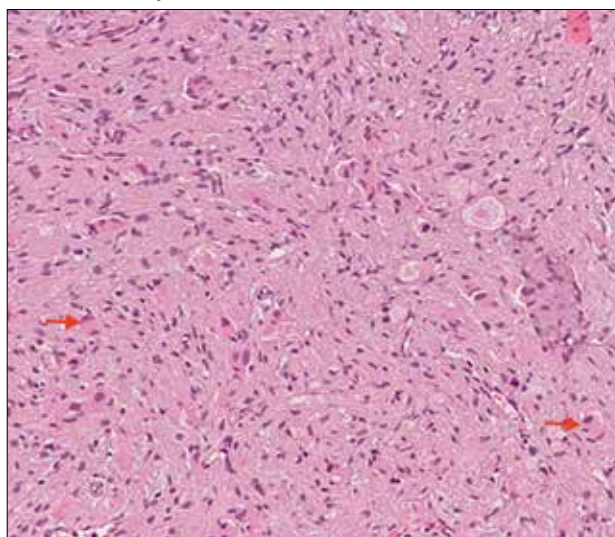


Рисунок 4

МСКТ ОБП, аксиллярная проекция, венозная фаза сканирования. Объемное образование правой доли печени, активно накапливающее контрастный препарат (указано стрелкой)

Figure 4

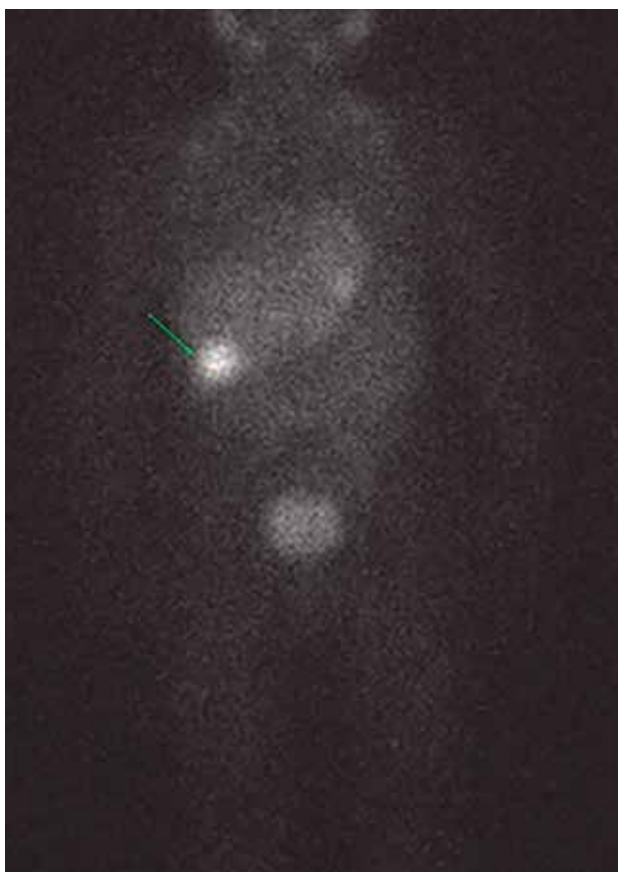
Multislice computed tomography of the abdominal cavity organs, the axillary projection, venous phase scanning. A space-occupying mass of the right lobe of the liver showing active enhancement (as indicated by the arrow)

**Рисунок 5**

Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ. В проекции правой доли печени определяется очаг гиперфиксации РФП (указано стрелкой)

Figure 5

^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. In the projection of the right lobe of the liver, there is a focus of increased MIBG uptake (as indicated by the arrow)



химиотерапии не показано. Принято решение продолжить динамическое наблюдение. В настоящее время длительность наблюдения составляет 24 мес. По данным контрольной МСКТ ОБП дальнейшего увеличения размеров образования не отмечено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

У девочки на 3-й день жизни по данным УЗИ ОБП обнаружено образование забрюшинного пространства слева. По данным проведенного дообследования (МСКТ ОБП) подтверждено наличие образования левого надпочечника, объемом 116 мл с факторами риска по данным визуализации (F4 – опухоль вовлекает в себя левую почечную ножку), а также выявлены множественные очаги в паренхиме печени от 2 до 13 мм.

В целях гистологической верификации в возрасте 3 недель ребенку выполнены лапароскопическая адреналэктомия слева, биопсия очага левой доли печени. Гистологическая картина (первичная опухоль и метастаз) соответствовала низкодифференцированной НБ. Цитогенетическим исследованием методом FISH амплификации гена *MYCN*, делеций 1p, 11q не выявлено. При морфологическом исследовании костного мозга атипичных клеток не обнаружено.

Таким образом, учитывая клинико-рентгенологические данные, результаты цитогенетического и морфологического исследований, ребенку был установлен диагноз: НБ левого надпочечника, 4S стадия по INSS, MS стадия по INRGSS. Ребенок stratифицирован в группу наблюдения по протоколу NB-2004 и оставлен под динамическим наблюдением. В процессе наблюдения отмечался некоторый рост единичных очагов в печени. В возрасте 1 года по данным контрольного обследования регресса метастатических очагов в печени не отмечено (рисунок 4).

Выполненная сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ показала патологическое накопление РФП в очагах в печени (рисунок 5).

В связи с наличием очага больших размеров в печени в целях определения дальнейшей тактики лечения ребенку выполнена биопсия. Гистологическая картина соответствовала ГН. По результатам проведенного дообследования других отдаленных очагов метастазирования не выявлено. Учитывая доброкачественный характер наиболее крупного очага печени, отсутствие данных за метастатические очаги в других регионах, ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В настоящий момент длительность динамического наблюдения составляет 41 мес. Ребенок жив без признаков рецидива заболевания.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №3

Заболевание у девочки манифестировало в возрасте 1,5 года с жидкого стула, нарастающей слабости, вялости. Ребенок получал симптоматическую терапию с кратковременным положительным эффектом. Предварительные диагнозы звучали как синдром мальабсорбции, дисахаридная недостаточность, лактазная недостаточность. Состояние ребенка ухудшалось. По экстренным показаниям пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение с выраженными электролитными нарушениями (гипокалиемия), астеническим синдромом.

По данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК) и ОБП выявлено объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, размерами 74 × 38 × 97 мм.

В целях уточнения диагноза выполнена биопсия образования, гистологическая картина соответствовала низкодифференцированной НБ с низким МКИ.

В целях определения дальнейшей тактики лечения ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведено комплексное обследование в объеме лабораторных показателей (уровень НСЕ – 55,7 (норма < 16,3) нг/мл, ЛДГ – 283 (норма < 350) Ед/л, ферритин – 10 (норма 6–60) мкг/л), инструментальных методов (УЗИ ОБП, МСКТ ОГК, ОБП и малого таза с внутривенным контрастным усилением, МРТ головного мозга с внутривенным контрастным усилением), морфологического исследования костного мозга (КМП из 4 точек), радиоизотопной диагностики (сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ), по данным которого выявлено МЙБГ-позитивное новообразование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство, без убедительных данных за отдаленные очаги метастазирования, с интраканальным распространением опухоли через межпозвонковые отверстия Th9–12 справа, с перекрытием поперечника позвоночного канала на 30% (рисунок 6).

Диарейный синдром был расценен как паранеопластический. Поэтому первым этапом решено выполнить оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления опухоли забрюшинного пространства и заднего средостения справа более чем на 98%.

Согласно данным гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли верифицирована низкодифференцированная НБ, богатый стромой вариант с низким МКИ. По результатам цитогенетического исследования амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не выявлено.

Таким образом, установлен диагноз: низкодифференцированная НБ заднего средостения справа

с распространением в забрюшинное пространство, с интраканальным распространением через межпозвонковые отверстия Th9–12, с перекрытием поперечника позвоночного канала на 30%, 2-я стадия по INSS, L2 по INRGSS. Амплификации гена *MYCN*, делеций 1p и 11q не выявлено. Группа наблюдения в рамках протокола NB-2004. Паранеопластический синдром – секреторная диарея.

Учитывая наличие эпидуральной компрессии, в целях уменьшения интраканального компонента опухоли ребенку в рамках протокола NB-2004 для группы наблюдения проведено 3 курса химиотерапии по схеме N4.

По данным контрольного обследования (МРТ позвоночника) отмечено уменьшение паравerteбрального и интраканального компонентов опухоли. Ребенок оставлен под динамическим наблюдением.

В процессе динамического наблюдения через 5 мес по данным МРТ позвоночника отмечена отрицательная динамика в виде увеличения размеров опухолевого образования в паравerteбральных мягких тканях справа на уровне Th9–12 (с 14 до 32 см³, 129%), внутриканального экстрадурального компонента, расположенного в сегменте Th9–12 (с 1,5 до 3,5 см³, 130%), и стеноза позвоночного канала до 50–69% (было на 30–40%) (рисунок 7). Интересным представлялся факт, что образование не накапливало РФП при проведении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ, хотя в дебюте заболевания опухоль была МЙБГ-позитивной.

Рисунок 6

МСКТ ОГК, ОБП и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования. Объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство с инвазией позвоночного канала менее 30%, диафрагмы и инфильтрацией мягких тканей спины

Figure 6

Multislice computed tomography of the thoracic organs, the abdominal cavity organs and the retroperitoneum, the axillary projection, arterial phase scanning. A space-occupying mass of the posterior mediastinum extending into the retroperitoneum, invading the spinal canal (involvement of less than 30%) and the diaphragm, and infiltrating the soft tissues of the back



В неврологическом статусе отмечалось появление мышечного тонуса в дистальных отделах мышц как симптоматики нарастания компрессии спинного мозга.

Учитывая появление клинической симптоматики эпидуральной компрессии, первым этапом было выполнено оперативное вмешательство в объеме удаления опухоли спинного мозга Th9–11 с нейрофизиологическим мониторингом. По результатам гистологического исследования картина соответствовала ГН.

Таким образом, учитывая результат гистологического исследования, а именно доброкачественный характер опухоли, вторым этапом выполнено оперативное вмешательство, направленное на удаление паравертебрального компонента. В пределах исследованного материала выявлена морфологическая картина ГН.

Учитывая феномен «созревания» опухоли, проведение специфической химиотерапии нецелесообразно. Пациентка оставлена под динамическим наблюдением, длительность которого составляет 18 мес без прогрессии опухоли.

Таким образом, представленные клинические случаи №1 и №3 продемонстрировали, что у пациентов с НБ группы наблюдения после завершения химиотерапии по поводу ЖУС отмечено увеличение в размерах остаточной опухоли, на первом этапе это могло быть расценено как прогрессия заболевания и без гистологической верификации увели-

чившегося остаточного компонента опухоли больные могли получить ПХТ, которая не привела бы к положительной динамике. У пациентки №3 также было отмечено не только увеличение остаточного паравертебрального, но и интраканального компонента опухоли с развитием неврологической симптоматики. Поэтому в данном случае выбор в пользу нейрохирургического вмешательства на первом этапе не только позволил гистологически верифицировать компонент опухоли, сдавливающий спинной мозг, но и носил терапевтический характер, так как основным методом лечения ГН является хирургическое вмешательство и проведение ПХТ в данном случае могло привести только к усугублению клинической картины. Кроме того, четко стал очевидным выбор хирургической тактики в отношении паравертебрального компонента опухоли.

Клинический случай №2 интересен не только тем, что произошло спонтанное «дозревание» низкодифференцированной НБ без проведения ПХТ через несколько месяцев после постановки диагноза, но и тем, что данный феномен присутствовал в метастатическом очаге, локализованном в печени. Данный метастатический очаг был достаточно крупных размеров при проведении визуализационных методов исследования (УЗИ, МРТ) и накапливал РФП при выполнении сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ (рисунки 4 и 5). Такие рентгенологические характеристики могли натолкнуть на мысль о проведении ПХТ на первом этапе и только длительно сохраняющийся стабильных размеров очаг, отсутствие ЖУС у данного больного, знание особенностей поведения нейрогенных опухолей (НБ) – феномен «дозревания», указывали на важность выполнения гистологического исследования перед принятием решения о дальнейшей тактике ведения.

Рисунок 7

МСКТ ОГК, ОБП и забрюшинного пространства, аксиальная проекция, артериальная фаза сканирования. Объемное образование заднего средостения с распространением в забрюшинное пространство с инвазией позвоночного канала более 60%, диафрагмы и инфильтрацией мягких тканей спины

Figure 7

Multislice computed tomography of the thoracic organs, the abdominal cavity organs and the retroperitoneum, the axillary projection, arterial phase scanning. A space-occupying mass of the posterior mediastinum extending into the retroperitoneum, invading the spinal canal (involvement of more than 60%) and the diaphragm, and infiltrating the soft tissues of the back



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Опухоли периферической нервной системы у детей представляют собой гетерогенную группу как доброкачественных, так и злокачественных образований. Патоморфология этих опухолей является важным прогностическим фактором. Согласно классификации Shimada, модифицированной Международным комитетом по патологии НБ (International Neuroblastoma Pathology Committee, INPC), выделяют 4 гистологических подтипа нейрогенных опухолей: НБ (различной степени дифференцировки), ГН узловая, ГН смешанная и ГН (созревающая и зрелая) [4, 5].

Морфологический диагноз ГН всегда был сложным, в особенности из-за его незначительного отличия от ГНБ. После внедрения международной классификации INPC в 1999 г. гистологическая характеристика ГН стала более определенной. Согласно

этой классификации, ГН гистологически представлена зрелой шванновской стромой с незначительным компонентом в виде рассеянных ганглиозных клеток. В свою очередь, ГНБ характеризуется четко определенными скоплениями нейробластов на разных стадиях дифференцировки, с менее выраженной шванновской стромой [6].

Макроскопически ГН может выглядеть как опухоль плотной консистенции, не имеющая капсулы, на срезе – серо-белая, без очагов некроза и кровоизлияний. Микроскопически ГН представлена нейрофиброматозной тканью, состоящей из шванновских клеток, имеющих скудную веретенообразную цитоплазму, волнистые темные ядра и мелкие ядрышки, среди которых просматриваются ганглиозные клетки [7].

Помимо гистологического варианта при нейрогенных опухолях наиболее значимыми маркерами, определяющими прогноз, являются статус гена *MYCN*, делеция или потеря гетерозиготности в локусах 1p и 11q, индекс МКИ, степень пloidности ДНК опухолевых клеток, а также определение экспрессии ряда рецепторов, одним из которых являются рецепторы к факторам роста вегетативной нервной системы (Trk-рецепторы).

Trk-рецепторы нейротрофинов, такие как TrkA (ген *NTRK1*), TrkB (ген *NTRK2*) и TrkC (ген *NTRK3*), играют важную роль в развитии периферической и центральной нервной системы и в патогенезе НБ [8, 9].

Высокая экспрессия рецепторов TrkA связана с благоприятными характеристиками НБ: более молодым возрастом, низкой частотой встречаемости неблагоприятных цитогенетических маркеров (например, отсутствие амплификации гена *MYCN*), локальными стадиями заболевания и, как следствие, более благоприятным прогнозом [10, 11]. Напротив, коэкспрессия TrkB совместно с лигандом BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) характеризует прогностически неблагоприятные формы НБ, в частности опухоли с наличием амплификации гена *MYCN*.

Показано, что судьба опухолей, экспрессирующих TrkA, зависит от присутствия в микроокружении фактора роста нервов (Nerve Growth Factor – NGF), являющегося лигандом данного рецептора. В присутствии NGF происходит нейрональная дифференцировка клеток, тогда как его отсутствие запускает механизмы апоптоза.

Таким образом, наличие в опухоли TrkA способствует ее возможной дифференцировке, что свидетельствует в пользу высокой вероятности благоприятного исхода. В свою очередь, наличие TrkB говорит о неконтрольном делении и подчеркивает склонность к агрессивному течению. ГН обычно имеют выраженную экспрессию TrkA, поэтому они особенно склонны к дифференцировке в присутствии NGF.

В настоящее время существуют понятия генетически и биологически «благоприятные» и «неблагоприятные» опухоли, предсказывающие клиническую картину течения заболевания. Опухоли с сегментарными абберациями (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p и 11q) в совокупности с экспрессией TrkB в силу своих биологических особенностей, вероятнее всего, будут характеризоваться опухолевой прогрессией. В то время как отсутствие сегментарных аббераций и экспрессия TrkA изменят биологическое поведение опухоли в благоприятную сторону, т. е. такая опухоль, возможно, созреет до ГН [12].

ГН впервые была описана Лоретцем в 1870 г. [13]. ГН может быть как первичной, возникающей *de novo*, так и вторичной, развившейся на фоне проведения химиотерапии или динамического наблюдения.

Впервые в мире трансформацию злокачественной НБ в ее доброкачественную форму, ГН, описали Кушинг и Вольбах в 1927 г. [14].

Достоверные данные о частоте встречаемости ГН отсутствуют в связи с тем, что нет систематической регистрации этого вида опухоли. По данным С. Spinelli и соавт., частота ГН составляет примерно 1 случай на 1 млн в общей популяции [15]. В некоторых источниках описывают превалирование лиц женского пола в структуре заболеваемости [16], в других исследованиях отсутствуют гендерные различия [17].

Редкость ГН обуславливает объективные трудности в диагностике и выборе тактики ведения (хирургическое удаление, наблюдение) и требует мультидисциплинарного подхода.

Первичные ГН, как правило, имеют стертую клиническую картину и могут протекать бессимптомно. Симптомы проявляются только в том случае, когда опухоли достигают значительных размеров, сдавливая соседние органы, либо образование имеет гормональную активность. В большинстве случаев они случайно обнаруживаются при выполнении визуализационных методов исследования, например при прохождении планового диспансерного обследования или обследования по поводу другого заболевания. В частности, ГН часто являются причиной развития сколиоза у детей [18].

При вторичной ГН происходит созревание опухоли на фоне проведения терапии НБ или динамического наблюдения. Так, у детей с НБ группы высокого риска этот феномен выявляется отсрочено, по данным гистологического исследования после хирургического этапа лечения, который по рекомендациям протокола NB-2004 выполняется после 4 или 6 курсов ПХТ. В данном случае тактика лечения не будет отличаться, и вне зависимости от результатов гистологии такие пациенты будут продолжать терапию как больные группы высокого риска.

Отдельно стоит вопрос о тактике ведения пациентов группы наблюдения. В случае невозможности проведения радикального удаления опухоли ввиду сложного анатомического расположения тактика ведения может меняться. Некоторые авторы утверждают, что ребенка можно оставить под динамическим наблюдением [19]. Другие же, несмотря на благоприятный гистологический вариант, с учетом возможного роста опухоли в процессе динамического наблюдения и риска развития ЖУС в дальнейшем считают хирургическое лечение основным видом терапии пациентов с ГН.

Наиболее характерные участки анатомической локализации ГН – забрюшинное пространство и заднее средостение (приблизительно 90%) [20], реже область надпочечников, самой редкой локализацией является область шеи (около 5%) [21].

Хотя ГН является доброкачественной опухолью, в литературе есть единичные описания данной опухоли с отдаленными метастазами в печени [22], костях [23], которые также имеют доброкачественный характер при гистологическом исследовании.

Представленный в статье клинический случай №2 демонстрирует спонтанное дозревание метастатических очагов в печени у пациентки с 4S стадией НБ с инициально гистологически подтвержденным низкодифференцированным вариантом как в первичной опухоли, так и в метастатически измененной печени. Данный пример подчеркивает необходимость повторной гистологической верификации длительно сохраняющихся очагов как первичной опухоли, так и метастазов, прежде чем принять решение о необходимости инициации ПХТ.

В некоторых случаях ГН могут секретировать катехоламины, и у пациентов появляются симптомы, имитирующие феохромоцитому. ГН также может секретировать такие гормоны, как тестостерон, что указывает на плюрипотентность ее клеток-предшественников [24].

Методы визуализации, используемые для диагностики ГН, неспецифичны. Это методы, используемые для выявления и диагностики других злокачественных и доброкачественных образований (УЗИ, МСКТ, МРТ ОГК и ОБП). Основные находки при проведении компьютерной томографии ОБП – наличие массивного образования в забрюшинном пространстве живота с четкими, ровными контурами, однородное по своей структуре, слабо накапливающее контрастный препарат, градиент контрастирования до 20 HU к венозной фазе сканирования. Иногда может определяться связь с надпочечником. В структуре срединно расположенных ГН часто визуализируются крупные магистральные сосуды (аорта, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия), как в клиническом случае №1.

При проведении МРТ-исследования также визуализируется образование с низкоинтенсивным или изоинтенсивным сигналом на T1-взвешенных изображениях, высокоинтенсивное на T2-взвешенных изображениях, слабо накапливающее парамагнетик после введения контрастного препарата.

Благодаря высокой специфичности и чувствительности сцинтиграфия с МЙБГ, меченным ¹²³I или ¹³¹I, широко используется в клинической практике у пациентов с нейрогенными опухолями [25–27]. К сожалению, высокие чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ¹²³I-МЙБГ не исключают наличие ложноотрицательных результатов. Основные причины, приводящие к появлению ложноотрицательных результатов, связаны с наличием МЙБГ-негативных опухолей у 10% пациентов [28], фармакологическим влиянием различных препаратов, выполнением исследования после начала химиотерапии, уникальным биологическим поведением опухоли (способность к дифференцировке в доброкачественные опухоли) [29, 30]. Дополнительно в ряде публикаций продемонстрированы противоречивые результаты по накоплению МЙБГ у пациентов с ГНБ и ГН. Так, в исследовании, включающем 37 детей с нейрогенными опухолями, из которых 3 были с ГН и 3 с ГНБ, результаты сцинтиграфии с МЙБГ были позитивны у всех пациентов [31]. Тогда как S. Неуман и соавт. в своей работе на небольшой группе пациентов показали, что сцинтиграфия с МЙБГ была ложноотрицательной в 70% случаев ГНБ и ГН [32]. В настоящее время нет публикаций с оценкой частоты накопления МЙБГ при ГН, которые включали бы большое количество данных. Однако в ряде научных публикаций было показано, что интенсивность накопления МЙБГ у пациентов с ГН ниже или существенно ниже, чем при ГНБ и НБ [33, 34]. Этот факт позволяет предположить, что использование протокола однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в дополнение к планарным изображениям в режиме «все тело» при сцинтиграфии с МЙБГ у пациентов с нейрогенной опухолью может уменьшить количество ложноотрицательных случаев.

ГН нечувствительны к химиотерапии, их основным методом лечения является хирургическая резекция [35]. Однако оперативное вмешательство, как правило, считается необходимым только тогда, когда опухоль локализована и ее удаление не представляет больших трудностей или имеется значительное компрессионное воздействие образования на соседние ткани и есть функциональные проблемы [36, 37]. Если возможно выполнение полной хирургической резекции, проведение операции может быть выполнено уже при постановке диагноза. Если данная опция невозможна, прибегают к биопсии образования.

Зачастую сложность оперативного вмешательства обусловлена наличием IDRF и потенциальным риском развития интра- и послеоперационных осложнений. Поэтому вопрос об объеме хирургической резекции решается индивидуально с учетом размеров образования, анатомической локализации, связи с магистральными сосудами и органами, а также предпочтений семьи.

Процесс дифференцировки и созревания нейrogenных опухолей может быть неоднородным, и кластеры клеток на разных стадиях могут сосуществовать в одной и той же опухоли [36]. Точное диагностическое различие между ГН и другими более агрессивными новообразованиями, такими как НБ и ГНБ, остается серьезной клинической проблемой [38].

В процессе динамического наблюдения за ГН может отмечаться увеличение образования в размерах. В статье канадских исследователей N. Alexander и соавт. был отмечен рост ГН и ГНБ при динамическом наблюдении около 0,3 см в год [39]. Вероятнее всего, процесс обусловлен пролиферацией шванновской стромы. В литературе имеются также данные, свидетельствующие о злокачественной трансформации ГН [35]. Однако описанные случаи требуют детальной оценки, возможно, полученные данные были связаны с неправильной интерпретацией гистологического материала в результате забора для биопсии небольшого его количества.

Пациенты с ГН имеют благоприятный прогноз с хорошим качеством жизни, тем не менее все пациенты, особенно с первично нерезектабельными образованиями, должны динамически наблюдаться в течение длительного времени при помощи визуализационных методов: УЗИ, МСКТ и МРТ (проведение МРТ предпочтительнее ввиду доброкачественного характера ГН для снижения лучевой нагрузки). Длительность наблюдения определяется анатомической локализацией и размерами ГН и риском потенциального развития ЖУС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Феномен спонтанного или индуцированного созревания НБ до ГН является уникальным и крайне интересным процессом в изучении биологии нейrogenных опухолей. Этот факт необходимо учитывать при ведении больных с НБ группы наблюдения (особенно локальной прогрессии) или при длительном наблюдении за пациентами с остаточным компонентом. Всегда необходимо помнить, что данный процесс может затрагивать и метастатические очаги.

Мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных специальностей (детских онкологов, хирургов, врачей лучевой диагностики) позволит определить оптимальный план лечебных мероприятий, минимизировав риски и возможные негативные последствия терапии у данной группы пациентов.

Необходимо дальнейшее изучение биологии данного процесса для лучшего понимания всех механизмов, участвующих в процессе трансформации НБ до ГН, для того чтобы это можно было использовать, например, в терапии больных с НБ группы высокого риска.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Babakhanova S.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3864-7403>

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

Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>

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

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

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

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

Литература

- Johnsen J.I., Dyberg C., Wickström M. Neuroblastoma – A Neural Crest Derived Embryonal Malignancy. *Front Mol Neurosci* 2019; 12 (9): 1–11. DOI: 10.3389/fnmol.2019.00009
- 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
- Терновая Е.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Щербakov А.П., Варфоломеева С.Р., Рубцова Н.А. Факторы риска по данным визуализации у пациентов с нейробластомой. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (3): 31–43.
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata, J., Joshi V.V., Roald B., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364–72. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19990715)86:2<364::aid-cn-cr21>3.0.co;2-7
- 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. *Cancer* 2001; 92 (9): 2451–61. DOI: 10.1002/1097-0142(20011101)92:9<2451::aid-cn-cr1595>3.0.co;2-s
- Okamoto C., London W.B., Naranjo A., Hogarty M.D., Gastier-Foster J. M., Look A.T.,

- et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: A report from the CCG and COG. *Pediatric Blood Cancer* 2009; 53 (4): 563–9. DOI: 10.1002/pbc.22106
7. De Lellis R. The adrenal glands. In: *Diagnostic Surgical Pathology*, 3rd ed. Edited by Sternberg S.S. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999; 1 (14): 589–623.
8. Brodeur G.M., Nakagawara A., Yamashiro D.J., Ikegaki N., Liu X.G., Azar C.G., et al. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *Neurooncol* 1997; 31 (1–2): 49–55.
9. Thiele C.J., Li Z., McKee A.E. On Trk-the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res.* 2009; 15 (19): 5962–7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-065110
11. Tanaka T., Hiyama E., Sugimoto T., Sawada T., Tanabe M., Ida N. Trk A Gene expression in neuroblastoma. The clinical significance of an immunohistochemical study. *Cancer* 1995; 76 (6): 1086–95. DOI: 10.1002/1097-0142(19950915)76:6<1086::aid-cnrcr2820760625>3.0.co;2-8
12. Строганова А.М., Карселадзе А.И. Нейробластома: морфологическая структура, молекулярно-генетические особенности и прогностические факторы. *Успехи молекулярной онкологии* 2016; 3 (1): 32–43. DOI: 10.17650/2313-805X.2016.3.1.32-43
13. Kaufman M.R., Rhee J.S., Fuegelman L.J., Costantino P.D. Ganglioneuroma of the Parapharyngeal Space in a Pediatric Patient. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124 (6): 702–4. DOI: 10.1177/019459980112400625
14. Cushing H., Wolbach S.B. The Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a Benign Ganglioneuroma. *Am J Pathol* 1927; 3 (3): 203–16.7.
15. Spinelli C., Rossi L., Barbeta A., Ugoletti C., Strambi S. Incidental ganglioneuromas: a presentation of 14 surgical cases and literature review. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 547–54. DOI: 10.1007/s40618-014-0226-y
16. Caballero O., Ferris J., Verdeguer A., Esquembre C., Castel V. Visualization of a ganglioneuroma by means of scintigraphy with ¹³¹I-MIBG. *Eur J Nucl Med* 1986; 12 (7): 351–2. DOI:10.1007/bf00263818
17. Allende D.S., Hansel D.E., MacLennan G.T. Ganglioneuroma of the Adrenal Gland. *J Urol* 2009; 182 (2): 714–5. DOI: 10.1016/j.juro.2009.05.036
18. Kara T., Oztunali C. Radiologic findings of thoracic scoliosis due to giant ganglioneuroma. *Clin Imaging* 2013; 37: 767–8. DOI: 10.1016/j.clinimag.2012.11.003
19. Decarolis B., Simon T., Krug B., Leuschner I., Vokuhl C., Kaatsch P., et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer* 2016; 16: 542. DOI: 10.1186/s12885-016-2513-9
20. Miyake M., Tateishi U., Maeda T., Arai Y., Seki K., Hasegawa T., et al. A case of ganglioneuroma presenting abnormal FDG uptake. *Ann Nucl Med* 2006; 20 (5): 357–60. DOI: 10.1007/bf02987247
21. Lima A.F., Moreira F.C., Menezes A., Dias L. Cervical Ganglioneuroma in Pediatric Age: A Case Report. *Turk Arch Otorhinolaryngol* 2018; 56 (4): 237–40. DOI: 10.5152/tao.2018.3690
22. Jung H.R., Kang K.J., Kwon J.H., Kang Y.N. Adrenal ganglioneuroma with hepatic metastasis. *J Korean Surg Soc* 2011; 80 (4): 297–300. DOI: 10.4174/jkss.2011.80.4.297
23. Garvin J.H., Lack E.E., Berenberg W., Frantz C.N. Ganglioneuroma presenting with differentiated skeletal metastases. Report of a case. *Cancer* 1984; 54 (2): 357–60. DOI: 10.1002/1097-0142(19840715)54:2<357::aid-cnrcr2820540230>3.0.co;2-4
24. Adas M., Koc B., Adas G., Ozulker F., Aydin T. Ganglioneuroma presenting as an adrenal incidentaloma: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 131. DOI: 10.1186/1752-1947-8-131
25. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998; 39 (4): 679–88.
26. Vik T.A., Pfluger T., Kadota R., Castel V., Tulchinsky M., Farto J.C. (¹²³I)-MIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52 (7): 784–90. DOI: 10.1002/pbc.21932
27. Sharp S.E., Gelfand M.J., Shulkin B.L. Pediatrics: diagnosis of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2011; 41 (5): 345–53. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.001
28. Biasotti S., Garaventa A., Villavecchia G., Cabria M., Nantron M., De Bernardi B. False-negative metaiodobenzylguanidine scintigraphy at diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35 (2): 153–5. DOI: 10.1002/1096-911x(200008)35:2<153::aid-mpo18>3.0.co;2-7
29. Solanki K.K., Bomanji J., Moyes J., Mather S.J., Trainer P.J., Britton K.E. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992; 13 (7): 513–21. DOI: 10.1097/00006231-199207000-00006
30. Sharp S.E., Trout A.T., Weiss B.D., Gelfand M.J. MIBG in Neuroblastoma Diagnostic Imaging and Therapy. *Radiographics* 2016; 36 (1): 258–78. DOI: 10.1148/rg.2016150099
31. Feine U., Müller-Schauenburg W., Treuner J., Klingebiel T.H. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) labeled with ¹²³I/¹³¹I in neuroblastoma diagnosis and follow-up treatment with a review of the diagnostic results of the International Workshop of Pediatric Oncology held in Rome, September 1986. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15 (4): 181–7. DOI: 10.1002/mpo.2950150408
32. Heyman S., Evans A.E., D'Angio G.J. I-¹³¹ metaiodobenzylguanidine: diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16 (5): 337–40. DOI: 10.1002/mpo.2950160509
33. Fendler W.P., Wenter V., Thornton H.I., Ilhan H., von Schweinitz D., Coppenrath E. Combined Scintigraphy and Tumor Marker Analysis Predicts Unfavorable Histopathology of Neuroblastic Tumors with High Accuracy. *PLoS One* 2015; 10 (7): e0132809. DOI: 10.1371/journal.pone.0132809
34. Кайлаш А., Киреева Е.Д., Вдовина И.С., Ядгаров М.Я., Шаманская Т.В., Рощин В.Ю. Неинвазивное определение неблагоприятного гистологического варианта у детей с нейrogenными опухолями по накоплению ¹²³I-МИБГ с использованием полуколичественной и количественной оценок. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 68–78. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-68-78
35. Rozmus J., Langer M., Murphy J.J., Dix D. Multiple persistent ganglioneuromas likely arising from the spontaneous maturation of metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012; 34 (2): 151–3. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318221ca82
36. Sanchez-Galan A., Barrera S., Vilanova-Sánchez A. Martín S., Lopez-Fernandez S., García P. Ganglioneuroma: to operate or not to operate. *Eur J Pediatr Surg* 2014; 24 (1): 25–30. DOI: 10.1055/s-0033-1358790
37. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Ликарь Ю.Н., Рощин В.Ю., Муфтахова Г.М. Ганглионейрома у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2014; 13 (3): 33–41.
38. Camelo M., Aponte L., Lugo-Vicente H. Dopamine-secreting adrenal ganglioneuroma in a child: beware of intraoperative rebound hypertension. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (9): E29–32. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.04.017
39. Alexander N., Sullivan K., Shaikh F., Irwin M. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (5): 1–9. DOI:10.1002/pbc.26964

Клинический случай медиастинальной тератомы у подростка с синдромом Клайнфельтера

С.С. Салиева, Р.З. Боранбаева, Б.М. Жумадуллаев, К.Э. Хаиров, Е.В. Кривенко,
А.Ш. Тайнекова, А.Н. Бекишева, М.К. Каражанова

АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Казахстан, Алматы

Тератома – герминогенноклеточная опухоль, которая состоит из производных 3 зародышевых листков и имеет различный злокачественный потенциал – от доброкачественных зрелых форм до незрелых эмбриональных форм с соматическим типом малигнизации. Даже зрелый вариант тератомы биологически непредсказуем с учетом ее способности к локальному росту с инвазией. Необходимость полного удаления опухоли вне зависимости от места расположения объясняется тем, что есть риск возможного развития синдрома растущей тератомы или трансформации ее в злокачественные формы. В данной статье приведено описание клинического случая синдрома растущей тератомы медиастинальной локализации у подростка с синдромом Клайнфельтера, а также представлен пример мультидисциплинарного подхода детских онкологов, хирургов, лучевых диагностов и патоморфологов в выборе оптимального лечения. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: синдром растущей тератомы, опухоль средостения, синдром Клайнфельтера, герминогенноклеточные опухоли

Салиева С.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 143–149.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-143-149

A clinical case report of mediastinal teratoma in an adolescent patient with Klinefelter syndrome

S.S. Saliyeva, R.Z. Boranbayeva, B.M. Zhumadullayev, K.E. Khairov, E.V. Krivenko, A.Sh. Tainekova,
A.N. Bekisheva, M.K. Karazhanova

Scientific Center of Pediatrics and Pediatric Surgery, Almaty, Kazakhstan

Teratoma is a germ cell tumor, which consists of derivatives of three germ layers and has various malignant potentials – from benign mature forms to immature embryonic forms with a somatic type of malignancy. Even the mature type of teratoma is biologically unpredictable providing for an ability to grow locally with invasion. Necessity for complete removal of tumors, wherever they are located, is explained by the fact that there is a risk of a possible development of growing teratoma syndrome or transformation into malignant tumors. This article describes the clinical case of growing teratoma syndrome of mediastinal localization in a teenager with Klinefelter syndrome, also as an example of the multidisciplinary approach of pediatric oncologists, surgeons, radiotherapists and pathomorphologists in decision-making for optimal treatment. The patients' parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: growing teratoma syndrome, mediastinal tumor, Klinefelter syndrome, germ cell tumors

Saliyeva S.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 143–149.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-143-149

Тератома – новообразование, возникающее из примордиальных (первичных) герминогенных (зародышевых) клеток. Мультипотентные герминогенные клетки являются источником развития тканей эмбриона и гонад, поэтому в структуре тератомы встречаются участки, происходящие из всех 3 зародышевых листков: экто-, мезо- и эндодермы. Локализация опухоли зависит от нарушений маршрута миграции первичной герминогенной клетки из желточного мешка в эмбрион [1, 2]. По локализации образования герминогенноклеточные опухоли (ГКО) разделяются на интра- и экстракраниальные. Экстракраниальные опухоли делятся на гонадные и экстрагонадные. Экстрагонадные ГКО располагаются в зоне

срединной линии тела, что является отражением пути миграции зародышевых клеток в процессе эмбриогенеза [2, 3]. Для первичных внегонадных ГКО наиболее частыми локализациями являются средостение, забрюшинное пространство и пресакральная область. При локализации ГКО в средостении чаще всего возникают жалобы на кашель и повышение температуры тела, протекает как манифест длительной острой респираторной вирусной инфекции, острой пневмонии, острого бронхита. Однако данное заболевание может протекать бессимптомно и выявляться только при рентгенологическом исследовании во время диспансеризации. Опухоль располагается в основном в переднем средостении и только в 3%

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Салиева Сымбат Сарыбаевна,
врач отделения онкологии №2
АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии», Алматы, Казахстан
Адрес: А15Е2Р4, Алматы,
просп. Аль-Фараби, 146
E-mail: symbatsaliyeva@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 25.05.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Symbat S. Saliyeva,
a physician at the Oncology Department
№2, Scientific Center of Pediatrics
and Children's Surgery,
Almaty, Kazakhstan
Address: 146 Al-Farabi Avenue,
Almaty A15E2P4
E-mail: symbatsaliyeva@gmail.com

случаев – в заднем. ГКО средостения часто имеют худшие результаты по сравнению с другими внегрудными опухолями, особенно среди подростков и взрослых, у которых общая выживаемость составляет примерно 50% [4]. По данным различных авторов, риск возникновения ГКО средостения повышен при синдроме Клайнфельтера [5–9].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Мальчик, 13 лет. Дебют заболевания с кашля, повышения температуры тела до 37,5°C, учащенного сердцебиения. Участковым врачом назначена антибактериальная, муколитическая терапия, без эффекта. Присоединилась боль в левой половине грудной клетки и в области левого плечевого пояса. Через месяц проведена рентгенография органов грудной клетки, где выявлены кардиомегалия, перикардит, левосторонний плевральный выпот. Кардиоторакальный индекс 0,82. Ребенок был госпитализирован в детскую городскую больницу, проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки с контрастным усилением: в верхнем средостении определяется образование неправильной овальной формы, размерами 16,0 × 11,5 × 19,3 см, с относительно ровными, несколько бугристыми контурами, неоднородной структуры, в основном мягкотканной плотности (около 35–50 Ед.НУ), на фоне которого имеются участки кистозной плотности (6–10 Ед.НУ), а также очаги кальцинации. Отмечается смещение данным образованием прилежащих органов средостения, крупных сосудов, бронхов, трахеи. Прилежащие отделы легочной ткани также компримированы, инфильтрированы. В проекции верхней доли правого легкого субплеврально имеются очаговые изменения с относительно четкими контурами, размерами до 0,7 см в диаметре, округлой формы. Также слева отмечается утолщение междольковых перегородок. Сосудистый рисунок деформирован. Трахея смещена вправо за счет вышеуказанного объемного образования, просвет ее заметно не изменен. Сердце смещено вправо, подавлено, в полости перикарда определяется скопление жидкостного содержимого. Грудной отдел аорты – дуга подавлена образованием средостения. Плевральные полости – справа без особенностей, слева в передних отделах имеется серповидное скопление жидкостного содержимого. Лимфатические узлы четко не визуализируются. Мягкие ткани и костные структуры грудной клетки без особенностей. Заключение: картина объемного образования переднего средостения. Тимом?

Карцинома? Частичный ателектаз, интерстициальные изменения прилежащих отделов легкого (гипостатические). Очаговые изменения верхней доли левого легкого. Левосторонний гидроторакс. Гидроперикард.

Назначена антибактериальная, диуретическая, противовоспалительная и анальгетическая терапия, без эффекта. С направительным диагнозом: неходжкинская лимфома? ребенок направлен в отделение онкологии/гематологии АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» (Алматы, Казахстан).

При поступлении общее состояние тяжелое за счет объемного образования переднего средостения, дыхательной недостаточности I–II степени, болевого синдрома, симптомов интоксикации, астенизации. Ребенок в положении ортопноэ, спит с приподнятым головным концом кровати. Боль в области левого плечевого пояса и левой половины грудной клетки. За 1 мес ребенок похудел на 4 кг. Субфебрилитет 37,2–37,8°C. Кашель частый, усиливающийся при смене положения тела. Одышка смешанного характера нарастает при физической нагрузке. Симптомы сдавления верхней полой вены нет. Аускультативно слева ниже лопатки дыхание не проводится, хрипов нет. Справа дыхание жесткое, вентилируется по всем полям. Толчок верхушки сердца определяется на уровне 5-го межреберья справа. Тоны сердца приглушены умеренно, резкая тахикардия, частота сердечных сокращений 178 в уд/мин. Сатурация тканей кислородом 89–92%.

При сборе анамнеза стало известно, что ребенок состоит на учете у невролога, психиатра с диагнозом: эмоционально-волевые нарушения. В возрасте 6 лет перенес закрытую черепно-мозговую травму. Сотрясение головного мозга.

Обратили на себя внимание диспропорция туловища и конечностей, длинные конечности, высокий рост (165 см), проявления гинекомастии, гипоплазия яичек. Ребенок эмоционально лабильный, часто агрессивный. Обучается в специальной коррекционной школе для детей с тяжелыми нарушениями речи.

Ребенок от 4-й беременности, 2-х родов (2 беременности – медицинский аборт). Старший брат здоров, возраст 21 год. Наследственный анамнез не отягощен.

Учитывая отсутствие клиники синдрома сдавления верхней полой вены, расположение образования в переднем средостении, выставлен предварительный диагноз: ГКО переднего средостения и назначено комплексное обследование.

При обследовании: умеренный лейкоцитоз – $14,5 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилез – 89%, скорость оседания эритроцитов – 57 мм/ч. Онкомаркеры в сыворотке крови: альфа-фетопротеин (АФП) – 12 220,42 (норма 0–8) нг/мл, хори-

онический гонадотропин человека (ХГЧ) – 275,52 (норма 0–5) Ед/л, лактатдегидрогеназа – 871 (норма 125–220) Ед/л. Анализ костного мозга и спинномозговой жидкости – без патологии.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) плевры: образование в плевральной полости слева гиперэхогенное, размерами 107,0 × 73,0 мм, по центру участки разряжения. УЗИ поверхностных лимфатических узлов: увеличение лимфатических узлов надключичной области слева до 14 × 7,0 мм, нижней шейной области слева – до 15 × 10 мм. УЗИ органов брюшной полости и почек: выраженные реактивные изменения в паренхиме печени. Деформация желчного пузыря. Электрокардиография: синусовая тахикардия, частота сердечных сокращений 148–156 уд/мин. Электрическая ось сердца – вертикальное положение. Метаболические нарушения по миокарду желудочков. Снижение вольтажа левых грудных отведений (перикардит?). Эхокардиография: снижение сократительной способности миокарда, признаки перикардита. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга с контрастным усилением: органических изменений головного мозга не выявлено. МРТ органов брюшной полости: данных за дополнительные объемные образования не выявлено.

Цитогенетическое исследование периферической крови: 47,XXY [10], выявлена дисомия по X-хромосоме. Проведена консультация генетика, выставлен диагноз: синдром Клайнфельтера. Рекомендовано продолжить лечение основного заболевания. Ребенок также консультирован невропатологом, эндокринологом, психиатром, кардиологом.

Комплексное обследование проведено в течение суток, ребенок обсужден на совете мультидисциплинарной группы. Учитывая тяжелое состояние ребенка, обусловленное образованием переднего средостения гигантских размеров, высокий риск анестезиологии-

ческого пособия, биопсия опухоли для верификации диагноза на момент госпитализации не представляется возможной, поскольку несет большую угрозу для жизни. Учитывая повышенные специфические онкомаркеры (АФП, ХГЧ), локализацию опухоли, диагноз злокачественной ГКО не вызывает сомнений. Первым этапом решено провести химиотерапию (ХТ) по жизненным показаниям по протоколу лечения экстракраниальных ГКО.

Основной клинический диагноз: злокачественная ГКО переднего средостения. T2bNxM1. Стадия IV. Группа высокого риска.

Осложнения заболевания: вторичный экссудативный перикардит. Туморозный плеврит слева.

Сопутствующий диагноз: синдром Клайнфельтера, кариотип 47,XXY.

После полученного информированного согласия по жизненным показаниям начата терапия по протоколу MAKEI для группы высокого риска, схема PEI.

Параллельно проводились анальгетическая, антибактериальная, диуретическая, противорвотная терапия, профилактика пневмоцистной пневмонии.

Контроль уровней онкомаркеров на 6-й день ХТ: АФП снизился до 8411,05 нг/мл, ХГЧ – до 101,2 Ед/л. Купированы болевой синдром, лихорадка, уменьшились симптомы интоксикации, астенизации, кашель беспокоит реже. Контроль эхокардиографии: картина вторичного экссудативного перикардита без отрицательной динамики.

В последующем проведено 3 курса предоперационной ХТ по схеме PEI.

После проведенного предоперационного лечения ребенок обсужден на совете мультидисциплинарной группы. На фоне проведенной терапии уровни онкомаркеров с тенденцией к нормализации, клинические проявления заболевания с разрешением, но отмечается увеличение объема опухоли, это, вероятнее всего, связано с регрессией злокачественного

Таблица 1
Динамика элиминации онкомаркеров

Table 1
Rate of tumour marker decline

Этап терапии Therapy stage	АФП, нг/мл (норма 0–8 нг/мл) Alpha-fetoprotein, ng/mL (normal range 0–8 ng/mL)	ХГЧ, Ед/мл (норма 0–5 Ед/мл) Human chorionic gonadotropin, U/mL (normal range 0–5 U/mL)	Лактатдегидрогеназа, Ед/мл (норма 125–220 Ед/мл) Lactate dehydrogenase, U/mL (normal range 125–220 U/mL)
Перед 1-м курсом ХТ Before the 1 st course of chemotherapy	12 220,56	275,52	871
На 6-й день 1-го курса ХТ On Day 6 of the 1 st course of chemotherapy	8411,05	101,2	764
Перед 2-м курсом ХТ Before the 2 nd course of chemotherapy	1987,0	9,55	543
На 6-й день 2-го курса ХТ On Day 6 of the 2 nd course of chemotherapy	701,18	5,64	438
Перед 3-м курсом ХТ Before the 3 rd course of chemotherapy	165,67	3,63	237
На 6-й день 3-го курса ХТ On Day 6 of the 3 rd course of chemotherapy	62,39	2,61	220
Перед оперативным лечением Before surgery	28,27	2,06	202
Перед 4-м курсом ХТ Before the 4 th course of chemotherapy	8,15	2,0	123

компонента ГКО и ростом опухоли за счет зрелого компонента, что характерно для синдрома растущей тератомы. Следующим этапом решено провести хирургическое вмешательство. Операция: левосторонняя торакотомия. Удаление гигантской опухоли левого гемиторакса (рисунок 1).

Интраоперационно: при ревизии выявлено объемное образование плотной каменистой консистенции, багрово-белесоватой окраски, занимает почти весь левый гемиторакс, сдавливает легкие, прилежит к аорте, перикарду, переходит в правый гемиторакс в верхнем отделе. Опухоль удалена единым блоком в пределах здоровых тканей, размер образования 21 × 16 × 19 см (рисунок 2). Вес образования – 2900 г.

Послеоперационный период протекал гладко, без особенностей. На 3-и сутки после операции удалена дренажная трубка.

Цитология: в мазках выявлены безъядерные чешуйки, единичные скопления гиперхромных эпителиальных клеток с умеренной дисплазией.

Гистология: в присланном материале обнаружены участки образования, представленного производными эктодермы: участки эпидермиса, структурные элементы сальных и потовых желез, ткань головного мозга; имеются элементы энтодермы – эпителиальная выстилка; зрелые элементы мезодермы: хрящевая, жировая, мышечная ткани. Незрелых структур, а также клеток с атипией в объеме исследуемого материала не обнаружено (рисунок 3).

Иммуногистохимическое исследование: негативная реакция с Oct3/4, PLAP, CD117, CD30, AFP, Glypican3, SALL4, HCG. Заключение: Морфологическая и иммуногистохимическая картина соответствует зрелой тератоме, G0 (рисунок 4).

Таким образом, наши предположения о синдроме растущей тератомы подтвердились, объем опухоли увеличивался за счет зрелого компонента, а злокачественный компонент регрессировал на фоне проведенных курсов ХТ. В послеоперационном периоде проведен 1 курс ХТ. На контрольной КТ органов грудной клетки: дополнительного образования в средостении нет (рисунок 5). Получен полный ответ на проведенный объем лечения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром Клайнфельтера является наиболее распространенным расстройством половых хромосом, поражающим 1 из 600 мужчин [11]. Он генетически характеризуется одной или несколькими дополнительными X-хромосомами. Кариотип 47,XXY, как правило, приобретается в результате отсутствия дизъюнкции во время родительского гаметогенеза – либо отцовского (53%), либо материнского (44%)

Рисунок 1
Интраоперационные данные

Figure 1
Intraoperative data



Рисунок 2
Макропрепарат

Figure 2
Gross specimen

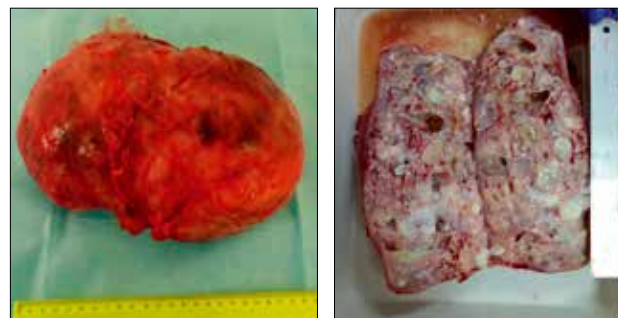
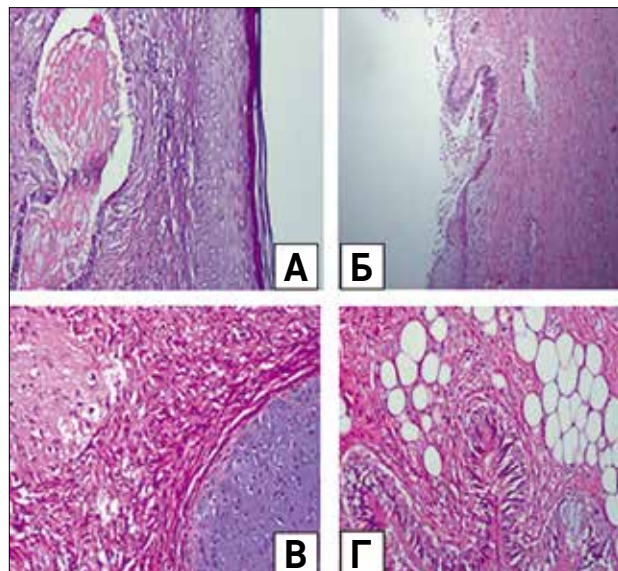


Рисунок 3

А – производные экто- и энтодермы находятся рядом в зрелой тератоме – ороговевающий многослойный плоский эпителий и однорядный кубический эпителий; Б – частое проявление зрелой тератомы – переход ороговевающего многослойного плоского эпителия в одноядерный призматический эпителий; В – в одном поле зрения зрелая хрящевая ткань и зрелое вещество головного мозга; Г – производные мезо- и энтодермы находятся рядом – зрелая жировая ткань и многорядный цилиндрический эпителий. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Figure 3

А – ectodermal and endodermal derivatives are found close to each other in the mature teratoma: stratified squamous keratinizing epithelium and simple cuboidal epithelium; Б – a common feature of mature teratomas: a transition of keratinising stratified squamous epithelium to simple columnar epithelium; В – mature cartilaginous tissue and mature brain tissue in one field of view; Г – mesoderm and endoderm derivatives are found close to each other – mature fat tissue and stratified columnar epithelium Hematoxylin and eosin staining, × 400



происхождения. Только в 3% случаев происхождение является ошибкой в постзиготическом делении, что приводит к мозаицизму. Синдром Клайнфельтера проявляется высоким ростом, непропорциональными длинными конечностями, евнухоидным типом телосложения (широкие бедра, узкий плечевой пояс), недоразвитием вторичных половых признаков, гипергонадотропным гипогонадизмом, азооспермией из-за маленьких размеров яичек и двусторонней гинекомастией, иногда снижением интеллекта. Признаки заболевания часто отсутствуют до полового созревания и диагностируются в основном в подростковом возрасте [10, 12, 13].

У пациентов с синдромом Клайнфельтера существует повышенный риск развития опухолей из зародышевых клеток. Однако генетическое происхождение данного заболевания и ассоциация с медиастинальной ГКО до сих пор неизвестна и явля-

Рисунок 4

Иммуногистохимическая реакция: А – с использованием антитела CD30 – негативная реакция; Б – с использованием антитела Oct3/4 – негативная реакция с неспецифическим окрашиванием; В – с использованием антитела c-Kit (CD117) – позитивная реакция в цитоплазме единичных клеток; Г – с использованием антитела AFP – негативная реакция, × 400

Figure 4
Immunohistochemical staining: А – with CD30 – negative reaction; Б – with Oct3/4 – negative reaction with non-specific staining; В – with c-kit (CD117) – positive reaction detected in the cytoplasm of individual cells; Г – with AFP – negative reaction, × 400

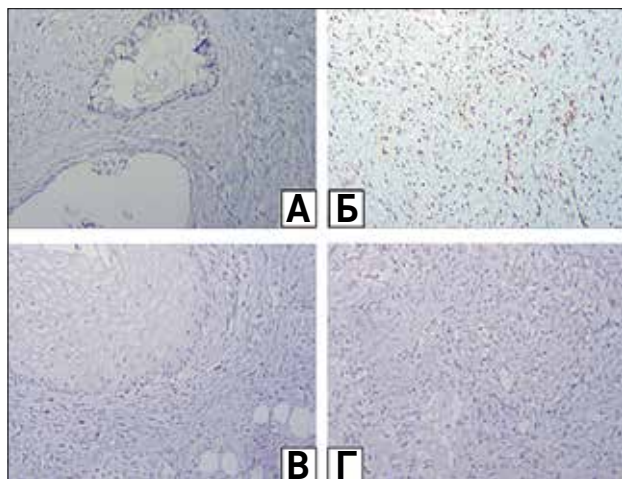


Рисунок 5

КТ органов грудной клетки до лечения, после предоперационного этапа ХТ и после завершения терапии

Figure 5

Chest computed tomography images obtained before treatment, after pre-operative chemotherapy and after treatment



ется предметом текущих исследований. В рамках Childhood Cancer Research Network Children's Oncology Group (COG CCRN) проведено эпидемиологическое исследование для оценки распространенности синдрома Клайнфельтера у мальчиков до 19 лет с первичной медиастинальной ГКО. Оказалось, что примерно у одной трети мальчиков с ГКО медиастинальной локализации присутствовал синдром Клайнфельтера. А также у мальчиков с данным синдромом в 19 раз чаще, чем у мальчиков без него развиваются ГКО [14].

Существуют сообщения о том, что синдром Клайнфельтера является предвестником других злокачественных новообразований, таких как лейкозы и лимфомы, рак молочной железы и легких. Так, A.J. Swerdlow и соавт. обнаружили статистически значимое повышение риска рака груди и легких, неходжкинской лимфомы, а также статистически значимое снижение риска рака предстательной железы у мужчин с синдромом Клайнфельтера. Уровни эндогенных половых гормонов и предполагаемые иммунологические механизмы могут объяснить некоторые из этих изменений риска [15].

В литературе чаще сообщается о гематологических нарушениях, ассоциированных с медиастинальными ГКО. Анализ результатов лечения 635 взрослых пациентов с внегонадными ГКО, получавших платиносодержащие схемы ХТ, наглядно продемонстрировал, что только у больных с ГКО средостения развиваются гематологические нарушения, частота лейкозов в этой группе больных составила 6% [16], тогда как среди детей частота гематологических нарушений составила от 0 до 5,1% [17, 18]. Первая публикация о взаимосвязи медиастинальных внегонадных опухолей с гематологическими нарушениями была обнаружена и описана в 1975 г. Гематологические нарушения, связанные с внегонадной медиастинальной несеминозной опухолью, часто характеризуются изменениями в мегакариоцитарном ростке с развитием М7-варианта острого миелоидного лейкоза (острый мегакариобластный лейкоз) и миелодиспластического синдрома с дефектными мегакариоцитами. Средний интервал между диагнозом ГКО и развитием

Таблица 2

Динамика образования средостения и перикардита по данным КТ органов грудной клетки и эхокардиографии соответственно

Table 2

Changes in the parameters of the mediastinal mass and pericarditis over time according to the findings of chest computed tomography and echocardiography, respectively

Этап лечения Treatment stage	Параметры образования средостения Parameters of the mediastinal mass	Выпот в перикарде и сократительная способность миокарда Pericardial effusion and myocardial contractility
Перед 1-м курсом ХТ Before the 1 st course of chemotherapy	Размеры: 16,0 × 11,5 × 19,3 см, объем – 1858 см ³ Size: 16.0 × 11.5 × 19.3 cm, Volume – 1858 cm ³	На верхушке – 35 мм, по ЗСЛЖ – 40 мм, ФИ – 62% At the apex – 35 mm, along the LVPW – 40 mm EF – 62%
Перед 2-м курсом ХТ Before the 2 nd course of chemotherapy	Проводился рентген-контроль A control chest X-ray was performed	На верхушке – 30 мм, по ЗСЛЖ – 35 мм, ФИ – 65% At the apex – 30 mm, along the LVPW – 35 mm, EF – 65%
Перед 3-м курсом ХТ Before the 3 rd course of chemotherapy	Размеры: 17,8 × 11,2 × 18,6 см, объем – 1939 см ³ ; прогрессия на 4,5% Size: 17.8 × 11.2 × 18.6 cm, volume – 1939 cm ³ ; progression: increase in tumour size by 4.5%	На верхушке – 11 мм, по ЗСЛЖ – 16 мм, ФИ – 73% At the apex – 11 mm, along the LVPW – 16 mm, EF – 73%
Перед оперативным лечением Before surgery	Размеры: 18,5 × 11,6 × 18,9 см, объем – 2122 см ³ ; прогрессия на 7% Size: 18.5 × 11.6 × 18.9 cm, volume – 2122 cm ³ ; progression: increase in tumour size by 7%	На верхушке – 13 мм, по ЗСЛЖ – 14 мм, ФИ – 75% At the apex – 13 mm, along the LVPW – 14 mm, EF – 75%
Перед 4-м курсом ХТ Before the 4 th course of chemotherapy	Проводился рентген-контроль A control chest X-ray was performed	На верхушке – 8 мм, по ЗСЛЖ – 17 мм, ФИ – 75% At the apex – 8 mm, along the LVPW – 17 mm, EF – 75%
После 4-го курса ХТ After the 4 th course of chemotherapy	Состояние после удаления объемного образования левого гемиторакса. Остаточные изменения левого гемиторакса. Экссудативный перикардит с положительной динамикой. Линейно-склеротические изменения левого легкого, пневмосклероз язычковой доли слева Condition after the removal of the space-occupying mass in the left hemithorax. Residual changes in the left hemithorax. Exudative pericarditis with the signs of improvement. Linear sclerotic changes in the left lung, pulmonary fibrosis of the lingular lobe on the left	На верхушке – 4 мм, по ЗСЛЖ – 10 мм, ФИ – 63% At the apex – 4 mm, along the LVPW – 10 mm, EF – 63%

Примечание. ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ФИ – фракция изгнания.

Note. LVPW – left ventricular posterior wall; EF – ejection fraction.

гематологических нарушений короткий и составляет 6 мес. Гематологические опухоли протекают очень агрессивно, и больные умирают либо до начала терапии, либо в процессе ее проведения при резистентности к лечению, либо вскоре после окончания в связи с короткой ремиссией и последующим прогрессированием. Больные с нарушениями тромбоцитарного роста имеют чуть лучший прогноз. Средняя продолжительность жизни таких больных составляет от 1 до 6 месяцев. В данных исследованиях не удалось обнаружить факторы, которые бы предсказывали развитие лейкемии у больных с внегонадными опухолями за исключением их локализации в средостении, наличие компонентов опухоли желточного мешка и/или тератокарциномы в первичной опухоли [16, 19, 20]. Основываясь на цитогенетических исследованиях, обнаруживших изохромосому 12 в лейкозных клетках, исследователи предполагают, что острый лейкоз и ГКО средостения происходят из одной клетки-предшественницы.

Установлено что большинство ГКО имеют свой генетический маркер – изохромосому 12. В 95% случаев обнаружено удвоение короткого плеча и потеря длинного плеча хромосомы 12, утрата участка короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосом 4 и 6, потеря из ДНК одного или нескольких нуклеотидов, а также увеличение числа хромосом в 2 или 4 раза. Ряд исследователей предполагают, что ген, ответственный за развитие гонадобластомы, находится на коротком плече Y-хромосомы [21]. Определение взаимосвязи медиастинальных ГКО с гематологическими нарушениями также требует более обширного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на достигнутые успехи в лечении ГКО, связанные с высокой чувствительностью к препаратам группы платины, пациенты с медиастинальной локализацией имеют неблагоприятный прогноз. Повышение в сыворотке крови специфических

онкомаркеров (АФП, ХГЧ) при инициальной нерезектабельности образования позволяет начинать специфическую терапию химиопрепаратами. Оптимальным решением при синдроме растущей тератомы является проведение хирургического лечения.

Учитывая происхождение ГКО, пациентам необходимо проведение цитогенетического исследования для определения кариотипа и хромосомных нарушений. В случаях выявления цитогенетических изменений пациенты нуждаются в консультации генетика. После успешного завершения терапии пациенты требуют активного динамического наблюдения онколога, гематолога, эндокринолога, невролога и других узких специалистов по месту жительства.

Мультидисциплинарный подход в лечении онкологического случая важен для каждого пациента и является залогом успешного лечения. И в описываемом случае мы видим результат командной работы специалистов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Saliyeva S.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0262-8515>

Boranbayeva R.Z. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7154-6436>

Zhumadullayev B.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0882-7323>

Khairov K.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5735-4032>

Krivenko E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1263-249X>

Bekisheva A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3595-5574>

Tainekova A.Sh. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2725-9920>

Karazhanova M.K. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6889-0749>

Литература

- Gobel U., Calaminus G., Engert J., Kaatsch P., Gadner H., Bökkerink J.P., et al. Teratomas in infancy and childhood. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31 (1): 8–15. DOI: 10.1002/(sici)1096-911x(199807)31:1<8::aid-mpo2>3.0.co;2-x
- Pierce J.L., Frazier A.L., Amatruda J.F. Pediatric Germ Cell Tumors: A Developmental Perspective. *Adv Urol* 2018; 9059382. DOI: 10.1155/2018/9059382
- Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология герминогенных опухолей. *Практическая онкология* 2006; 7 (1): 1–5.
- Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.-P., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (1): 54–61. DOI: 10.1093/jnci/92.1.54
- Depani S., Stoneham S., Krailo M., Xia C., Nicholson J. Results from the UK Children's Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumors in children and adolescents (GCI). *Eur J Cancer*. 2019; 118: 49–57. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.05.001
- Kakkar A., Kaur K., Verma A. Pediatric mediastinal germ cell tumors. *Mediastinum* 2019; 3: 30. DOI: 10.21037/med.2019.07.02
- Ussey K.J., Lawce H.J., Olson S.B., Arthur D.C., Kalousek D.K., Krailo M., et al. Chromosome abnormalities of eighty-one pediatric germ cell tumors: sex-, age-, site-, and histopathology-related differences: a Children's Cancer Group study. *Genes Chromosomes Cancer* 1999; 25: 134–46.
- Schneider D.T., Schuster A.E., Fritsch M.K., Calaminus G., Gobel U., Harms D., et al. Genetic analysis of mediastinal nonseminomatous germ cell tumors in children and adolescents. *Genes Chromosomes Cancer* 2002; 34: 115–25.
- Schneider D.T., Schuster A.E., Fritsch M.K., Calaminus G., Harms D., Göbel U., Perlman E.J. Genetic analysis of childhood germ cell tumors with comparative genomic hybridization. *Klin Padiatr* 2001; 213 (4): 204–11. DOI: 10.1055/s-2001-16852
- Nichols C.R., Heerema N.A., Palmer C., Loehrer P.J. Sr, Williams S.D., Einhorn L.H., et al. Klinefelter's syndrome associated with mediastinal germ cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1987; 5 (8): 1290–4. DOI: 10.1200/JCO.1987.5.8.1290
- Nielsen J., Wohler M. Sex chromosome abnormalities found among 34,910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Arhus, Denmark. *Hum Genet* 1991; 87 (4): 81–3.
- Crawford D., Dearmun A. Klinefelter syndrome. *Nurs Child Young People* 2017; 29 (6): 19. DOI: 10.7748/ncyp.29.6.19.s21
- Lanfranco F., Kamischke A., Zitzmann M., Nieschlag E. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004; 364 (9430): 273–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16678-6
- Williams L.A., Pankratz N., Lane J., Krailo M., Roesler M., Richardson M., et al. Klinefelter Syndrome in Males With Germ Cell Tumors: A Report from the Children's Oncology Group. *Klinefelter Syndrome in Males With Germ Cell Tumors: A Report from the Children's Oncology Group*. *Cancer* 2018; 124 (9): 3900–8. DOI: 10.1002/cncr.31667
- Swerdlow A.J., Schoemaker M.J., Higgins C.D., Wright A.F., Jacobs P.A. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (16): 1204–10. DOI: 10.1093/jnci/dji240
- Hartmann J.T., Nichols C.R., Droz J.-P., Horwich A., Gerl A., Fossa S.D., et al. Hematologic disorders associated with primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 54–61. DOI: 10.1093/jnci/92.1.54
- Sudour-Bonnange H., Faure-Contier C., Martelli H., Hameury F., Fresneau B., Orbach D., Vêrité C., et al. Primary mediastinal and retroperitoneal malignant germ cell tumors in children and adolescents: results of the TGM95 trial, a study of the French Society of Pediatric Oncology (Société Française des Cancers de l'Enfant). *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64: e26494. DOI: 10.1002/pbc.26494
- Billmire D., Vinocur C., Rescorla F., Colombani P., Cushing B., Hawkins E., et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg* 2001; 36 (1): 18–24. DOI: 10.1053/jpsu.2001.19995
- Maese L., Li K.D., Xu X., Afify Z., Paxton C.N., Putnam A. Acute leukemia and concurrent mediastinal germ cell tumor: case report and literature review. *Fetal pediatr Pathol* 2017; 36 (2): 168–76. DOI: 10.1080/15513815.2016.1273983
- Sowithayasakul P., Sinlapamongkolkul P., Treetipsatit J., Vathana N., Narkbunnam N., Sanpakit K., Buaboonnam, J. Hematologic Malignancies Associated With Mediastinal Germ Cell Tumors. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40 (6): 450–55 DOI: 10.1097/mph.0000000000001233
- Литвинова Т.М., Конопля Н.Е., Корень Т.А., Косенко А.А., Шелкович С.Е. Герминоклеточные опухоли у детей и подростков. Учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ; 2019. 44 с.

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.04.2020
Принята к печати 25.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

Трансформация аневризмальной костной кисты в телеангиэктатическую остеосаркому: развитие второй опухоли или ошибочный первоначальный диагноз?

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Казакова¹

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

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

Контактная информация:

Жуков Николай Владимирович,
д-р мед. наук, профессор, заведующий
отделом междисциплинарной онкологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России,
доцент кафедры онкологии, гематологии
и лучевой терапии ФГБОУ ВО РНИМУ
им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Аневризмальная костная киста (АКК) и телеангиэктатическая остеосаркома (ТОС) обладают крайне высоким сходством по инициальной клинической картине, рентгеносемiotике и даже морфологической картине, но при этом являются совершенно разными нозологическими единицами, требующими абсолютно разного лечения. В статье приводится клинический случай развития ТОС бедренной кости через 1,5 года после лечения АКК той же локализации, а также анализ литературных данных о дифференциальной диагностике этих заболеваний, современной концепции патогенеза АКК и возможности трансформации АКК в ТОС. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: аневризмальная костная киста, телеангиэктатическая остеосаркома, трансформация, патогенез, дифференциальный диагноз, онкоген *USP6*

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 150–157.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

The transformation of aneurysmal bone cyst into telangiectatic osteosarcoma: the development of a second tumour or a wrong initial diagnosis?

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Kazakova¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Nikolay V. Zhukov,
Dr. med. sci, Professor, Head of the
Department of Interdisciplinary Oncology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology of Ministry of
Healthcare of the Russian Federation,
Assistant Professor at the Department of
Oncology, Hematology and Radiotherapy,
N.I. Pirogov Russian National Research
Medical University of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: zhukov.nikolay@rambler.ru

Aneurysmal bone cyst (ABC) and telangiectatic osteosarcoma (TOS) share a lot of similarities in terms of the initial clinical presentation, the radiological semiotics and even the morphological pattern, however, they are completely different nosological entities requiring absolutely different treatment approaches. This article reports a clinical case of TOS of the femur which developed 1.5 years after the treatment of ABC of the same location and presents an analysis of literature on the differential diagnosis of these diseases, the modern concept of the pathogenesis of ABC and the possibility of the transformation of ABC into TOS. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: aneurysmal bone cyst, telangiectatic osteosarcoma, transformation, pathogenesis, differential diagnosis, *USP6* oncogene

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 150–157.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-150-157

Правильный диагноз является залогом успешного лечения, особенно в онкологии. Однако существует ряд новообразований, которые обладают крайне высоким сходством по инициальной клинической картине, рентгеносемiotике и даже морфологической картине, но при этом являются совершенно разными нозологическими единицами и требуют абсолютно разного лечения. К подобным

новообразованиям относятся аневризмальная костная киста (АКК) и телеангиэктатическая остеосаркома (ТОС).

АКК – это локально деструктивное доброкачественное неопластическое поражение кости, состоящее из множества кистозных полостей, заполненных кровью [1]. Ранее предполагалось, что образование полостей с последующей деструк-

цией кости происходит из-за первичной патологии сосудов, однако в настоящее время показано, что это доброкачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются остеобласты, а образование полостей и реакция сосудов вторичны [2]. Как было сказано выше, данное заболевание является доброкачественным, и хотя оно и способно к локальной деструкции и местному рецидивированию, происходящему примерно у четверти больных, описан лишь 1 случай наличия отдаленных метастазов АКК [3]. Частота выявления АКК в общей популяции – 0,14 на 100 000 населения. В структуре всех новообразований костей на АКК приходится от 1 [4] до 9,1% [5]. В связи с доброкачественным характером заболевания терапия АКК предусматривает консервативное хирургическое лечение (кюретаж и т. д.), которое в большинстве случаев приводит к полному излечению. В ряде случаев при рецидивирующем течении или невозможности радикального удаления опухоли без калечащих последствий в лечении АКК используется лучевая терапия.

Однако данное доброкачественное заболевание на клиническом, рентгенологическом, макро- и даже микроскопическом уровне имеет значимое сходство с высокозлокачественной опухолью – ТОС. Данный подтип остеогенной саркомы (ОС) хотя и имеет ряд значимых отличий от классической ОС, в отношении рентгенологической и морфологической картины, прогноза и подходов к лечению (агрессивная химиотерапия и хирургия) полностью схож с ней.

С учетом кардинального различия в подходах к лечению между АКК и ТОС в случае подозрения на одну из этих опухолей требуется проведение тщательного дифференциального диагноза, что, однако, не исключает диагностических ошибок, встречающихся, по данным различных авторов, в 22–34% случаев [6–8]. К сожалению, с учетом особенностей этих заболеваний ошибки в диагностике могут оказаться фатальными для пациента вследствие отсрочки терапии ТОС, принятой изначально за АКК, или, наоборот, агрессивной терапии АКК, принятой за ТОС.

Однако в литературе описаны и случаи, расцениваемые как злокачественная трансформация АКК в ОС или возникновение ОС на месте ранее существовавшей АКК [9–12]. В большинстве случаев, правда, речь идет о радиационно-индуцированных вторичных ОС, возникших в результате использования лучевой терапии в процессе лечения АКК. Однако возникновение ОС в области ранее существовавшей АКК без предшествующего облучения крайне редкий, но в то же время описанный в литературе феномен [13–17].

В данной статье описывается клинический случай пациента, которому в связи с рентгенологически и морфологически подтвержденной АКК была выпол-

нена экскохлеация, однако спустя 1,5 года после постановки инициального диагноза в этой же области развилась ТОС, а при дополнительном обследовании были выявлены множественные метастазы в легких. Обсуждаются дифференциальная диагностика АКК и ТОС, а также возможные варианты интерпретации течения заболевания у данного пациента – диагностическая ошибка, истинная трансформация АКК в ТОС или возникновение ТОС *de novo*.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

У мальчика-подростка 16 лет в феврале 2018 г. появились беспричинные боли в правом коленном суставе, однако за медицинской помощью пациент не обращался. Через 1 мес (в марте 2018 г.) после полученной травмы было отмечено усиление болевого синдрома, но боли прошли самостоятельно, и пациент вновь не стал обращаться к врачу. Однако спустя еще 1 мес (в апреле 2018 г.) болевой синдром возобновился с большей интенсивностью, что заставило обратиться в медицинское учреждение по месту жительства, где по данным проведенных исследований (рентгенография и ультразвуковое исследование) было выявлено скопление жидкости в правом коленном суставе. На фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами болевой синдром сохранялся, а курс физиотерапии и парафинотерапии привел к ухудшению состояния в виде ограничения движения в правом коленном суставе, усиления болевого синдрома. В июне 2018 г. пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства. В клиническом статусе обращало на себя внимание прихрамывание на правую ногу, увеличение окружности правого коленного сустава на 1 см в сравнении с левым, резкое ограничение движения в суставе в связи с выраженным болевым синдромом. При пальпации в подколенной ямке справа определялось дополнительное образование до 5 см в наибольшем измерении. На магнитно-резонансной томографии (МРТ) (рисунки 1) образование представляло собой кистозную полость размерами 6,8 × 6,2 × 6,1 см (объем 134 см³), располагавшуюся в дистальном метафизе и эпифизе правой бедренной кости. В связи с этим пациент был госпитализирован в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, где была выполнена открытая биопсия новообразования. При морфологическом исследовании биоптата гистологическая картина соответствовала АКК (рисунки 2А). После установления диагноза пациенту было проведено хирургическое лечение в объеме экскохлеации АКК с пластикой дефекта костным цементом. Повторное

гистологическое исследование подтвердило ранее установленный диагноз (рисунки 2Б).

В середине августа 2018 г. пациент был выписан для динамического наблюдения по месту жительства, где после травмы в послеоперационном периоде была выполнена пункция коленного сустава (эвакуация крови), наложена гипсовая иммобилизация на 3 нед, после чего данная область пациента больше не беспокоила.

Однако с февраля 2019 г. пациент вновь стал замечать увеличение правого коленного сустава в объеме, болезненность и ограничение подвижности сустава. По данным МРТ (март 2019 г.) был заподозрен локальный рецидив АКК и инициирована терапия моноклональным антителом (деносумаб). Было выполнено 4 введения с интервалом в 1 мес, однако по данным контрольной инструментальной визуализации в начале сентября 2019 г. (МРТ с контрастным усилением) отмечена локальная прогрессия заболевания. В связи с этим в конце сентября 2019 г. пациент повторно госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При клиническом осмотре обращало на себя внимание огромное образование, распространяющееся с дистального отдела правой бедренной кости на проксимальный отдел большеберцовой кости. Окружность образования в наибольшем измерении составляла 65 см (для сравнения: окружность левого коленного сустава в наибольшем измерении была 31 см). Новообразование при пальпации было плотным, багрового цвета, на ощупь горячим. Активные и пассивные движения в правом коленном суставе были резко ограничены, пациент мог передвигаться лишь при помощи костылей, правая конечность была в вынужденном полусогнутом состоянии.

На рентгенограмме правой нижней конечности выявлена деструкция дистального отдела бедренной кости, замещенная массивным мягкотканым компонентом, распространяющимся на область проксимального отдела большеберцовой кости, с наличием периостальной реакции. Размеры образования составляли 18,5 × 25,2 × 16,4 см ($V = 3975 \text{ см}^3$) (рисунки 3). С учетом ранее верифицированного диагноза и прежней локализации процесса состояние было расценено как массивный местный рецидив АКК, в связи с чем было выполнено хирургическое лечение в объеме эндоваскулярной окклюзии АКК, а затем кюретаж с пластикой дефекта костным цементом. Однако при морфологическом исследовании удаленного материала была выявлена ТОС (рисунки 4). В связи с этим пациенту проведено комплексное обследование в рамках протокола лечения ОС – EURAMOS, включая МРТ правой конечности (рисунки 5) и компьютерную томографию органов грудной клетки (рисунки 6), по данным которых была выявлена

гигантская опухоль нижней трети диафиза и дистального метаэпифиза бедренной и большеберцовой костей с распространением на проксимальный метаэпифиз большеберцовой кости и головку малоберцовой кости с множественными метастазами в легких. Таким образом, у пациента была диагностирована ТОС T2N0M1a, стадия IVA по AJCC, стадия 3b по Enneking. Для исключения диагностической ошибки на этапах инициальной диагностики данные визуализации и образцы опухолевой ткани, полученные за все этапы лечения, были подвергнуты тщательному пересмотру

Рисунок 1

Новообразование правой бедренной кости на момент первоначального диагноза. МРТ-изображения, взвешенные по протонной плотности, с подавлением сигнала от жировой ткани в сагиттальной (А) и аксиальной (Б) плоскостях с контрастированием. Видны характерные признаки АКК: образование четко отграничено от окружающей костной ткани, периостальная реакция не прослеживается, кистозный компонент с уровнями жидкости

Figure 1

A lesion of the right femur at the initial diagnosis. Sagittal (A) and axial (B) fat-suppressed proton-density weighted contrast-enhanced MRI images. The images show typical features of aneurysmal bone cyst: the lesion is clearly demarcated from the surrounding bone tissue, a periosteal reaction is not observed, a cystic component containing fluid-fluid level

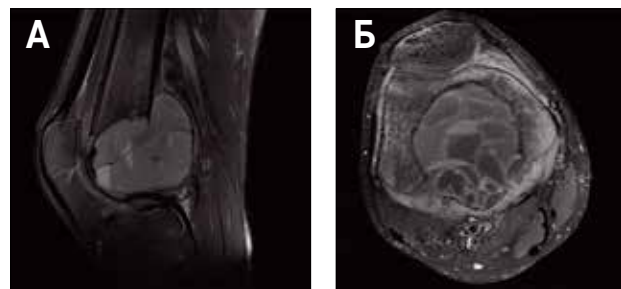
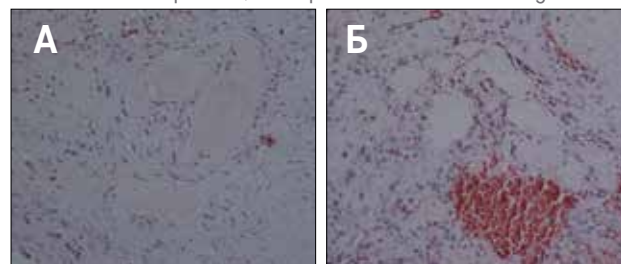


Рисунок 2

Исходная опухоль – АКК (А; окраска гематоксилином и эозином, × 40), материал, полученный при эксцизии АКК (Б; окраска гематоксилином и эозином, × 100). Фрагменты солидно-кистозного образования, состоящего из веретеновидных и звездчатых фибробластоподобных клеток. Ядра вытянутой и овальной формы. Множественные полости неправильной формы, не содержащие эндотелиального компонента, множественные участки кровоизлияния

Figure 2

The original tumour is aneurysmal bone cyst (A; hematoxylin and eosin staining, × 40), the material obtained during the excision of the aneurysmal bone cyst (B; hematoxylin and eosin staining, × 100). The fragments of a solid and cystic lesion, composed of spindle and stellate fibroblast-like cells. The nuclei have an elongated or oval shape. There are multiple cavities of an irregular shape containing no endothelial component, multiple areas of hemorrhage



в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, а также отправлены на внешний референс. Однако при повторном локальном и внешнем референсном морфологическом исследовании опухолевой ткани, полученной на момент установления первоначального диагноза АКК и в результате первой процедуры эксхонлеации, не было обнаружено признаков ТОС – морфологическое строение опухоли полностью соответствовало АКК.

Пациенту была начата терапия в рамках протокола EURAMOS. В качестве локального контроля с учетом распространенности опухолевого процесса, отсутствия возможности проведения радикального удаления опухолевой ткани с последующим эндопротезированием, крайне агрессивного поведения злокачественного процесса, проведена экзартикуляция правой нижней конечности в тазобедренном суставе. В удаленной опухоли был отмечен лечебный патоморфоз I степени. Пациенту также были удалены 80 метастатических узлов из правого легкого, лечебный патоморфоз I степени и 55 узлов из левого легкого, лечебный патоморфоз I–II степени. В настоящее время пациент находится на этапе химиотерапии.

Учитывая агрессивность опухолевого процесса, отсутствие посттерапевтического патоморфоза после проведенных 16 нед курсов полихимиотерапии в рамках протокола EURAMOS, решено в качестве дальнейшей терапии провести 2 блока с высокодозным ифосфамидом (2 г/м² в течение 7 дней) с последующей оценкой ответа и проведением повторных торакотомий с 2 сторон и удалением оставшихся метастатических очагов (по данным мультиспиральной компьютерной томографии: справа 6 очагов, слева – 8).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Очевидно, что данный клинический случай представляет большой интерес в силу медицинских, этических и юридических последствий, ассоциирующихся с подобной сменой диагноза. И возможность отличить развитие второй опухоли (в результате трансформации или *de novo*) от диагностической ошибки является критичной для врачей и клиники с учетом тяжести последствий для больного в случае отсрочки правильного диагноза.

Как было сказано выше, АКК представляет собой доброкачественную опухоль, поражающую кости скелета и представленную макроскопически кистозными образованиями, заполненными кровью. Наиболее характерными локализациями АКК являются бедренная кость, голень и позвонки [18]. Непосредственная причина и детальный патогенез возникновения АКК неизвестны, и до недавнего времени большинством авторов предполагалось, что

ее развитие обусловлено сосудистой мальформацией и нарушением градиента давления крови, происходящими в костной ткани. Подобные утверждения о сосудистой (неопухоловой) природе развития АКК присутствуют и во многих статьях, публикуемых на сегодняшний день [2]. Очевидно, что в подобной ситуации, когда АКК является лишь «псевдоопухолью»,

Рисунок 3

Новообразование правой бедренной кости перед постановкой диагноза ТОС. Рентгенография бедренной кости в прямой (А) и боковой (Б) плоскостях. Видны характерные признаки ТОС: деструкция дистального отдела бедренной кости, замещенная мягкотканым компонентом, наличие периостальной реакции

Figure 3

A lesion of the right femur before it was diagnosed as telangiectatic osteosarcoma. X-ray of the femur in frontal (A) and lateral (B) views. The characteristic signs of telangiectatic osteosarcoma are observed: the destruction of the distal femur replaced by the soft-tissue component, a periosteal reaction

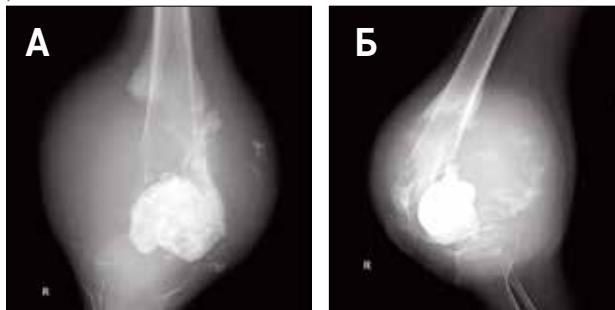
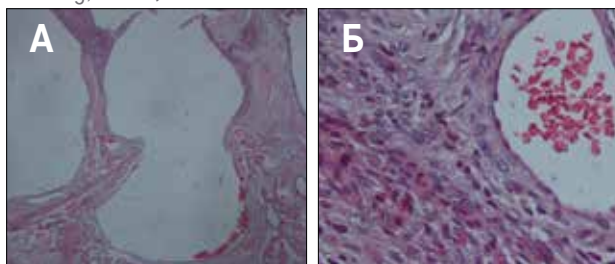


Рисунок 4

Опухолевый материал, полученный при кюретаже, – ТОС. Извитые незрелые костные балки, частично с остеобластическим риммингом, обширные зоны представлены бесклеточным остеοидным матриксом, множественные кистозные полости без содержимого различного размера (А; окраска гематоксилином и эозином, × 130). Клеточные элементы среднего размера, ядра овоидные, с правильными контурами, визуализируется резко атипичная ткань высокой клеточности, состоящая из плеоморфных клеток различного размера и формы с выраженно атипичными ядрами и высокой митотической активностью (Б; окраска гематоксилином и эозином, × 200)

Figure 4

The tumour material obtained during curettage corresponds to telangiectatic osteosarcoma. There are convoluted immature bone trabeculae partially with osteoblastic rimming, large areas are presented with cell-free osteoid matrix, there are multiple cystic cavities of different sizes without any content (A; hematoxylin and eosin staining, × 130). The cellular elements are of medium size, the nuclei are ovoid with regular contours. Markedly atypical tissue with high cellularity composed of pleomorphic cells of different sizes and shapes with markedly atypical nuclei and high mitotic activity is visualized (B; hematoxylin and eosin staining, × 200)



но при этом не имеет клеточного субстрата и развивается в результате сосудистой мальформации, говорить о возможности трансформации в злокачественную опухоль нельзя. Возможно, подобное развитие может наблюдаться в так называемых вторичных АКК, когда клинически и морфологически схожие с АКК процессы возникают на фоне ранее существующего заболевания, чаще – первичной опухоли кости: хондросаркома, фиброма, остеосаркома и т. д. [2].

Однако, как показывают современные исследования, примерно в 70% всех первичных (т. е. возникших без предшествующего заболевания, *de novo*) случаев АКК имеется генетический дефект – транслокация $t(16,17)$ с участием онкогена *USP6* (*TRE2* или *TRE17*), возникающий в остеобластах, т. е. очевидное «клональное» онкогенное событие в определенном классе клеток. Данная транслокация приводит к образованию химерного гена, но не белка, так как в ее результате к кодирующему онкогенный белок гену *USP6* присоединяется промотор, который не является кодирующим, но значимо усиливает транскрипцию *USP6* и синтез кодируемого им белка (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase 6, карбоксил-концевая гидролаза убиквитина 6) [19], который, в свою очередь, приостанавливает созревание остеобластов и приводит к дисрегуляции аутокринных сигнальных путей в них [20, 21]. Таким образом, становится очевидным, что как минимум 70% первичных АКК представлены совсем не сосудистой мальформацией, а «классическим» опухолевым процессом с клональными генетическими aberrациями в остеобластах, представляющих клеточный субстрат опухоли. Ведь, согласно вышеприведенным данным, очевидно, что для первичной АКК характерна именно клональная неопластическая пролиферация, обусловленная активацией онкогена, локализованного на коротком плече 17-й хромосомы и она происходит не в клетках стенки сосуда, а в истинных клетках кости. И в этом случае (появление АКК обусловлено изменениями не в сосудах, а в костной ткани) возможность трансформации АКК в ОС представляется вполне логичной. Судя по имеющимся литературным данным, возможно и «существование» ТОС и АКК, что еще раз позволяет предположить, что эти опухоли могут быть частью одного процесса. Частота возникновения вторичных АКК в составе другой опухоли достигает до 50% [9–11]. В одном крупном исследовании в 23 случаях из 75 ОС выявлены участки АКК. Все описанные случаи были обнаружены в виде ТОС [12].

Однако все же более частым событием, обуславливающим «смену диагноза» с АКК на ТОС может являться диагностическая ошибка, что всегда требует ретроспективного анализа визуализации и морфо-

логических исследований в подобных случаях. Ведь опухоли (вне зависимости от истинного гистогенеза, который является лишь предположительным для АКК) действительно крайне схожи на уровне аппаратной визуализации, макро- и микроскопической картины. В ряде случаев дифференциальный диагноз может быть очень затруднен (таблица).

Однако при тщательном анализе можно обнаружить весомые визуализационные и морфологические отличия между АКК и ТОС, чего оказывается достаточно для постановки правильного диагноза в большинстве случаев. Так, с точки зрения рентгеносемиотики для

Рисунок 5

Новообразование правой бедренной кости на момент постановки диагноза ТОС. МРТ-изображения, взвешенные по протонной плотности с подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной плоскости (А) и в сагиттальной (Б) плоскостях с контрастированием. Видны характерные признаки ТОС: периостальная реакция по типу козырька Кодмана, распространение на мягкие ткани, разрушение кортикального слоя

Figure 5

The lesion of the right femur at the time of diagnosis of telangiectatic osteosarcoma. Axial (A) and sagittal (B) fat-suppressed proton-density weighted contrast-enhanced MRI images. The characteristic features of TOS are observed: a Codman's triangle periosteal reaction, the extension to the soft tissues, the destruction of the cortical layer

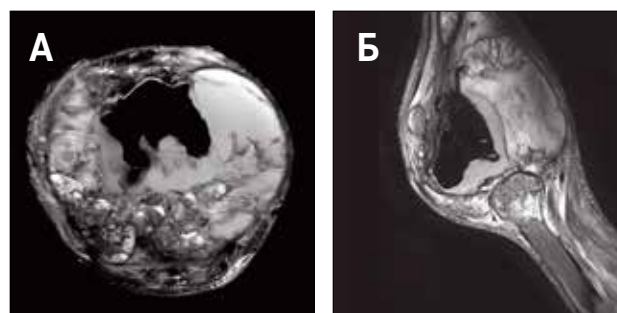


Рисунок 6

Компьютерная томография легких (нативная) на момент диагностики ТОС, видны множественные билатеральные метастазы размером от 2 до 14 мм

Figure 6

A CT scan (native) of the lungs at the diagnosis of telangiectatic osteosarcoma, multiple bilateral metastases measured 2–14 mm are observed



ТОС в большинстве случаев характерны признаки высокой локальной агрессивности процесса: разрушение кортикального слоя на большом протяжении, прерывистая по типу козырька Кодмана или спиклообразная периостальная реакция, иногда очаговые «облаковидные» инфильтраты, свидетельствующие о продукции опухолью костного матрикса [9, 22].

В нашем случае при первичном МРТ-исследовании пациента в дистальном метаэпифизе правой бедренной кости было выявлено многокамерное объемное образование с четкими ровными контурами, внутри которого визуализировались множественные уровни седиментации жидкости, без признаков повреждения надкостницы, периостальная реакция отсутствовала. Безусловно, важно помнить, что наличие уровней жидкости характерно не только для АКК, ровно такая же картина может наблюдаться при других заболеваниях, как доброкачественных (простая костная киста, хондробластома), так и злокачественных (например, гигантоклеточная опухоль и ТОС). Однако с учетом других признаков – отсутствие реакции надкостницы и периостальной реакции – очевидно, что картина, наблюдавшаяся у нашего пациента, характерна именно для доброкачественного образования – АКК.

При повторном же исследовании, после которого морфологически был установлен диагноз ТОС, несмотря на то, что образование по-прежнему имело кистозную структуру с уровнями жидкости, отмечены как косвенные (увеличение размеров, появление мягкотканых контраст-позитивных структур в просвете кист), так и более однозначные признаки злокачественного процесса – распространение на мягкие ткани по ходу полости костномозгового канала, разрушение кортикального слоя, реакция надкостницы по типу козырька Кодмана, наличие skip-метастазов в мало- и большеберцовой костях.

Однако, несмотря на явные признаки трансформации АКК в ТОС на уровне инструментальных исследований, безусловно, последнее слово остается за морфологом. Именно поэтому были повторно изучены препараты опухоли исходных биопсий и экскохлеации, проведен внешний референс. К счастью, они подтвердили, что исходно речь все же шла об АКК, однако необходимо понимать, что и на уровне морфологического исследования дифференциальный диагноз между АКК и ТОС может представлять большие проблемы.

При морфологическом исследовании и АКК, и ТОС характеризуются наличием разноразмерных и разноформных кистозных пространств, заполненных кровью без наличия эндотелиальной выстилки. Возможность отличить заболевания требует большого опыта морфолога. Перегородки между кистами при ТОС чаще более клеточные, чем при АКК, состоят

преимущественно из клеток с выраженным плеоморфизмом и с выраженной митотической активностью с наличием патологических форм митоза, клетки же АКК мономорфные, веретеновидной формы с редко встречаемыми митозами. В большинстве случаев при ТОС визуализируется патологический остеонид, в то время как в АКК остеогенез представлен, как правило, образованием новых костных балок с остеобластическим окружением. Вариативное количество гигантских многоядерных клеток в структуре перегородок может присутствовать в обоих новообразованиях. Некрозы в отсутствие сопутствующего перелома не характерны для АКК, в то время как при ТОС могут быть весьма выраженными [23–25].

Как мы уже говорили выше, цена ошибки в дифференциальной диагностике этих опухолей может быть крайне велика, так как они имеют кардинально разные подходы к лечению. Методом выбора терапии

Таблица

Рентгенологическая и морфологическая дифференциальная диагностика АКК и ТОС

Table

Radiological and morphological differential diagnosis of aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma

Параметр Parameter	АКК Aneurysmal bone cyst	ТОС Telangiectatic osteosarcoma
Рентгенологические признаки Radiological features		
Разрушение кортикального слоя на большом протяжении The destruction of the cortical layer along the considerable length	Нет No	Да Yes
Периостальная реакция по типу козырька Кодмана A Codman's triangle periosteal reaction	Нет No	Да Yes
Облаковидный инфильтрат A "nebulous" infiltrate	Нет No	Да Yes
Уровни жидкости внутри образования Fluid level containing lesion	Да Yes	Да Yes
Распространение на мягкие ткани The extension to the soft tissues	Нет No	Да Yes
Наличие skip-метастазов Skip metastases	Нет No	Да Yes
Морфологические признаки Morphological features		
Разноразмерные и разноформные кистозные пространства, заполненные кровью Blood filled cystic spaces of different sizes and shapes	Да Yes	Да Yes
Выраженный плеоморфизм и высокая митотическая активность клеток с наличием патологических форм митоза Marked pleomorphism and high mitotic activity of the cells with the atypical forms of mitosis	Нет No	Да Yes
Клетки мономорфные, веретеновидной формы с редко встречаемыми митозами Monomorphic spindle-shaped cells with rare mitoses	Да Yes	Нет No
Патологический остеонид Abnormal osteoid	Нет No	Да Yes
Костные балки с остеобластическим окружением Bone trabeculae surrounded by osteoblasts	Да Yes	Нет No
Гигантские многоядерные клетки Multinucleated giant cells	Да Yes	Да Yes
Участки некроза Areas of necrosis	Нет No	Да Yes

АКК является хирургическое лечение – кюретаж или полное удаление опухоли с последующей костной пластикой [18, 26]. В качестве вспомогательной терапии при рецидивирующих АКК может использоваться лучевая терапия, однако необходимо помнить о высоком риске возникновения вторичных опухолей, прежде всего костных сарком, в зоне облучения [27]. При невозможности проведения радикального хирургического удаления образования в настоящее время иногда применяют терапию моноклональными антителами против RANKL-лиганда (деносумаб), но данный метод консервативной терапии находится на этапе исследований и на сегодняшний день нет отдаленных результатов [28]. ТОС же лечится по протоколам ОС, так как имеет такое же агрессивное течение с крайне высоким метастатическим потенциалом и такой же прогноз.

Однако с учетом того, что ни рентгенологическая, ни морфологическая (в том числе при повторном пересмотре и внешнем референсе) картина исходной опухоли не противоречила АКК и не содержала признаков ТОС, можно предположить, что мы столкнулись с крайне редкой ситуацией истинной трансформации АКК в ТОС или развитием ТОС *de novo* на месте ранее существовавшей АКК. В литературе встречаются крайне немногочисленные случаи, позволяющие предположить подобную возможность – в настоящее время описано менее 10 случаев появления ОС (не обязательно ТОС) на месте ранее существовавшей АКК, ранее не подвергавшейся лучевой терапии, хотя эти случаи не позволяют и полностью отвергнуть образование ОС *de novo*, т. е. в том же месте, но независимо от ранее существовавшей АКК. Однако с учетом вышеприведенных данных о клональном характере клеточного субстрата АКК, представленного остеобластами, гипотеза о трансформации АКК в ТОС представляется вполне вероятной.

Так, например, T. Saito и соавт. сообщают о возникновении ТОС на месте ранее существовавшей локализованной АКК (без использования лучевой терапии) через 5 лет после ее радикального лечения. Очевидно, что в этом случае длительный интервал между лечением АКК и развитием ТОС полностью исключает диагностическую ошибку [13]. M. Kyriakos и D. Hardy также описывают случай ТОС в области ранее существовавшей АКК, возникшей через 50 мес от появления первых симптомов и 28 мес от последнего хирургического лечения АКК [14]. P. Anract и соавт. сообщают о случае развития фиброзной гистиоцитомы у 40-летнего мужчины через 12 лет на месте патологического перелома бедренной кости в связи с АКК [15]. C.C. Hsu и соавт. описали возникновение ТОС через 68 мес после хирургического лечения гистологически подтвержденной АКК [16]. P. Wuisman и соавт. рассказали о развитии ОС

на месте кюретажа АКК с последующей костной пластикой через 4 года [17].

Однако в отличие от данных литературы в описанном нами случае интервал между первоначальным диагнозом АКК и развитием ТОС был значительно меньше – всего лишь около 1,5 года. Имея ввиду схожесть клинической, рентгенологической и даже морфологической картины этих 2 нозологий, перед нами стоял непростой (со всех точек зрения) вопрос: данный клинический пример – это редкая клиническая ситуация перерождения доброкачественной опухоли в злокачественную или же была допущена ошибка на диагностическом этапе? Учитывая наличие рентгенологических и морфологических исследований на всех этапах развития опухоли, данных повторного внутреннего пересмотра и внешнего референса морфологических данных, повторного анализа результатов инструментальных методов обследования, мы с большой степенью вероятности можем заключить, что на первом этапе у пациента действительно имелась АКК, а развитие ТОС произошло позднее в результате злокачественной трансформации АКК или в качестве «отдельного процесса» (развитие *de novo*). Однако конечный достоверный ответ о том, являются ли эти опухоли частью одного процесса или же сепаратными заболеваниями, потенциально может дать исследование на обнаружение генетических aberrаций, характерных для АКК в исходном материале, а также информация об их сохранении/исчезновении в ткани ТОС. Подобное исследование нами планируется. Мы также считаем, что проведение исследования для выявления специфичной для АКК транслокации t(16,17) (или иммуногистохимическое исследование для выявления гиперэкспрессии белка UPS6, возникающей в результате этой транслокации) должно рассматриваться как крайне желательный дополнительный метод дифференциальной диагностики в сложных случаях. Например, при морфологической картине АКК, но с солидным внутрикостным компонентом, разрушением компактного вещества кости, рецидивирующем или крайне агрессивном клиническом течении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

АКК – одна из самых частых первичных доброкачественных опухолей костей у детей и подростков. Клиническая, рентгенологическая и гистологическая картины солидного варианта АКК диктуют необходимость дифференцировать данное заболевание с локально агрессивными и злокачественными патологическими процессами. Тщательный анализ клинических данных, сопоставление с данными лучевой диагностики и морфологическим исследованием могут значительно увеличить точность диагноза АКК

и максимально исключить вероятность ошибочной диагностики. Однако наш опыт наряду с зарубежными данными диктует необходимость тщательного и прицельного катamnестического наблюдения за пациентами с АКК для раннего выявления случаев трансформации/развития опухоли *de novo*. Возможно, проведение исследования на специфичные для АКК транслокации позволит снизить риск диагностических ошибок.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность коллективу отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии и заведую-

щему Литвинову Д.В., коллективу рентгенологического отделения и заведующей Терещенко Г.В., коллективу отделения патологической анатомии и заведующему Коновалову Д.М., сотрудникам группы по изучению опухолей костей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Литература

- Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. 4th Ed. 2013. Pp. 302–304, 281–296.
- Cottalorda J., Bourelle S. Modern concepts of primary aneurysmal bone cyst. Arch Orthop Trauma Surg 2007; 127 (2): 105–14. DOI: 10.1007/s00402-006-0223-5
- van de Luitgaarden A.C.M., Veth R.P.H., Stootweg P.J., Wijers-Koster P.M., Schultze Kool L.J., Bovee J.V.M.G., et al. Metastatic potential of an aneurysmal bone cyst. Virchows Arch 2009; 455 (5): 455–9, 2009. DOI: 10.1007/s00428-009-0845-4
- Rădulescu R., Bădilă A., Manolescu R., Sajin M., Japie I. Aneurysmal bone cyst – clinical and morphological aspects. Rom J Morphol Embryol 2014; 55 (3): 977–81.
- Hakim D.N., Pelly T., Kulendran M., Caris J.A. Benign tumors of the bone: A review. J Bon Oncol 2015; 4 (2): 37–41. DOI: 10.1016/j.jbo.2015.02.001
- Yin J.Q., Fu Y.W., Xie X.B., Cheng X.Y., Yang X.Y., Liu W.H., et al. Telangiectatic osteosarcoma: Outcome analyses and a diagnostic model for differentiation from aneurysmal bone cyst. J Bone Oncol 2017; 11: 10–6. DOI: 10.1016/j.jbo.2017.11.003
- Vanel D., Tchong S., Contesso G., Zafarani B., Kalifa C., Dubousset J., et al. The radiological appearances of telangiectatic osteosarcoma. A study of 14 cases. Skelet Radiol 1987; 16 (3): 196–200. DOI: 10.1007/BF00356952
- Gao Z.-H., Yin J.-Q., Liu D.-W., Meng Q.-F., Li J.-P. Preoperative easily misdiagnosed telangiectatic osteosarcoma: clinical-radiologic-pathologic correlations. Cancer Imaging 2013; 13 (4): 520–6. DOI: 10.1102/1470-7330.2013.0042
- Scully S.P., Temple H.T., O'Keefe R.J., Gebhardt M.C. Case report 830: Aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 1994; 23 (2): 157–60. DOI: 10.1007/BF00563215
- Struthers P.J., Shear M. Aneurysmal bone cyst of the jaws. (II). Pathogenesis. Int J Oral Surg 1984; 13 (2): 92–100. DOI: 10.1016/s0300-9785(84)80078-2
- Szendroi M., Cser I., Konya A., Renyi-Vamos A. Aneurysmal bone cyst. A review of 52 primary and 16 secondary cases. Arch Orthop Trauma Surg 1992; 111 (6): 318–22. DOI: 10.1007/BF00420058
- Clough J.R., Price C.H. Aneurysmal bone cysts: Review of twelve cases. J Bone Joint Surg 1968; 50 (1): 116–27.
- Saito T., Oda Y., Kawaguchi K., Tanaka K., Matsuda S., Sakamoto A., et al. Five-year evolution of a telangiectatic osteosarcoma initially managed as an aneurysmal bone cyst. Skeletal Radiol 2005; 34 (5): 290–4. DOI: 10.1007/s00256-004-0865-8
- Kyriakos M., Hardy D. Malignant transformation of aneurysmal bone cyst, with an analysis of the literature. Cancer 1991; 68 (8): 1770–80. DOI: 10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1770::aid-cnrcr2820680821>3.0.co;2-7
- Anract P., de Pinieux G., Jeanrot C., Babinet A., Forest M., Tomeno B. Malignant fibrous histiocytoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst: a case report. J Bone Joint Surg 2002; 84 (1): 106–11. DOI: 10.2106/00004623-200201000-00016
- Hsu C.C., Wang J.W., Huang C.H., Chen W.J. Osteosarcoma at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. A case report. J Bone Joint Surg 2005; 87 (2): 395–8. DOI: 10.2106/JBJS.C.01625
- Wuisman P., Roessner A., Blasius S., Grünert J., Vestering T., Winkelmann W. High malignant surface osteosarcoma arising at the site of a previously treated aneurysmal bone cyst. J Cancer Res Clin Oncol 1993; 119 (7): 375–8. DOI: 10.1007/BF01218416
- Schreuder H.W., Veth R.P., Pruszczynski M., Lemmens J.A., Koops H.S., Molenaar W.M. Aneurysmal bone cysts are treated with curettage, cryotherapy and bone grafting. J Bone Joint Surg Br 1997; 79 (1): 20–5. DOI: 10.1302/0301-620x.79b1.7097
- Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology: Aneurysmal bone cysts. Jean-Loup Huret, Genetics, Dept Medical Information, University Hospital, France. [Электронный ресурс]. URL: <http://atlasgeneticsoncol.org/Tum-ors/AneurBoneCystID5133.html> (Дата обращения 18.11.2020).
- Park H.Y., Young S.K., Sheppard V.L., Hegde V., Zoller S.D., Nelson S.D., et al. Ongoing treatment of aneurysmal bone cysts. Curr Rev Musculoskelet Med 2016; 9 (4): 435–44. DOI: 10.1007/s12178-016-9371-6
- Lau A.W., Pringle L.M., Quick L., Riquelme D.N., Ye Y., Oliveira A.M., Chou M.M. TRE17 /ubiquitin-specific protease 6 (USP6), an oncogene translocated in an aneurysmal bone cyst, blocks osteoblastic maturation through an autocrine mechanism involving bone marrow morphogenetic protein dysregulation. J Biol Chem 2010; 285 (47): 37111–20.
- Zishan U.S., Pressney I., Khoo M., Saifuddin A. The differentiation between aneurysmal bone cyst and telangiectatic osteosarcoma: A clinical, radiographic and MRI study. Skeletal Radiol 2020; 49 (9): 1375–86. DOI: 10.1007/s00256-020-03432-w
- Deyrup A., Siegal G. Practical Orthopedic Pathology: A Diagnostic Approach. Chapter 13, 15. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016.
- Bullough P. Orthopaedic pathology. Maryland: Mosby, Elsevier; 2010. Pp. 453–456.
- Folpe A., Inwards C., eds. Bone and soft tissue pathology. Philadelphia: Saunders, Elsevier; 2010. Pp. 428–432.
- Rossi G., Rimondi E., Bartalena T., Gerardi A., Alberghini M., Staals E.L., et al. Selective arterial embolization of 36 aneurysmal bone cysts of the skeleton with N-2-butylcyanoacrylate. Skeletal Radiol 2010; 39 (2): 161–7. DOI: 10.1007/s00256-009-0757-z
- Papagelopoulos P.J., Currier B.L., Shaughnessy W.J., Sim F.H., Ebersold M.J., Bond J.R., Unni K.K. Aneurysmal bone cyst of the spine. Management and results. Spine (Phila Pa 1976) 1998; 23 (5): 621–8. DOI: 10.1097/00007632-199803010-00018
- Dürr H.R., Grahneis F., Baur-Melnyk A., Knösel T., Birkenmaier C., Jansson V., Klein A. Aneurysmal bone cyst: results of an off label treatment with Denosumab. BMC Musculoskeletal Disorders 2019; 20 (1): 456. DOI: 10.1186/s12891-019-2855-y

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.05.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-158-164

Эмбриональная рабдомиосаркома с метастатическим поражением оболочек спинного мозга: диагностический случай и МР-картина

Н.А. Струмила, А.С. Краснов, М.М. Андрианов, Г.В. Терещенко

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

Контактная информация:

Терещенко Галина Викторовна,
канд. мед. наук, заведующая
рентгенологическим отделением
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: radiology@fnkc.ru

Эмбриональная рабдомиосаркома (ЭРМС) является одной из распространенных сарком мягких тканей в детском возрасте и составляет 4,5% всех опухолей. Половина ЭРМС, возникших в области головы и шеи, имеют параменингеальную локализацию. Около 40% пациентов при данной патологии могут иметь отдаленные метастазы. При интракраниальном распространении метастазирование может происходить по оболочкам центральной нервной системы (ЦНС). В литературе описано 4 клинических случая отдаленных метастазов ЭРМС в спинной мозг и по его оболочкам. Только в 2 из 4 случаев цитологическое исследование ликвора на опухолевые клетки дало положительный результат. Магнитно-резонансная томография (МРТ) ЦНС с применением контрастного вещества позволяет оценить наличие отдаленных метастазов по оболочкам ЦНС. Нами представлен клинический случай пациентки 4 лет с ЭРМС параменингеальной локализации, у которой на этапе обследования при проведении МРТ ЦНС были выявлены узловатые очаги метастазирования по оболочкам спинного мозга. В соответствии с протоколом лечения была поставлена IV стадия заболевания и проведена интенсивная полихимиотерапия, которая привела к нивелированию очаговых образований в спинном мозге и положительному прогнозу для пациентки. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: метастазы, спинной мозг, МРТ-диагностика, визуализация

Струмила Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 158–164. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-158-164

Embryonal rhabdomyosarcoma with distant spinal cord metastasis: case and MR-imaging

N.A. Strumila, A.S. Krasnov, M.M. Andrianov, G.V. Tereschenko

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

Embryonal rhabdomyosarcoma (eRMS) is one of the most common soft tissue sarcomas in children, accounting for 4.5% of all childhood tumors. Half of the eRMS occurring in the head and neck are parameningeal. About 40% of patients with eRMS can develop distant metastases. In patients with intracranial tumors, metastatic spread can occur along the central nervous system (CNS) meninges. The literature describes only 4 clinical cases of eRMS with distant metastases in the spinal cord and along the meninges. Only in two out of these four cases, CSF cytology was positive (meaning that tumor cells were detected in cerebrospinal fluid). Magnetic resonance imaging (MRI) of the central nervous system with contrast enhancement can be used to detect distant metastases in the CNS and meninges. We present a clinical case of a 4-year old girl with parameningeal eRMS. MRI of the CNS performed as part of a diagnostic check-up revealed nodal metastatic foci along the meninges of the spinal cord. In accordance with the treatment protocol, the patient was diagnosed with stage 4 disease and received intensive polychemotherapy resulting in the disappearance of the nodal lesions in the spinal cord and a good prognosis. The parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: metastases, spinal cord, MRI diagnosis, imaging

Strumila N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 158–164. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-158-164

Рабдомиосаркома (РМС) – это злокачественное новообразование, происходящее из мезенхимальных клеток, которые впоследствии дифференцируются в поперечнополосатые (скелетные) мышцы, однако она может возникать даже в тех местах, где нет мышц данного типа. РМС является одной из наиболее часто встречающихся детских сарком и составляет 3–5% всех опухолей

[1]. Доля РМС среди всех сарком мягких тканей приближается к 50% [1]. РМС – самая распространенная саркома головы и шеи. Классифицируется по гистологическим признакам на эмбриональный (ЭРМС), альвеолярный, плеоморфный и веретенноклеточный/склерозирующий подтипы [2]. Частота встречаемости составляет 4,3 случая на 1 млн детей и подростков младше 20 лет [3]. В

двух третях случаев данная нозология диагностируется у детей младше 6 лет [4]. Мальчики заболевают чаще девочек, распределение составляет 1,4:1 [4].

Большинство РМС имеют спорадический характер, хотя считается, что в 10–33% случаев преобладает генетический фактор риска. Наиболее часто РМС сопровождается такими генетическими заболеваниями, как синдром Ли–Фраумени, нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Беквита–Видемана и синдром Костелло [5].

Симптомы разнообразны и неспецифичны, появляются в то время как опухоль растет и сдавливает прилежащие структуры. Таким образом, симптоматика зависит от локализации первичной опухоли и наличия или отсутствия ее отдаленных метастазов. РМС может метастазировать всеми возможными путями. Около 40% пациентов имеют отдаленные метастазы, у 30% метастатическое поражение выявляется на этапе первичной диагностики [6]. Чаще всего метастазы обнаруживаются в легких, костях и лимфатических узлах. Однако они могут выявляться и в нетипичных местах, таких как кожа, яички, грудь, эпидуральное пространство позвоночного канала, промежность [6]. Наличие метастатического поражения центральной нервной системы (ЦНС) и ее оболочек встречается редко [7].

С того момента, как появилось подозрение на наличие опухоли, необходимо сразу направить пациента на ультразвуковое исследование, компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную (МРТ) томографию, чтобы подтвердить подозрение и установить стадию, определить прогноз и протокол лечения [8]. Окончательный диагноз всегда выставляется на основании гистологического исследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Пациентка А., 4 года. Появились жалобы на головные боли. Была госпитализирована с подозрением на менингит. Диагноз при обследовании не подтвердился. При осмотре врачом-оториноларингологом заподозрен мастоидит. Появилась неврологическая симптоматика – неврит лицевого нерва. Пациентка направлена на МРТ (рисунки 1). На изображениях мягких тканей головы и шеи слева в проекции пирамидки и сосцевидного отростка височной кости и крыльев основной кости, с интракраниальным распространением, а также в прилежающих мягких тканях крылонебной и подвисочной ямки, верхних отделов шеи, с распространением на глотку определяется патологическое объемное

образование мягкой тканной структуры неправильной формы, видимыми размерами около 6,0 × 4,0 × 3,0 см (расчетный объем 36 см³). Левая внутренняя сонная артерия и яремная вена проходят в толще образования. Пациентка получила 2 курса неoadъювантной химиотерапии.

Девочка госпитализирована в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для верификации диагноза, дообследования и решения о дальнейшей тактике лечения. После поступления в стационар пациентке была проведена биопсия опухоли. По данным гистологического исследования поставлен диагноз: эРМС.

Ввиду интракраниального распространения образования пациентка была направлена на МРТ ЦНС с применением контрастного вещества (рисунки 2 и 3). На серии полученных томограмм в области пирамиды височной кости, левого крыла клиновидной кости сохраняется опухолевое образование с неровными контурами, неправильной формы, с интракраниальным распространением. Образование размерами до 6,1 × 4,6 × 3,2 см (объем до 44,9 см³), интенсивно, неоднородно накапливает парамагнетик. Увеличение в динамике от предыдущей МРТ составило менее 20%, что трактовалось как «без значительной динамики». В спинном мозге по всему длиннику отмечается

Рисунок 1

МР-томограммы инициального образования и спинного мозга в аксиальной (А, Г) и сагиттальной (Б, В) плоскостях: А – T2-взвешенное изображение FLAIR; Б – T1-взвешенное изображение; В – T2-взвешенное изображение; Г – FLAIR – очаг в области левой лобной кости

Figure 1

MR images showing the initial tumor mass and the spinal cord in the axial (A, Г) and sagittal (Б, В) planes: A – T2- T2-weighted image FLAIR; Б – T1- T2-weighted image; В – T2- T2-weighted image; Г – FLAIR – a lesion in the left frontal bone

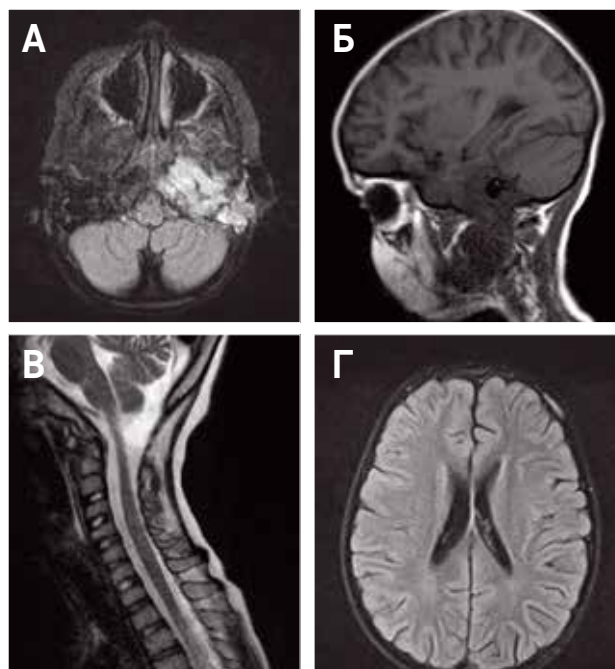
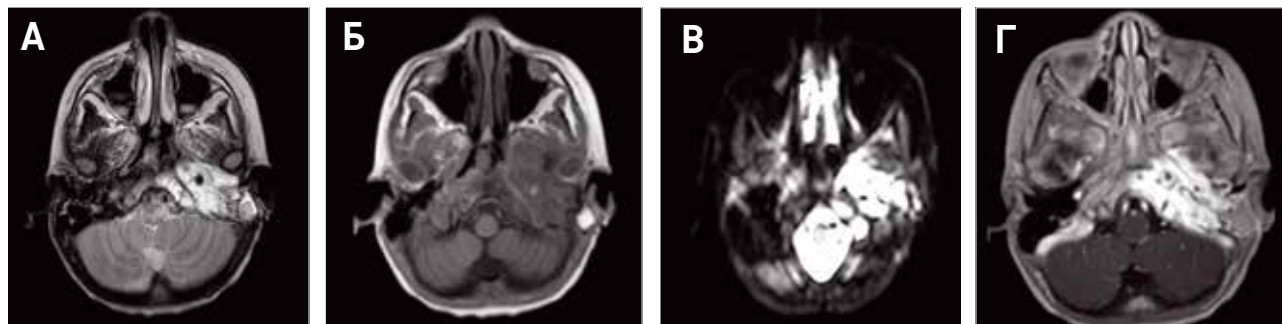


Рисунок 2

МР-томограммы образования в аксиальной плоскости на момент поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: А – Т2-взвешенное изображение; Б – Т1-взвешенное изображение; В – диффузно-взвешенное изображение; Г – Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением

Figure 2

MR images of the tumor in the axial plane at the time of admission to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology: А – T2-weighted image; Б – T1-weighted image; В – diffuse-weighted image; Г – T1-weighted image with contrast enhancement

**Рисунок 3**

МР-томограммы спинного мозга в сагиттальной плоскости на момент поступления в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева: А, Б – Т2-взвешенные изображения; В–Д – Т1-взвешенные изображения с контрастным усилением

Figure 3

MR images of the spinal cord in the sagittal plane at the time of admission to the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology: А, Б – T2-weighted image; В–Д – T1-weighted image with contrast enhancement

**Рисунок 4**

МР-томограммы образования в аксиальной плоскости после проведенного лечения: А – Т2-взвешенное изображение; Б – Т1-взвешенное изображение; В – диффузно-взвешенное изображение; Г – Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением

Figure 4

MR images of the tumor in the axial plane after the treatment: А – T2-weighted image; Б – T1-weighted image; В – diffuse-weighted image; Г – T1-weighted image with contrast enhancement

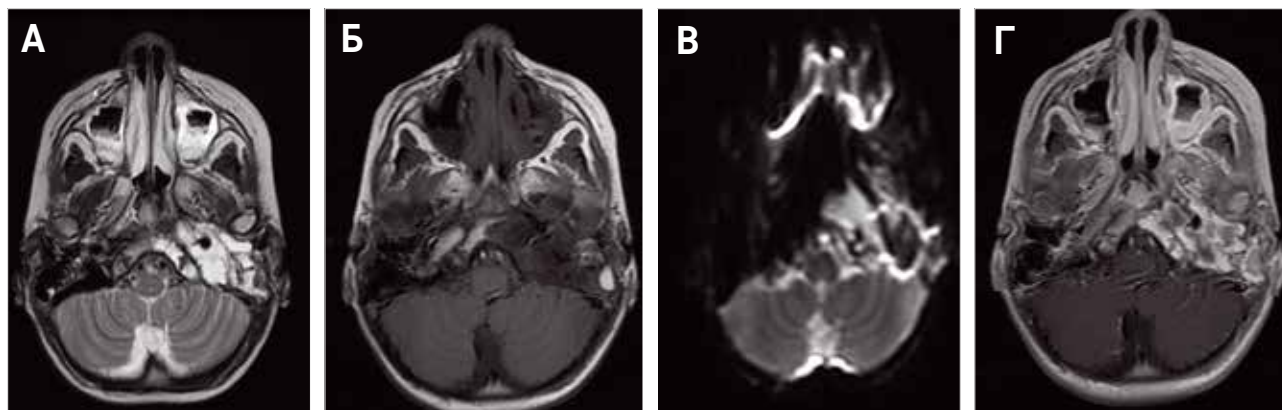
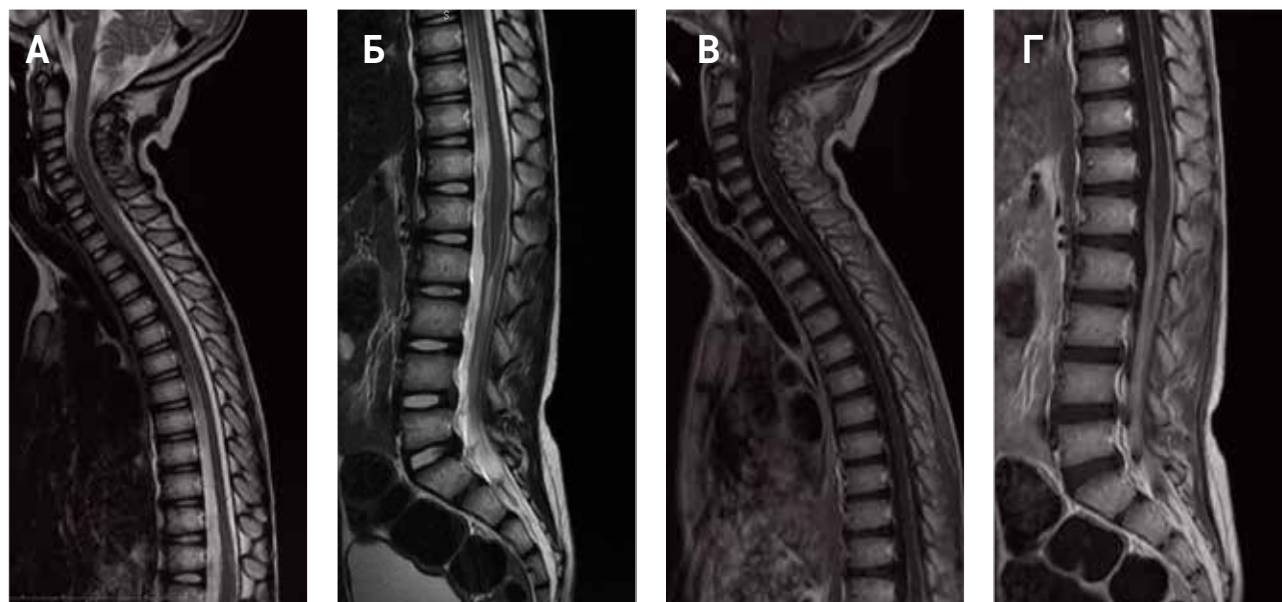


Рисунок 5

МР-томограммы спинного мозга в сагиттальной плоскости после проведенного лечения: А, Б – Т2-взвешенное изображение; В, Г – Т1-взвешенное изображение с контрастным усилением

Figure 5

MR images of the spinal cord in the sagittal plane after the treatment: А, Б – T2-weighted image; В, Г – T1-weighted image with contrast enhancement



интенсивное патологическое накопление парамагнетика по оболочкам с наличием узловых участков: на уровне С5 – до $7 \times 5 \times 7$ мм, на уровне L1 – до $7,5 \times 5,5 \times 6$ мм. Очаг накопления парамагнетика в правой дужке позвонка L2, что может соответствовать его метастатическому поражению.

По результатам лабораторных анализов в ликворе встречаются немногочисленные мелкие скопления и разрозненно лежащие опухолевые клетки.

На медицинском консилиуме было принято решение о проведении пациентке химиолучевого лечения по протоколу CWS-2009 для больных с инициальными метастазами. Лечение было проведено в полном объеме и перенесено девочкой удовлетворительно.

После терапии пациентке было назначено контрольное МРТ-исследование (рисунки 4 и 5). На магнитно-резонансных (МР) томограммах была отмечена положительная динамика в сравнении с предыдущими данными в виде уменьшения размеров опухолевого образования до $6,1 \times 2,8 \times 2,7$ см (объем 23 см^3). Объем опухоли сократился на 49%. Также выявлены выраженная кистозная трансформация образования и более четкая дифференцировка на ее фоне нормальных анатомических структур шеи. При внутривенном контрастировании определялись менее выраженное накопление парамагнетика в выявляемом опухолевом образовании и его отсутствие по оболочкам головного мозга. Спинной мозг на всем протяжении с четкими, ровными контурами, без очаговых изменений МР-сигнала. При внутривенном контрастировании убедительных данных за патологи-

ческое накопление парамагнетика в спинном мозге и по его оболочкам не получено. Очаг в правой дужке позвонка L2 не определяется.

Таким образом, своевременное выявление отдаленных метастазов по оболочкам спинного мозга позволило правильно стадировать эРМС и начать интенсивную химиотерапию. В дальнейшем при оценке динамики образования это позволило получить хороший ответ со стороны первичной опухоли и нивелировать признаки метастазирования по оболочкам головного и спинного мозга, а также в позвонке L2.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Классификация

Существует 3 основных гистологических группы РМС, из которых эРМС составляет около 60% случаев, альвеолярная – 30% и плеоморфная (с самой низкой частотой встречаемости) – около 9–14%. Плеоморфная РМС является самым распространенным типом у взрослых, поэтому мы не будем рассматривать ее в данной работе [5, 9]. При последнем обновлении Всемирной организацией здравоохранения в классификации РМС был выделен веретенноклеточный/склерозирующий тип РМС [10].

Альвеолярная РМС и эРМС являются преимущественно педиатрической патологией. Альвеолярный подтип встречается в основном у детей старшего возраста и подростков и относится к группе высокого риска относительно своего прогноза в соответствии с

Таблица 1
Стадии РМС

Table 1
Stages of rhabdomyosarcomas

Стадия Stage	Локализация Site	T	Размер опухоли Tumor size	N	M
I	Непараменингеальная Non-parameningeal	T1 или T2 T1 or T2	a или b a or b	N0 или N1, или Nx N0 or N1, or Nx	M0
II	Параменингеальная Parameningeal	T1 или T2 T1 or T2	a	N0 или Nx N0 or Nx	M0
III	Параменингеальная Parameningeal	T1 или T2 T1 or T2	a b	N1 N0 или N1, или Nx N0 or N1, or Nx	M0 M0
IV	Любая Any	T1 или T2 T1 or T2	a или b a or b	N0 или N1, или Nx N0 or N1, or Nx	M1

Примечание. T1 – опухоль < 5 см, T2 – опухоль > 5 см; a – опухоль расположена над поверхностной фасцией, b – опухоль расположена под поверхностной фасцией.

Notes. T1 – tumor < 5 cm, T2 – tumor > 5 cm; a – tumor located above the superficial fascia, b – tumor located under the superficial fascia.

Таблица 2
Риск-стратификация для РМС

Table 2
Risk stratification for rhabdomyosarcomas

Группа риска Risk group	Подгруппа Subgroup	Гистология Histology	IRS	Локализация Site	Лимфатические узлы, стадия Lymph nodes, stage	Размер и возраст Size and age
Низкий риск Low risk	A	Благоприятная Favourable	I	Любая Any	N0	Благоприятные Favourable
Стандартный риск Standard risk	B	Благоприятная Favourable	I	Любая Any	N0	Неблагоприятные Unfavourable
	C	Благоприятная Favourable	II, III	Благоприятная Favourable	N0	Любые Any
Высокий риск High risk	D	Благоприятная Favourable	II, III	Неблагоприятная Unfavourable	N0	Благоприятные Favourable
	E	Благоприятная Favourable	II, III	Неблагоприятная Unfavourable	N0	Неблагоприятные Unfavourable
	F	Благоприятная Favourable	II, III	Любая Any	N1	Любые Any
Очень высокий риск Very high risk	G	Неблагоприятная Unfavourable	I, II, III	Любая Any	N0	Любые Any
	H	Неблагоприятная Unfavourable	II, III	Любая Any	N1	Любые Any

Таблица 3
Прогностические факторы при РМС

Table 3
Prognostic factors for rhabdomyosarcoma

Гистология Histology	Благоприятная Favourable	Все эмбриональные, веретенноклеточные, ботриоидные РМС All embryonal, spindle cell and botryoid rhabdomyosarcomas
	Неблагоприятная Unfavourable	Все альвеолярные опухоли, включая солидно-альвеолярный вариант All alveolar rhabdomyosarcomas, including the solid alveolar variant
Послеоперационная стадия, группа IRS Postsurgical stage, IRS group	I	Первичное полное удаление (R0): эквивалентно SIOP pT1 Primary complete resection (R0): equivalent to SIOP pT1
	II	Микроскопическая остаточная опухоль (R1) или первичное полное удаление, но вовлечение лимфатических узлов (N1) Microscopic residual tumor (R1) or primary complete resection but node involvement (N1)
	III	Макроскопическая остаточная опухоль (R2) Macroscopic residual tumor (R2)
Локализация Site	Благоприятная Favourable	Орбитальная (ORB), мочеполая – не мочевого пузыря или простаты, т. е. паратестикулярная или влагалище/матка (UG-non BP), непараменингеальные опухоли головы и шеи (HN-non PM) Orbit (ORB), genitourinary tract excluding bladder and prostate (i.e. paratesticular or vagina/uterus (UG-non BP)), and non-parameningeal head and neck tumors (HN-non PM)
	Неблагоприятная Unfavourable	Орбитальная с эрозией кости, параменингеальные опухоли (HN-PM), опухоли конечностей (EXT), мочеполая опухоль мочевого пузыря/простаты (UG-BP) или опухоли в других местах, не упомянутых выше (OTH) Orbit with bone erosion, parameningeal sites (HN-PM), extremities (EXT), genitourinary bladder/prostate (UG-BP) or other sites not mentioned above (OTH)
Лимфатические узлы, стадия TNM Lymph nodes, TNM stage	Благоприятная Favourable	N0 – нет клинических или патоморфологических признаков вовлечения лимфатических узлов N0 – no clinical or pathological nodal involvement
	Неблагоприятная Unfavourable	N1 – клинические или патоморфологические признаки вовлечения лимфатических узлов N1 – clinical or pathological nodal involvement
Размер и возраст Size and age	Благоприятная Favourable	Размер опухоли (в максимальном измерении) ≤ 5 см; возраст < 10 лет Tumor size (maximum dimension) ≤ 5 cm; age < 10 years
	Неблагоприятная Unfavourable	Все прочие (т. е. размер опухоли > 5 см и/или возраст ≥ 10 лет) All others (i.e. tumor size > 5 cm and/or age ≥ 10 years)

Международной классификацией РМС, в то время как эРМС относят к группе среднего риска [11, 12]. Как эРМС, так и альвеолярная РМС могут быть расположены в любой части организма, хотя каждый гистологический подтип имеет свою предрасположенность к локализации в определенных органах и системах. эРМС наиболее часто расположены в области головы и шеи (параменингеально, непараменингеально), в урогенитальном тракте, в забрюшинном пространстве. Альвеолярная РМС локализуется чаще на конечностях или туловище [5].

В 1997 г. было предложено разделение пациентов с таким новообразованием на 4 стадии на основе классификации TNM (таблица 1) [12, 13].

Для определения тактики лечения и прогноза пациентов с РМС стратифицировали на 8 подгрупп (А–Н), которые впоследствии были объединены в 4 группы риска: низкого, стандартного, высокого и очень высокого (таблица 2). Группы риска зависят от прогностических факторов, которые приведены в таблице 3 [14]. Пациенты с метастатическими поражениями (M1 по классификации TNM) будут классифицироваться как больные со стадией IV независимо от других факторов риска.

эРМС наиболее частый гистологический вариант РМС и является одной из распространенных сарком мягких тканей в детском возрасте – 4,5% педиатрических случаев опухолей [12]. Клетки эРМС имеют поразительное сходство с формирующимися на различных этапах эмбриогенеза нормальными клетками скелетных мышц [9, 14, 15]. эРМС встречается с частотой 0,104 случая на 100 тыс [16]. Средний возраст пациентов составляет 6,2 года [12]. Из всех гистологических вариантов эРМС по прогнозу является наиболее благоприятной. Пятилетняя выживаемость пациентов с эРМС в области головы и шеи составляет 72% [15, 17]. Гендерное соотношение составляет 3:2 в пользу пациентов мужского пола [17].

Практически половина эРМС возникает в области головы и шеи [5]. В зависимости от расположения опухоли головы и шеи делятся на параменингеальные (50%), периорбитальные (25%) и непараменингеальные (20%) [15, 18]. Параменингеальные опухоли чаще всего локализуются в носоглотке и полости носа, придаточных пазухах носа, подвижной и крылонебной ямках, а также в области среднего уха. По результатам масштабных исследований, которые были описаны в литературе, 5-летняя выживаемость у пациентов с такой локализацией опухоли составляет 33,7% [12, 17].

Дифференциальный диагноз следует проводить с лимфомой, назофарингеальной карциномой, нейроэктодермальной опухолью, гистиоцитозом из клеток Лангерганса, обонятельной нейробластомой, остеосаркомой и различными метастазами.

Метастазирование рабдомиосаркомы

По результатам исследования, включавшего 69 пациентов с РМС, было выявлено, что у 37,7% детей возникали отдаленные метастазы. У 27,5% больных метастазы были обнаружены при первичном обследовании [6].

Неблагоприятная локализация опухоли и старший возраст пациентов являются факторами, повышающими риск развития отдаленных метастазов. В то время как другие прогностические факторы, например размер первичной опухоли, альвеолярный гистологический тип и наличие метастазов в региональных лимфатических узлах, не показали свою связь с отдаленными метастазами. Последние 3 фактора, вероятнее всего, оказывают влияние на ответ опухоли на лечение, локальный рецидив и скорость роста образования [6].

Наиболее выражено локальное прорастание РМС в близлежащие ткани. Путь распространения отдаленных метастазов может быть гематогенным и лимфогенным. Чаще всего метастазы обнаруживаются в легких, костях и лимфатических узлах. Однако было показано, что метастазы могут локализоваться и в необычных местах, таких как кожа, яички, грудь, эпидуральное пространство позвоночного канала, промежность. Таким образом, необходимо адаптировать и подбирать индивидуальные методы и области визуализации для каждого пациента [6].

В литературе в виде клинических случаев с наличием метастатического поражения ЦНС описаны 4 пациента. Первый случай был зафиксирован группой J. Prat и соавт. в 1977 г. У пациента была эРМС, которую изначально расценивали как полип наружного слухового прохода. Однако образование неконтролируемо разрасталось вдоль лицевого нерва через внутренний слуховой проход на оболочки основания головного мозга и всего спинного мозга, несмотря на агрессивную комбинированную терапию [19]. Второй случай метастазирования по оболочкам описан в 1978 г. Это случай эРМС, локализованной в ретрофарингеальной области. Цитологическое исследование ликвора на наличие опухолевых клеток было отрицательным [20]. Третий случай был выявлен спустя почти 30 лет, в 2007 г., G. Keorochana и соавт., эРМС в этом случае метастазировала не только в спинной мозг, но и в грудную клетку [21]. Четвертый случай метастазирования в спинной мозг эРМС в области правой крылонебной ямки зарегистрирован G. Yavas и соавт. в 2016 г. Цитология ликвора также была отрицательной [7].

Таким образом, мы можем сделать вывод, что все найденные в литературе случаи РМС, которые метастазировали в спинной мозг, имели эмбриональный гистологический подтип, параменингеальную лока-

лизацию, однако в половине случаев не было цитологически верифицированных в ликворе признаков метастазирования РМС. Поэтому визуализация всей ЦНС на этапе стадирования заболевания необходима при параменингеальной локализации эРМС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Случаи метастазирования по оболочкам спинного мозга или непосредственно в сам спинной мозг крайне редки. Половина описанных в литературе случаев метастазирования РМС в спинной мозг и по его оболочкам имели отрицательный результат цитологического исследования ликвора на клетки опухоли. В таком случае МР-визуализация – единственный способ обнаружить отдаленные метастазы, что, в свою очередь, значительно меняет тактику лечения пациента. Представленный клинический случай отдаленного метастазирования эРМС пара-

менингеальной локализации является примером того, что своевременная диагностика и визуализация отдаленных метастазов по оболочкам спинного мозга у пациента с РМС могут повлиять на стадирование и выбор тактики лечения заболевания.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Strumila N.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4164-004X>

Krasnov A.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Andrianov M.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9594-3930>

Tereschenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Литература

- Freling N.J., Merks J.H., Saeed P., Balm A.J.M., Bras J., Pieters B.R., et al. Imaging findings in craniofacial childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol* 2010; 40 (11): 1723–38; quiz 1855. DOI: 10.1007/s00247-010-1787-3
- Rudzinski E.R., Anderson J.R., Hawkins D.S., Skapek S.X., Parham D.M., Teot L.A. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (10): 1281–7. DOI: 10.5858/arpa.2014-0475-OA
- Skapek S.X., Ferrari A., Gupta A.A., Lupo P.J., Butler E., Shipley J., et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Prim* 2019; 5 (1): 1. DOI: 10.1038/s41572-018-0051-2
- Paulino A.C., Okcu M.F. Rhabdomyosarcoma. *Curr Probl Cancer* 2008; 32 (1): 7–34. DOI: 10.1016/j.cuprproblcancer.2007.11.001
- Goldblum J., Folpe A., Weiss S. Rhabdomyosarcoma. In: *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2014. Pp. 601–638.
- Kim J.R., Yoon H.M., Koh K.N., Jung A.Y., Cho Y.A., Lee J.S. Rhabdomyosarcoma in Children and Adolescents: Patterns and Risk Factors of Distant Metastasis. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 209 (2): 409–16. DOI: 10.2214/ajr.16.17466
- Yavas G., Karabagli P., Paksoy Y., Yavas C., Karabagli H., Koksali Y. An aggressive parameningeal rhabdomyosarcoma with multiple spinal cord metastases: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2017; 33 (5): 843–7. DOI: 10.1007/s00381-016-3318-5
- Zhu J., Zhang J., Tang G., Hu S., Zhou G., Liu Y., et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging observations of rhabdomyosarcoma in the head and neck. *Oncol Lett* 2014; 8 (1): 155–60. DOI: 10.3892/ol.2014.2094
- Van Rijn R.R., Wilde J.C., Bras J., Oldenburger F., McHugh K.M., Merks J.H. Imaging findings in noncraniofacial childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol* 2008; 38 (6): 617–34. DOI: 10.1007/s00247-008-0751-y
- Doyle L.A. Sarcoma classification: An update based on the 2013 World Health Organization Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone. *Cancer* 2014; 120 (12): 1763–74. DOI: 10.1002/cncr.28657
- Mindell E.R. *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 6th Ed. Vol. 83. 2014. DOI: 10.2106/00004623-200111000-00036
- Reilly B.K., Kim A., Pena M.T., Dong T.A., Rossi C., Murnick J.G., et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79 (9): 1477–83. DOI: 10.1016/j.ijporl.2015.06.032
- Lawrence W., Anderson J.R., Gehan E.A., Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. Cancer* 1997; 80 (6): 1165–70. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970915)80:6<1165::AID-CN-CR21>3.0.CO;2-5
- Koscielniak E., Klingebiel M.T. Cooperative Weichteilsarkom Study Group CWS Der GPOH in Cooperation with the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group EpSSG CWS-Guidance for Risk Adapted Treatment of Soft Tissue Sarcoma and Soft Tissue Tumours in Children, Adolescents, and Young Adults Chair Persons; 2009
- Breneman J.C., Lyden E., Pappo A.S., Link M.P., Anderson J.R., Parham D.M., et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma – a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 78–84. DOI: 10.1200/jco.2003.06.129
- Turner J.H., Richmon J.D. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011; 145 (6): 967–73. DOI: 10.1177/0194599811417063
- Ognjanovic S., Linabery A.M., Charbonneau B., Ross J.A. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975–2005. *Cancer* 2009; 115 (18): 4218–26. DOI: 10.1002/cncr.24465
- Owosho A.A.B.C.D., Huang S.C.M., Chen S.M., Dds S.K., Estipo C.L., Wolden S.L., et al. A clinicopathologic study of head and neck rhabdomyosarcomas showing FOXO1 fusion-positive alveolar and MYOD1-mutant sclerosing are associated with unfavorable outcome. *Oral Oncol* 2016; 61: 89–97. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2016.08.017
- Prat J., Gray G.F. Massive neuraxial spread of aural rhabdomyosarcoma. *Arch Otolaryngol* 1977; 103 (5): 301–3.
- Raney R.B. Spinal cord “drop metastases” from head and neck rhabdomyosarcoma: Proceedings of the tumor board of the Children's Hospital of Philadelphia. *Med Pediatr Oncol* 1978; 4 (1): 3–9. DOI: 10.1002/mpo.2950040103
- Keorochana G., Chanplakorn P., Lao-hacharoensombat W., Larbcharoensub N. Spinal and bilateral breast metastases of embryonal rhabdomyosarcoma. *J Med Assoc Thai* 2007; 90 (4): 813–8.

ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные неоплазии у пациентов с первичными иммунодефицитами

З.А. Нестеренко, А.А. Роппельт, Ю.А. Родина, А.А. Моисеева, Е.В. Дерипапа,
А.Л. Козлова, Д.С. Абрамов, Д.Ю. Качанов, М.В. Телешова, С.Р. Талыпов, Е.В. Райкина,
И.В. Мерсиянова, В.В. Захарова, С.Г. Манн, Г.В. Терещенко, А.Ю. Щербина

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

Опухоли гладких мышц, ассоциированные с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ-ГМО), – это редкий тип неоплазий, которые обычно наблюдаются в условиях вторичного иммунодефицита, обусловленного вирусом иммунодефицита человека или иммуносупрессией после трансплантации органов. Кроме того, ВЭБ-ГМО могут возникнуть у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями (ПИДС). Патогенез ВЭБ-ГМО до конца не ясен, однако показано, что ключевым фактором в развитии опухоли является нарушение Т- и NK-клеточного звена иммунитета. Терапевтические стратегии зависят не только от локализации опухолей и потенциальной резектабельности, но и непосредственно от этиологии иммунодефицита и его возможной коррекции. В данной работе представлен литературный обзор и клинические примеры 2 пациентов с комбинированными ПИДС (дефекты генов *ATM* и *CARMIL2*), у которых развились ВЭБ-ГМО. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, гладкомышечная неоплазия, первичное иммунодефицитное состояние

Нестеренко З.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 165–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-165-177

Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors in patients with primary immunodeficiencies

Z.A. Nesterenko, A.A. Roppelt, Yu.A. Rodina, A.A. Moiseeva, E.V. Deripapa, A.L. Kozlova, D.S. Abramov,
D.Yu. Kachanov, M.V. Telshova, S.R. Talypov, E.V. Raykina, I.V. Mersyanova, V.V. Zakharova, S.G. Mann,
G.V. Tereshchenko, A.Yu. Shcherbina

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

Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors (EBV-SMTs) are rare soft tissue neoplasms that typically occur in conditions of secondary immunodeficiency due to human immunodeficiency virus or immunosuppression after organ transplantation. Beyond that, EBV-SMTs occur in patients with primary immunodeficiencies (PIDs). EBV-SMTs pathogenesis is still unclear but it was shown that the key mechanism of the tumor development is T- and NK-cell defect. Treatment strategy depends not only on tumor localization and resectability, but also on immunodeficiency etiology and its correction possibility. Here we report literature review and two patients with combined PIDs (*CARMIL2*- and *ATM*-genes deficiency) who developed EBV-SMT. In each case, the parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: Epstein–Barr virus, smooth muscle tumors, primary immunodeficiencies

Nesterenko Z.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 165–177. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-165-177

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это гетерогенная группа редких генетически обусловленных заболеваний с разнообразными нарушениями иммунной системы, которые клинически проявляются не только развитием тяжелых инфекционных осложнений, широким спектром ауто-иммунных и аутовоспалительных проявлений, но и высокой предрасположенностью к онкологическим заболеваниям [1, 2]. За последние десятилетия на фоне успехов в диагностике и лечении ПИДС и их осложнений, в том числе инфекционных, продолжи-

тельность жизни пациентов с данными патологиями заметно увеличилась, вместе с этим значительно возрос риск развития онкологических заболеваний [3, 4]. В настоящее время злокачественные новообразования (ЗН) являются второй по значимости причиной смерти у пациентов с ПИДС. По разным данным, частота развития ЗН варьирует от 4 до 50%, однако трудно достоверно оценить заболеваемость ЗН ввиду огромного разнообразия и редкости ПИДС [5].

Развитие ЗН у пациентов с ПИДС может быть обусловлено несколькими факторами, среди которых

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.07.2020
Принята к печати 15.09.2020

Контактная информация:

Роппельт Анна Артуровна,
врач отделения иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.07.2020
Accepted 15.09.2020

Correspondence:

Anna A. Roppelt,
doctor in the Department of Immunology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

условно выделяют инфекционные (повышенная чувствительность некоторых пациентов к различным онкогенным вирусам, например к вирусу Эпштейна–Барр (ВЭБ), вирусу герпеса 8-го типа, вирусу папилломы человека) и неинфекционные (вследствие иммунной дисрегуляции) [3, 5]. Кроме того, при некоторых ПИДС (синдром Ниймеген, синдром Луи–Бар и др.) онкологические осложнения развиваются как в результате дефекта Т-клеточного звена иммунитета, так и из-за непосредственного нарушения репарации ДНК [5]. При этом на фоне нарушения соответствующего иммунного ответа возможно длительное латентное течение вирусных инфекций, что способствует повышенной пролиферации клеток и их дальнейшей злокачественной трансформации [3, 5]. Таким образом, сочетание этих факторов способствует значительному увеличению риска развития ЗН у пациентов с ПИДС.

Среди всех ЗН у пациентов с ПИДС наиболее часто встречающимися являются лимфомы, около 30–60% из которых ассоциированы с ВЭБ-инфекцией [3, 4]. ВЭБ представляет угрозу для пациентов с ПИДС ввиду его высокой распространенности среди населения и способности к инфицированию и злокачественной трансформации лимфоцитов человека [6, 7].

ВЭБ, или вирус герпеса 4-го типа, представляет собой вирус из подсемейства гамма-герпес-вирусов, который инфицирует преимущественно эпителиальные клетки ротоглотки и В-лимфоциты [8]. В последних вирус способен персистировать на протяжении всей жизни человека, реже ВЭБ может поражать натуральные киллеры (NK-клетки) или Т-лимфоциты, а также клетки эпителия желудка и гладкой мускулатуры [8, 9]. По данным Международного агентства по изучению рака, почти 90% населения во всем мире инфицированы ВЭБ, у большинства из которых первичная инфекция протекает бессимптомно [6]. Тем не менее в некоторых случаях заболевание может проявляться в виде инфекционного мононуклеоза различной степени тяжести, вплоть до его агрессивной формы – гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза [8].

По сей день одной из актуальных проблем остается изучение онкогенного потенциала ВЭБ, который в условиях длительной пролиферации инфицированных лимфоцитов и их трансформации приводит к развитию широкого спектра различных доброкачественных новообразований и ЗН не только лимфоидного, но и эпителиального происхождения [8]. К ним относят В-клеточные лимфомы, в частности лимфому Беркитта, лимфому Ходжкина, посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание (ПТЛПЗ), Т-/NK-клеточные лимфомы, а также негематологические ЗН, такие как назофарингеальные

карциномы, карциномы желудка, саркомы, и, наконец, разнообразные гладкомышечные неоплазии [8, 10].

ВЭБ-ассоциированные гладкомышечные неоплазии (ВЭБ-ГМО; Epstein–Barr virus-associated smooth muscle tumors, EBV-SMT) представляют собой очень редкую подгруппу гладкомышечных опухолей, которые в зависимости от степени злокачественности называют лейомиомами или лейомиосаркомами [11]. ВЭБ-ГМО могут встречаться в любом возрасте, как правило, в условиях иммунодефицита, например, обусловленного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-ГМО; human immunodeficiency virus, HIV-SMT) или иммуносупрессией после трансплантации солидных органов или гемопоэтических стволовых клеток (post-transplant, PT-SMT) [12–16]. Так, первые наблюдения связи ВЭБ-ГМО с посттрансплантационной иммуносупрессивной терапией появились в 1970 г. [15]. Впоследствии были опубликованы случаи ВЭБ-ГМО у пациентов, инфицированных ВИЧ [16]. В педиатрической практике ВЭБ-ГМО распространены среди пациентов с ПИДС (congenital immunodeficiency, CI-SMT) [12, 13, 17]. В 1997 г. впервые опубликован случай ВЭБ-ГМО у пациента с общей вариабельной иммунной недостаточностью [18]. Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, распространенность ВЭБ-ГМО в группах пациентов с HIV-SMT, PT-SMT и CI-SMT составляет менее 1–5% [12–17].

Роль вируса Эпштейна–Барр в патогенезе гладкомышечных неоплазий

В настоящий момент молекулярные патогенетические особенности развития ВЭБ-ГМО до конца не изучены. Во время инфицирования В-лимфоцитов ВЭБ связывается с рецептором комплемента 2 (CR2, или CD21), при этом точный механизм проникновения ВЭБ в опухолевые клетки-предшественники гладкой мускулатуры неизвестен [19]. В норме гладкомышечные клетки могут содержать на своей поверхности рецептор CD21 или белок с соответствующим перекрестно-реагирующим эпитопом [19, 20]. Согласно теории М.Т. Tetzlaff и соавт. [21], после инфицирования гладкомышечных клеток ВЭБ напрямую через рецептор CD21 в них происходит репликация вируса, следовательно, опухолевые клетки ВЭБ-ГМО должны экспрессировать CD21 [19]. Большинство HIV-SMT действительно являются CD21-положительными, при этом значительное количество PT-SMT и все проанализированные случаи CI-SMT не экспрессируют CD21 [12, 13]. Возможно, существуют альтернативные пути проникновения ВЭБ в гладкомышечные клетки, о которых в настоящий момент неизвестно.

Молекулярные механизмы канцерогенеза, связанного с ВЭБ, также не до конца ясны. ВЭБ –

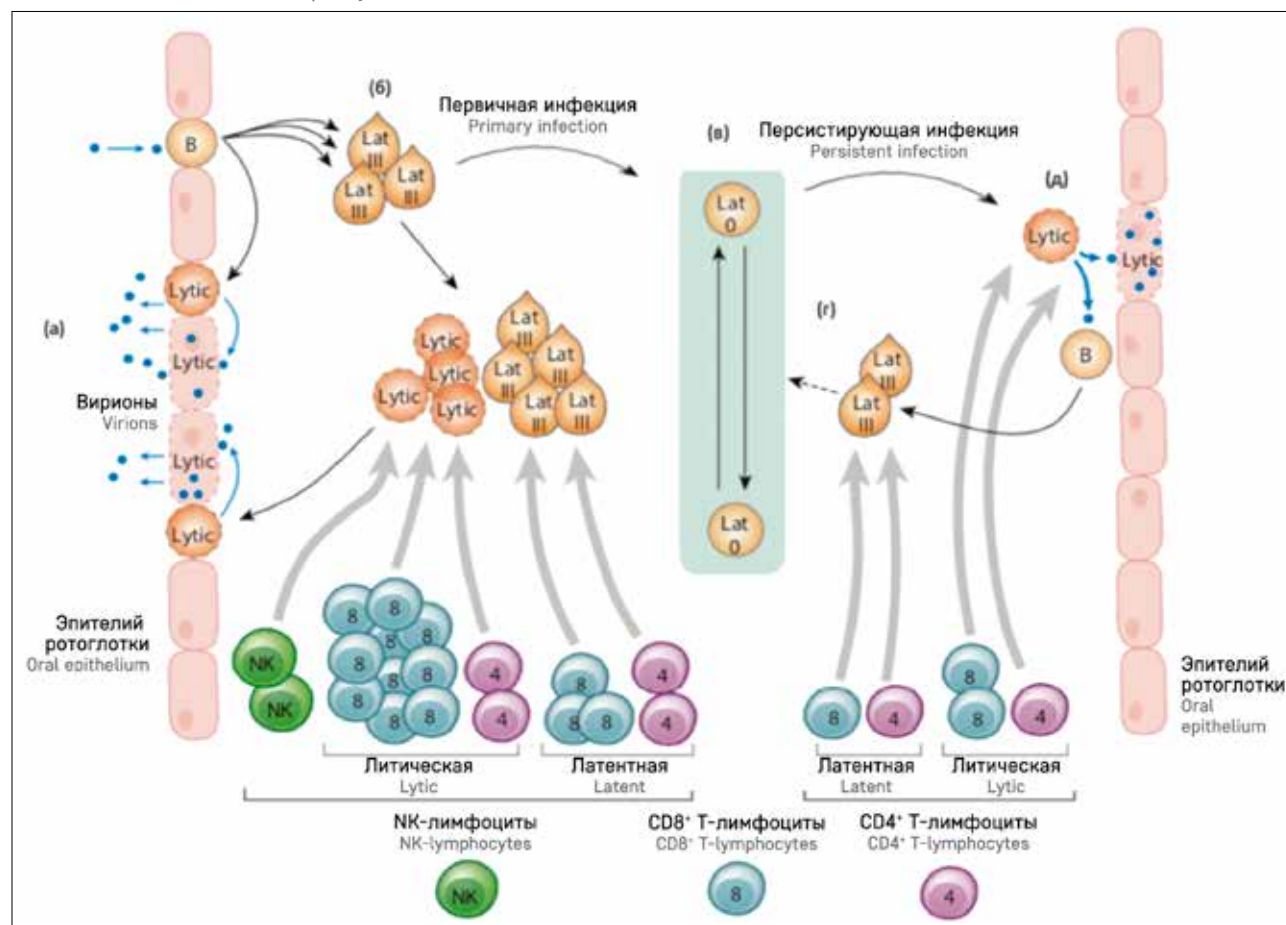
ДНК-содержащий вирус, геном которого отвечает за экспрессию около 100 разнообразных белков и вирусных РНК, имитирующих ряд факторов роста, транскрипции и оказывающих антиапоптотическое действие [22]. Жизненный цикл ВЭБ включает литическую фазу, приводящую к образованию новых вирусных частиц, и латентную фазу, в течение которой вирус персистирует в В-клетках памяти организма [8]. В тех случаях, когда нарушен иммунный контроль над взаимодействием между размножением ВЭБ и его латентным состоянием, создаются условия для длительной пролиферации инфицированных ВЭБ лимфоцитов и их злокачественной трансформации [8, 22].

Рисунок 1

Основные этапы цикла развития ВЭБ в хронологическом порядке (модифицировано из [8]): (а) – проникая в организм человека воздушно-капельным путем, чаще со слюной, вирус внедряется в эпителиальные клетки носо- и ротоглотки и некоторые локально инфильтрирующие В-лимфоциты, где происходит его начальная репликация с последующим лизисом инфицированных клеток и выходом вируса (литическая стадия (Lytic)); (б) – распространение вируса в лимфоидных тканях ротоглотки (Latency III); (в) – распространение вируса в В-клетках памяти; (г) – персистенция вируса на протяжении всей жизни с экспрессией антигена ВЭБ в пуле В-клеток памяти (Latency 0) с периодической рециркуляцией преимущественно в крови и лимфоцитах; (д) – переключение с латентной стадии на литическую в ВЭБ-инфицированных клетках, что приводит к появлению новых очагов репликации вируса и периодическому выделению вируса в ротоглотке

Figure 1

The main stages of the development cycle of Epstein-Barr virus (EBV) in chronological order (adapted from [8]): (a) – EBV enters the human body by airborne droplets, more often with saliva, the virus enters nasopharyngeal and oropharyngeal epithelial cells and some locally infiltrating B-lymphocytes, where the initial replication of the virus occurs followed by lysis of the infected cells and release of the virus (lytic stage); (б) – spread of the virus in lymphoid tissues of the oropharynx (latency III); (в) – spread of the virus in memory B-cells; (г) – persistence of the virus throughout life with EBV antigen expression in the pool of memory B-cells (latency 0) with periodic recirculation, mainly in blood and lymphocytes; (д) – switching from a latent stage to a lytic stage in EBV-infected cells, which leads to the appearance of new foci of viral replication and periodic release of the virus in the oropharynx



цитотоксическими Т-лимфоцитами и обуславливая латентное инфицирование [8, 22].

Период латентности III ВЭБ включает в себя экспрессию малых РНК, кодируемых ВЭБ (EBER), 2 некодирующие РНК различных микроРНК (BHRF1 и BART), 6 ядерных антигенов ВЭБ (EBNA1 (белок, поддерживающий геном вируса), 2, 3A, 3B, 3C и -LP (активаторы/регуляторы транскрипции)), 2 латентных мембранных белка (LMP1 и LMP2A/2B) [22]. Так, например, экспрессия вирусного белка LMP1 необходима для предотвращения апоптоза В-лимфоцитов за счет активации сигнальных путей: ядерного фактора каппа В (NF-κB), активированной янус-киназы, преобразователя и активатора сигналов транскрипции (JAK/STAT), фосфатидилинозитол-3-киназного (PI3K)/Akt-пути [22, 23]. В свою очередь, LMP2A, имитируя активированный сигнал BCR посредством активации пути Ras/PI3K/Akt, обуславливает выживание В-клеток при отсутствии функционально активного BCR. В итоге инфицированная ВЭБ клетка способна блокировать апоптоз и в дальнейшем неограниченно пролиферировать [22, 23].

Кроме того, по данным D. Jonigk и соавт., в патогенезе ВЭБ-ГМО одну из ключевых ролей играет активация сигнального пути mTOR/Akt [24]. Активация этого пути наблюдалась в клетках опухоли PT-SMT и HIV-SMT, где была обнаружена повышенная экспрессия протоонкогена *v-Мус*, индуцирующая пролиферацию гладкомышечных клеток [24]. По всей вероятности, активация mTOR запускается одним из экспрессируемых ВЭБ белков – LMP2 [25]. Однако до конца не ясно,

является ли активация сигнального пути mTOR результатом действия ВЭБ или это не связанные с вирусом события, происходящие в клетке.

Следует отметить, что помимо стадии латентности III в зависимости от экспрессии генов существуют другие формы латентности ВЭБ. Так, латентность II (EBNA1, LMP1, LMP2A/2B, EBER и BART-miRs) и латентность I (EBNA1, EBER и BART-miRNAs), которые представляют формы инфекции, выявлены в ВЭБ-позитивных опухолях – лимфоме Ходжкина и лимфоме Беркитта соответственно [26]. Аналогичным образом, латентность 0 – это антиген-негативная форма инфекции, в которую экспрессируются только EBER и BART-miR и приводящая к образованию большого пула В-лимфоцитов, составляющих основной источник латентной инфекции в крови вирусоносителей (рисунки 2) [26].

В норме экспрессия вирусных белков находится под контролем иммунной системы [27]. Решающую роль в этом играет лизис инфицированных клеток цитотоксическими CD8⁺ Т-лимфоцитами и NK-клетками [27]. Но в некоторых случаях, например в подростковом возрасте, массивная экспансия и активация CD8⁺ Т-клеток приводит к развитию инфекционного мононуклеоза, в это время CD8⁺ Т-лимфоциты могут составлять до 50% циркулирующих лимфоцитов [27].

Задачей иммунной системы является контроль над потенциально неограниченной пролиферацией В-лимфоцитов, в которых вирус находится в стадии латентности III. Это также осуществляется благодаря цитотоксическим CD8⁺ Т-лимфоцитам, способным подавлять быстро делящиеся В-клетки [27, 28]. Как только первичная инфекция остановлена, специфический к ВЭБ пул Т-клеток сокращается, хотя оставшиеся Т-клетки памяти могут составлять до 2,5% циркулирующих Т-клеток памяти и более 20% Т-лимфоцитов остаются в миндалинах [28].

У части В-лимфоцитов экспрессия одного из генов, контролирующих мембранный белок, подавляется ядерным белком (EBNA1) и такие клетки становятся недоступными для лизиса CD8⁺-лимфоцитами и NK [8]. В случае снятия ингибирующего влияния EBNA1 происходит реактивация латентной стадии 0 вируса в В-лимфоцитах с последующей экспрессией обоих мембранных белков, что снова делает их доступными для лизиса цитотоксическими лимфоцитами. Но в любом случае ДНК вируса может сохраняться в части В-лимфоцитов на протяжении всей жизни человека в стадии латентности 0 [8].

Гладкомышечная неоплазия, ассоциированная с вирусом Эпштейна–Барр у пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями

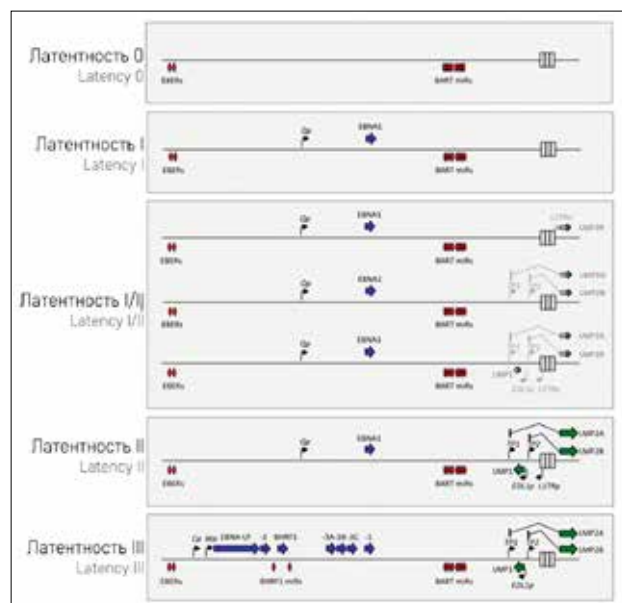
Ввиду редкости патологии в мировой литературе представлено небольшое количество сообщений о

Рисунок 2

Схематическое изображение форм латентности ВЭБ с экспрессией различных белков на линейной форме генома вируса (модифицировано из [26])

Figure 2

Diagrammatic representation of the alternate forms of EBV latency drawn on a linear map of the virus genome (adapted from [26])



выявленных ВЭБ-ГМО в группе пациентов с ПИДС. Однако общим признаком у них является нарушение Т- и/или NK-клеточного звена иммунитета.

В обзорной статье, представленной Т. Magg и соавт., было описано 14 случаев пациентов с CI-SMT, опубликованных к тому моменту [13]. У 10 из них был найден генетический дефект, в том числе в генах *ATM*, *ADA*, *IL2RG*, *GATA2*, в 1 случае мутация в гене *ZAP70* была идентифицирована ретроспективно.

Кроме того, в это исследование были включены 4 пациента из 2 разных семей с ВЭБ-ГМО на фоне комбинированного иммунодефицита, обусловленного гомозиготными аутосомно-рецессивными мутациями с потерей функции белка (loss-of-function) в гене *CARMIL2* [29]. У всех 4 пациентов помимо ВЭБ-ГМО в клинической картине отмечены течение воспалительного заболевания кишечника со сверхранним началом, плохая прибавка в весе, дерматит, тяжелые инфекции дыхательных путей. У 1 пациента на момент публикации отмечалась прогрессия заболевания, 3 умерли от осложнений, связанных с опухолью. А проведение химиотерапии (циклофосфамид, метотрексат, винбластин) не оказало эффекта на опухоль [29].

В недавней публикации J.R. Yonkof и соавт. [30] был продемонстрирован еще 1 семейный случай 2 братьев из Саудовской Аравии с ранее не описанными мутациями в гене *CARMIL2* и ВЭБ-ГМО. Клинически у первого ребенка с 3 лет отмечались течение хронической диареи, потеря в весе, задержка роста, экзема, астма, а также инфекции нижних дыхательных путей. В 11 лет у него развился птоз правого глаза, вызванный мультифокальными ВЭБ-ГМО с поражением головного мозга и параспинальной области L5–S1, легких, толстой кишки, желчного пузыря и почек. Первоначально его лечили рапамицином (Сиролимус), однако в связи с осложнениями терапия была прекращена. После стабилизации состояния в возрасте 12 лет пациенту была проведена трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) с деплецией $\text{TCR}\alpha\beta^+/\text{CD}19^+$ от неродственного донора, однако пациент скончался в результате инфекционных осложнений. Его брат, имевший в анамнезе диарею, астму и задержку роста, развил хронические головные боли в возрасте 8 лет. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в правой затылочной области было выявлено опухолевое образование, а затем множественные поражения в легких, печени и селезенке. Биопсия печени у этого пациента также показала наличие ВЭБ-ГМО, как и у его старшего брата. В настоящий момент ребенку планируется проведение ТГСК [30].

Относительно недавно открытый ПИДС, вызванный дефицитом *CARMIL2*, представляет особый интерес в контексте изучения ВЭБ-ГМО в силу высокой частоты его возникновения у пациентов

с данным дефицитом – около 25% (Fabian Hauck, неопубликованные данные). Цитозольный кэпирующий белок, линкерный белок *Arg2/3* и миозин-I (*CARMIL2*), также известный как *RLTPR*, регулируют организацию цитоскелета, эндоцитоз и миграцию клеток путем контроля динамики полимеризации актина [31]. Показано, что *CARMIL2* необходим для костимуляции Т-клеток посредством *CD28* и развития регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) [32]. Пациенты с различными иммунными фенотипами дефицита *CARMIL2* в раннем возрасте имеют воспалительные заболевания кишечника, различные бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, аллергические заболевания и, наконец, ВЭБ-позитивные диссеминированные ГМО [33]. Лабораторно у них наблюдается снижение количества Treg и нарушение дифференцировки в сторону эффекторных $\text{CD}4^+$ Т-клеток, а также нарушение дифференцировки популяций В-лимфоцитов [33]. ВЭБ-ГМО в контексте дефицита *CARMIL2* могут ускользать от противоопухолевого иммунитета, что указывает на особую роль нарушения передачи сигналов *CD28*. Однако не совсем ясно, почему при дефиците *CARMIL2* распространены именно ВЭБ-ГМО, а не лимфопролиферативные расстройства [29, 33].

Другим ПИДС, при котором можно ожидать развитие ВЭБ-ГМО, является дефицит *GATA2* [34]. *GATA2* – это транскрипционный фактор, связывающийся с промотором генов, отвечающих за гемопоз [34]. Мутации в *GATA2* обуславливают развитие гаплонедостаточности и снижение уровня белка, в связи с чем наблюдается широкий спектр патологии. К ним относятся гематологические нарушения, такие как миелодиспластический синдром, острый миелобластный лейкоз, хронический миеломоноцитарный лейкоз, апластическая анемия [34, 35]. Лабораторно у таких больных отмечается снижение количества дендритных клеток, моноцитов, $\text{CD}4^+$ и NK-клеток, а также нарушение функции NK-клеток, что, вероятно, приводит к разнообразным инфекционным осложнениям, которые включают вирусные, бактериальные (в том числе микобактериальные) и грибковые инфекции [34, 35]. Исследования транскрипции генов в ВЭБ-трансформированных В-лимфоцитах у пациентов с дефицитом *GATA2* из-за гаплонедостаточности по сравнению с контролем показали значительные различия в экспрессии 102 генов, например *NOTCH1*, *TRAF2* и *TRAF3*, которые играют важную роль в трансформации ВЭБ [34]. Белок EBNA2 является функциональным гомологом конститутивного рецептора *NOTCH1*, *LMP2* активирует *NOTCH1* для увеличения выживаемости В-клеток, которые, как известно, играют важную роль в поддержании латентности ВЭБ, *LMP1* взаимодействует с *TRAF2* и *TRAF3* для активации пути *NF-κB* [34]. Следова-

тельно, сниженная экспрессия этих белков в клетках пациентов с дефицитом GATA2 может привести к нарушению способности вируса поддерживать латентность и к усилению его репликации [34].

В литературе представлено 2 случая пациентов с ВЭБ-ГМО с дефицитом GATA2. В публикации D.C. Vinh и соавт. [36] описан случай 41-летней женщины с GATA2-дефицитом, имевшей отягощенный инфекционный анамнез, мультифокальное распространение ВЭБ-ГМО и хронический миеломоноцитарный лейкоз. В связи с лейкозом ей была проведена ТГСК, однако пациентка погибла от инфекционных осложнений [36]. M. Parta и соавт. [37] описали 24-летнего мужчину с GATA2-дефицитом, ВЭБ-ГМО с мультифокальным распространением, ВЭБ-виремией до 3350 копий/мл ДНК вируса и также отягощенным инфекционным анамнезом. Пациенту была выполнена аллогенная ТГСК от 10/10 HLA-совместимого сиблинга с миелоаблативным режимом кондиционирования. На момент 3-летнего наблюдения после ТГСК достигнуты иммунореаконституция и полное разрешение ВЭБ-ГМО. Таким образом, это первое сообщение о регрессии ВЭБ-ГМО у пациента с ПИДС после ТГСК [37].

Как указано ранее, среди пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) развитие ВЭБ-ГМО отмечено при дефиците аденозиндеаминазы (ADA), IL2RG и ZAP70 [13]. ТКИН – генетически обусловленная группа иммунодефицитов, характеризующихся практически полным отсутствием зрелых Т-лимфоцитов при наличии или отсутствии В- и NK-лимфоцитов [38].

В 2003 г. H. Monforte-Muñoz и соавт. [39] опубликовали случай ребенка 8 лет с дефицитом ADA, у которого были диагностированы ВЭБ-ГМО и ВЭБ-ПТЛПЗ на ранних сроках после ТГСК от гаплоидентичного донора. Помимо онкологических пациентка имела инфекционные осложнения (аденовирусная пневмония, криптоспориоз) и погибла на +40-е сутки после ТГСК. Авторы предположили, что возникновение ВЭБ-ГМО и ВЭБ-ПТЛПЗ имеет общий патогенез, в котором решающую роль играет ВЭБ в условиях иммуносупрессии [39].

Вторым зарегистрированным случаем ТКИН с ВЭБ-ГМО был пациент с мутацией в *IL2RG*, у которого спустя 8 лет после ТГСК от гаплоидентичного донора в условиях смешанного донорского Т-клеточного химеризма и слабой иммунореаконституции развилась ВЭБ-ГМО почек и легких [40]. Важно отметить, что после инфузии донорских лимфоцитов в течение 2 лет наблюдения не отмечалось прогрессии ВЭБ-ГМО, из чего можно сделать вывод, что восстановление клеточного иммунитета может быть достаточной терапевтической опцией для ВЭБ-ГМО [40].

В 2014 г. был представлен случай 7-летней девочки с билатеральной ВЭБ-ГМО надпочечников

[41]. Обе опухоли были удалены хирургическим методом. Поскольку у пациентки отмечались рецидивирующие инфекции дыхательных путей, в том числе туберкулез, снижение иммуноглобулинов и нарушение пролиферации Т-клеток после митогенной стимуляции, у нее был заподозрен ПИДС и проведена ТГСК. После трансплантации иммунореаконституция так и не была достигнута, а спустя 5 лет после ТГСК развивалась летальная ВЭБ-ассоциированная мультифокальная диффузная В-крупноклеточная лимфома. Постфактум у пациентки была выявлена мутация в гене *ZAP70* (с.1765G> A, p.Val589Met) в гомозиготном состоянии [13].

Диагностика гладкомышечных неоплазий, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

В первую очередь диагноз ВЭБ-ГМО следует заподозрить у пациентов с ПИДС или вторичным иммунодефицитом. При изучении различных ПИДС и их восприимчивости к ВЭБ-ассоциированным заболеваниям в зависимости от механизма развития они были разделены на следующие группы [42]:

1) нарушение пролиферации ВЭБ-специфических CD8⁺ Т-лимфоцитов (MAGT1, ITK, RASGRP1, CTPS1, CD27/CD70, TNSRSF9 и CARMIL2);

2) нарушение активации цитотоксического ответа в ВЭБ-специфических CD8⁺ Т- или NK-клетках в ответ на презентующие В-клетки (SH2D1A, MAGT1, CD27/CD70, TNSRSF9, RASGRP1 и CARMIL2);

3) нарушение формирования иммунных синапсов между ВЭБ-инфицированными В-, CD8⁺ Т- или NK-клетками в результате дефектов цитоскелетных перестроек (DOCK8, STK4, CORO1A, CARMIL2, PIK3CD);

4) снижение наивных CD8⁺ Т-клеток в сочетании с преждевременным истощением/старением и усиленным апоптозом (DOCK8, STK4, CORO1A, инактивирующий и PIK3CD GOF).

Следовательно, у пациентов с представленными выше нарушениями необходимы настороженность в отношении ВЭБ-ГМО и проведение дифференциальной диагностики при обнаружении каких-либо солидных опухолей [42].

Самой частой локализацией ВЭБ-ГМО является печень, но также часто поражаются легкие, желудочно-кишечный тракт, центральная нервная система и надпочечники [13]. Метаанализ J. Jossen и соавт. показал, что состояние после трансплантации печени представляет самый высокий риск развития этих новообразований у детей [43]. ВЭБ-ГМО могут поражать как 1 орган, включая множественное внутриорганное распространение, так и мультифокально, синхронно или метастазно и не метастазировать. Также данные авторы считают возможным происхождение опухоли из мышечного слоя вен у донора или реципиента в случаях трансплантации солидных

органов (PT-SMT) [13, 14]. В ходе молекулярно-генетических исследований было выявлено, что множественные ВЭБ-ГМО формируются из разных клонов в отличие от метастазов 1 опухоли [13]. Интересно, что у пациентов из группы PT-SMT клон опухолевых клеток может развиваться из клеток и реципиента, и донора [12].

Диагностика ВЭБ-ГМО у пациентов с ПИДС имеет определенные сложности из-за отсутствия патогномоничных клинических, радиологических и морфологических особенностей. При микроскопическом исследовании с рутинной окраской гематоксилином и эозином опухоль имеет неотличимую морфологию от «банальной» лейомиомы или лейомиосаркомы. Клетки имеют веретеновидную форму с эозинофильной цитоплазмой и вытянутое ядро, часто отсутствуют гистологическая атипия, множественные некрозы и повышенная митотическая активность. У пациентов с ВИЧ-инфекцией данный вид неоплазии может проявлять саркомоподобную морфологию с частой лимфоцитарной и гистиоцитарной инфильтрацией. При проведении одного лишь иммуногистохимического исследования иммунофенотип опухолевых клеток абсолютно схож с таковым при указанных выше опухолях, элементы экспрессируют маркеры гладкомышечной дифференцировки, такие как SMA (гладкомышечный актин), Caldesmon, Calponin, Vimentin. Исследование методом гибридизации *in situ* с зондом к EBER является ключевым диагностическим инструментом для постановки диагноза ВЭБ-ГМО. ВЭБ в данной неоплазии чаще всего имеет признаки латентности III, клетки позитивны к ВЭБ-ядерному антигену 2, (EBNA2), EBNA3, а также позднему мембранному белку 1 (LMP1) [13, 14]. Важно отметить, что морфология и иммунофенотип опухоли не коррелируют ни с биологией опухоли, ни с активностью заболевания, но являются обязательным методом исследования в постановке диагноза ВЭБ-ГМО [13, 24].

Лечение гладкомышечных неоплазий, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр

Не существует «золотого стандарта» лечения ВЭБ-ГМО. Основываясь на ретроспективных данных, хирургическое вмешательство является наиболее распространенным методом, особенно при прогрессирующих опухолях [13]. Однако стратегия лечения зависит не только от локализации опухоли и потенциальной резектабельности, но и от этиологии иммунодефицита [13]. Действительно, учитывая возникновение опухоли в условиях иммунодефицита, патогенетическое лечение должно быть направлено на его устранение. Так, важным аспектом в лечении ВЭБ-ГМО при PT-SMT является регулирование интенсивности иммуносупрессии, получаемой пациентом в целях предот-

вращения отторжения трансплантата [13]. Пациентам из группы HIV-SMT рекомендована оптимизация антиретровирусной терапии [14]. В свою очередь, у большинства пациентов с ПИДС куративной опцией иммунодефицита является проведение аллогенной ТГСК [44]. И хотя литературные примеры демонстрируют возможность развития ВЭБ-ГМО у пациентов с ПИДС после ТГСК, следует отметить общую для таких случаев закономерность – смешанный химеризм и слабая иммунореаконституция [39, 40].

В силу редкой встречаемости ВЭБ-ГМО поиск специфических методов лечения затруднителен. Например, подавление неоангиогенеза опухоли используется в лечении нескольких солидных опухолей, включая саркомы [14, 45]. Поиск потенциальных молекул-мишеней для антиангиогенной терапии может рассматриваться в качестве лечения ВЭБ-ГМО [14, 45].

Одним из многообещающих методов терапии ВЭБ-ГМО, в том числе не поддающихся хирургическому лечению, является применение препарата сиролимус – ингибитор сигнала mTOR/Akt [46, 47]. Препарат продемонстрировал свою эффективность у больных с трансплантированной почкой и ВЭБ-ГМО: 10-летняя выживаемость пациентов, получающих сиролимус, составила 100%, тогда как больных, получающих циклоспорин, – 43% [46]. S.W. Penney и соавт. впервые в педиатрической практике представили случай полного ответа со стороны ВЭБ-ГМО на терапию сиролимусом [47]. Группой ученых был описан пациент с острым лимфобластным лейкозом, проведение ТГСК у которого осложнилось реакцией «трансплантат против хозяина» кожи и кишечника. Ему проводилась иммуносупрессивная терапия такролимусом, микофенолата мофетилем и несколько курсов лечения высокими дозами преднизолона в дополнение к ежедневной терапии низкими дозами стероидов. Однако в связи с развитием ВЭБ-ГМО через 5 мес лечение было прекращено и инициирована терапия сиролимусом, на которой было достигнуто полное разрешение ВЭБ-ГМО [47]. Для объективной оценки эффективности терапии сиролимусом и ее отдаленных последствий необходимо большее количество случаев.

Перспективным методом терапии ВЭБ-ГМО могут быть клетки, специфичные к ВЭБ, которые используются в лечении ВЭБ-позитивных лимфом [48]. Клеточная терапия, нацеленная на вирус, получила признание для лечения ПТЛПЗ, но экспрессия антигенов ВЭБ в опухолях гладких мышц отличается от таковой в лимфопролиферативных опухолях, что позволяет предположить, что этот подход может не иметь успеха в этой группе пациентов [48].

Далее нами будут представлены впервые в Российской Федерации 2 клинических случая

пациентов, наблюдавшихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, с генетически подтвержденными ПИДС (больной с дефицитом CARMIL2 и пациентка с синдромом Луи-Бар) и развившими ВЭБ-ГМО. Однако следует упомянуть, что ранее в 2019 г. Н.А. Струмила и соавт. [49] опубликовали случай девочки, у которой в 17 лет были выявлены стеноз почечных, брыжеечных и селезеночной артерий, гипоплазия левой почки, а также объемные образования обоих надпочечников [48]. Патоморфологическая картина образований надпочечников соответствовала лейомиоме. В крови девочки были выявлены копии ДНК ВЭБ в количестве 1600 копий/мл. Пациентка погибла от опухоли-ассоциированных осложнений. В последующем в тканях опухоли была подтверждена экспрессия EBER, кроме того проведено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) забанкированной крови пациентки, по данным которого выявлены 2 мутации в транс-положении в гене *CARMIL2* (*RLTPR*): NM_001013838.3: c.1667_1670delGGAA, p.Arg556ThrfsTer38 и c.1730T>G, p.Met577Arg. Посмертно ребенку был поставлен диагноз – ПИДС: дефицит CARMIL2.

Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик Д. (таблица 1), рожденный в 2008 г. в близкородственном браке, имел отягощенный наследственный анамнез – у старшего брата, родившегося в 2003 г., наблюдалась аналогичная симптоматика.

Дебют заболевания отмечен в возрасте 6 месяцев с появления жидкого стула до 4 раз в сутки, с примесью слизи и прожилками крови, а также атопического дерматита. В возрасте 3 лет наблюдалась прогрессия заболевания, по данным эндоскопического исследования выявлен тотальный язвенный колит. На фоне терапии аminosалицилатами, комбинацией преднизолона и азатиоприна, антагонистом фактора некроза опухоли-альфа инфликсимабом с последующей заменой на адалимумаб, а также после курса абатацепта лабораторной и эндоскопической ремиссии достигнуто не было.

Из инфекционного анамнеза известно, что у ребенка наблюдались неоднократные эпизоды кандидозного стоматита, виремия цитомегаловируса (ЦМВ), пневмония вирусной этиологии (ЦМВ, ВЭБ) и аспергиллез легких.

При первичной госпитализации в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

в 2015 г. у пациента сохранялись течение колита, дерматита, отмечалась умеренная гепатоспленомегалия. По данным лабораторного обследования у пациента была выявлена анемия до 99 г/л, воспалительная активность: С-реактивный белок до 31 мг/л, скорость оседания эритроцитов до 74 мм/ч. Концентрация сывороточных иммуноглобулинов была в пределах нормальных значений. Иммунофенотипирование лимфоцитов по основным кластерам дифференцировки не выявило значимых отклонений (таблица 2). В отделении были инициированы комплексная профилактическая противомикробная терапия, заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином, на фоне чего удалось сократить частоту инфекционных осложнений, достигнуть улучшения со стороны кожного поражения, нивелирования гепатоспленомегалии, однако течение энтероколита сохранялось, имея волнообразный характер.

При проведении молекулярно-генетического обследования с использованием метода NGS у пациента и его брата была выявлена мутация в гене *CARMIL2* (*RLTPR*): NM_001013838.3: c.2082+1_2082+10del в гомозиготном состоянии, затрагивающая сайт сплайсинга и, вероятно, приводящая к его нарушению, что обуславливает развитие дефицита CARMIL2 и подтверждает наличие у них ПИДС.

В 2019 г. в ходе планового обследования у ребенка было выявлено образование правого надпочечника 13 × 9 мм (по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) определяется очаговое накопление радиофармпрепарата ($SUV_{max} = 2,1$)), по результатам ретроспективной оценки размеров образование без существенной динамики в течение 3 лет (рисунок 3).

Образование надпочечника было хирургически удалено с последующей гистологической верификацией, на основании которой была диагностирована ВЭБ-ГМО (рисунки 4, 5).

Пациенту было рекомендовано проведение ТГСК как единственной куративной опции при данном заболевании, в том числе осложненном развитием ВЭБ-ГМО. На текущий момент получен отказ родителей.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка В. (таблица 1), родилась в 2007 г. С рождения у ребенка отмечались шаткая, неустойчивая походка, частые инфекционные заболевания – гнойные отиты, синуситы, бронхиты (до 20 раз в год).

В 2014 г. при первичной госпитализации в отделение иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева диагноз: первичный комбинированный иммунодефицит с атаксией-телеангиэктазией

(синдром Луи–Бар) был подтвержден молекулярно-генетически – выявлена мутация в гене *ATM*: NM_000051.3: c.3928C>T p.Gln1310Ter в гомозиготном состоянии.

По данным лабораторного обследования были выявлены повышение альфа-фетопротеина до 99 нг/мл, снижение IgA до 0,22 г/л, IgG до 0,67 г/л, лимфопения. При вирусологическом исследовании периферической крови методом полимеразной цепной реакции обнаружен ВЭБ – 57 750 копий/мл. Течение основного заболевания было осложнено ВЭБ-виремией, в связи с чем выполнено 4 введения ритуксимаба в дозе 375 мг/м², на фоне этого ВЭБ-виремия нивелирована.

Далее в связи с развитием интерстициальной лимфоцитарной болезни легких была инициирована иммуносупрессивная терапия абатацептом. Дополнительно у пациентки наблюдалось течение гранулематозного поражения костей и кожи (подтверждено гистологически), в рамках лечения была инициирована специфическая патогенетическая терапия препаратом антагониста рецептора интерлейкина-1 – анакинрой, однако явной положительной динамики не отмечалось, в связи с чем была продолжена терапия глюкокортикостероидами (ГКС).

В возрасте 12 лет при плановом обследовании в сегменте S6 печени был выявлен очаг до 3 см, с четкими ровными контурами, слабоинтенсивно нака-

Таблица 1
Общая характеристика пациентов

Table 1
Characterization of patients in the analyzed group

Параметр Parameter	Мальчик Д. A boy D.	Девочка В. A girl V.
ПИДС (ген) Reported type of PID (Gene)	<i>CARMIL2</i>	<i>ATM</i>
Возраст манифестации ПИДС, годы Age of the PID manifestation, years	0,5	5
Возраст диагностики ПИДС, годы Age of the PID diagnosis, years	10	7
Возраст диагностики ВЭБ-ГМО, годы Age of the EBV-SMT diagnosis, years	11	12
Локализация ВЭБ-ГМО EBV-SMT location	Правый надпочечник (1 очаг) Right adrenal gland (1 focus)	Печень (1 очаг) Liver (1 focus)
Лечение Treatment	Хирургическое Surgical	Нет No
ВЭБ-виремия до ВЭБ-ГМО (максимально), копий/мл EBV viremia before EBV-SMT(maximum), copies/ml	92	57 750
ВЭБ-виремия на момент диагностики ВЭБ-ГМО, копий/мл EBV viremia at diagnosis os EBV-SMT, copies/ml	4	10
ВЭБ в БАЛ (максимально), копий/мл EBV in BAL fluid (maximum) , copies/ml	4000	11 000
Иммуносупрессивная терапия до ВЭБ-ГМО Immunosuppressive therapy before EBV-SMT	5 лет – ГКС, азатиоприн, 6 лет – инфликсимаб, 10 лет – абатацепт, инфликсимаб, 11 лет – адалимумаб 5 y.o. – steroids, azathioprine, 6 y.o. – infliximab, 10 y.o. – abatacept, infliximab, 11 y.o. – adalimumab	7 лет – ритуксимаб, 9 лет – абатацепт, 11 лет – анакинра, ГКС 7 y.o. – rituximab, 9 y.o. – abatacept, 11 y.o. – anakinra, steroids
Инфекционный анамнез Infections	Пневмония (бактериальная, ВЭБ, ЦМВ, аспергиллез легких), кандидозный стоматит Pneumonia (bacterial, EBV, cytomegalovirus, pulmonary aspergillosis), candidiasis stomatitis	Контагиозный моллюск, пневмония (бактериальная, ВЭБ, ЦМВ, аспергиллез легких) Molluscum contagiosum, pneumonia (bacterial, EBV, cytomegalovirus, aspergillosis)
Сопутствующие заболевания Co-morbidity	Язвенный колит, анемия, atopический дерматит, транзиторная гипогликемия Ulcerative colitis, anemia, atopic dermatitis, transient hypoglycemia	Интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких; гранулематозный дерматит, гранулематозное поражение костей, ассоциированное с вирусом краснухи Interstitial lymphocytic lung disease; granulomatous dermatitis and granulomatous bone marrow lesion associated with rubella virus.
ТГСК Hematopoietic stem-cell transplantation	Нет No	Нет No
Текущий статус Current status	Жив (12 лет) Alive (12 y.o.)	Умер (12 лет) Died (12 y.o.)
Причина смерти Cause of death	–	Респираторный дистресс-синдром Respiratory distress syndrome

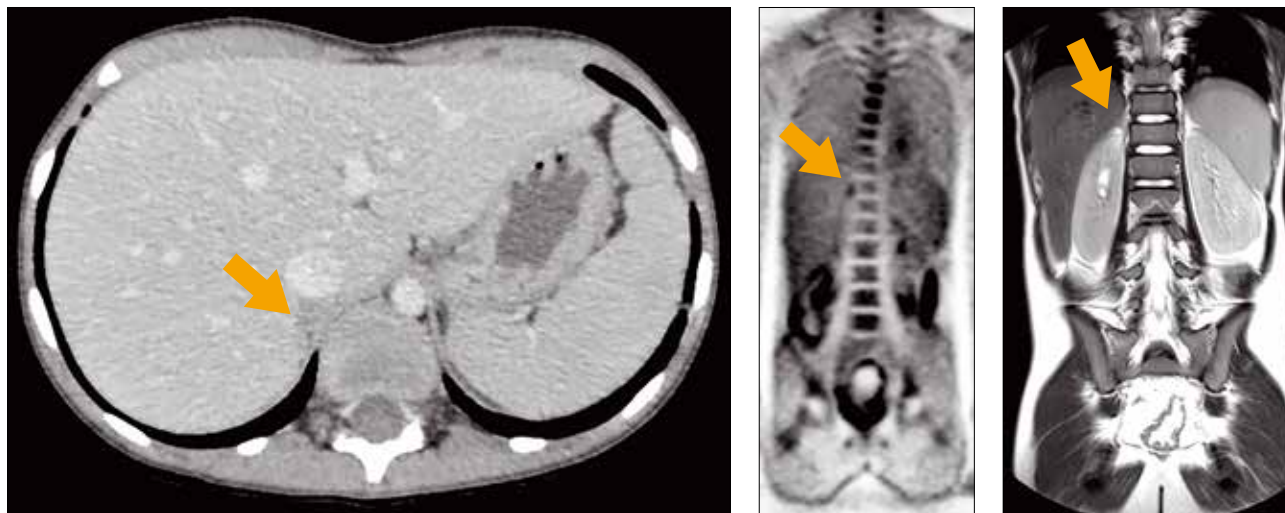
Примечание. БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж
Note. BAL – bronchoalveolar lavage

Рисунок 3

Мультиспиральная компьютерная томография (КТ), ПЭТ/КТ и МРТ органов брюшной полости пациента №1. На аксиальном срезе брюшной полости с внутривенным введением контрастного вещества в венозную фазу исследования выявлено образование правого надпочечника. Образование визуализируется по данным ПЭТ/КТ и на МРТ в коронарной проекции на T2-взвешенном изображении (T2-ВИ)

Figure 3

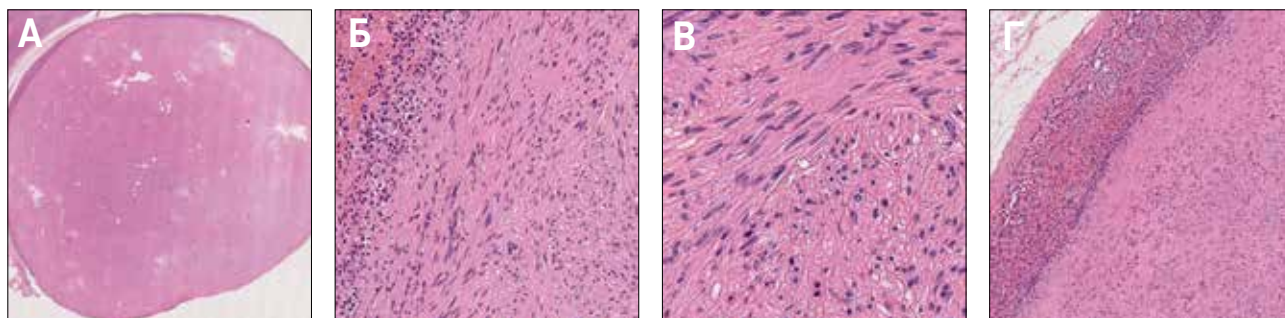
Multispiral computed tomography (CT), positron emission tomography/CT (PET/CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the abdominal organs of patient №1. An axial section of the abdominal cavity with intravenous contrast agent, in the venous phase of the study, revealed the tumor of the right adrenal gland. The tumor is visualized by PET/CT and MRI in the coronary projection on T2-weighted image

**Рисунок 4**

Гистологическое исследование, окраска гематоксилином и эозином. Опухоль расположена в надпочечнике с компримированием нормальной ткани органа, имеет четкую границу. Опухолевые клетки веретеновидной формы с эозинофильной цитоплазмой расположены разнонаправленными пучками, отсутствуют признаки выраженной атипии, митозы не определяются, некрозы не выявлены

Figure 4

Histopathological examination of the tumor with routine histochemical staining with hematoxylin and eosin. The tumor is located in the adrenal gland with compression of the normal tissue of the organ, has distinct boundaries. Spindle-shaped tumor cells with eosinophilic cytoplasm are located in multidirectional bundles, there are no signs of severe atypia, mitosis and necrosis

**Рисунок 5**

Иммуногистохимическое исследование опухолевой ткани. Неопластические элементы экспрессируют маркеры гладкомышечной дифференцировки SMA, Calponin (А, Б – $\times 200$). Гибридизация *in situ* с зондом EBER (В, Г – $\times 400$), выявлен позитивный (черный) сигнал во всех «инфицированных» ядрах

Figure 5

Immunohistochemical study of tumor tissue. Neoplastic elements express markers of smooth muscle differentiation SMA, Calponin, (A, B – $\times 200$). *In situ* hybridization with a probe to microRNA of EBV – EBER (B, Г – $\times 400$), a positive (black) signal was detected in all “infected” nuclei

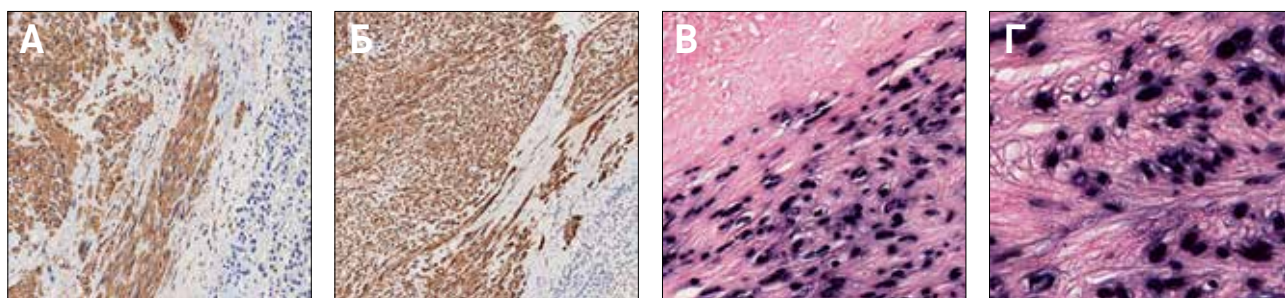


Рисунок 6

МРТ-картина ВЭБ-ГМО с поражением печени у пациента №2. Нативные T1- и T2-ВИ в коронарной проекции, аксиальная проекция T1-ВИ отсроченного сканирования после введения Примовиста. Округлое образование в правой доле печени с четкими ровными контурами, гипоинтенсивным МР-сигналом на T1-ВИ, гетерогенно повышенным МР-сигналом на T2-ВИ, без признаков повышения МР-сигнала в отсроченную (гепатоспецифическую) фазу исследования

Figure 6

MRI of the EBV-SMT in the liver of patient №2. There are MRI native T1-weighted image and T2-weighted image in coronary projection, axial T1-weighted image projection of delayed scanning after Primovist injection. Rounded tumor in the right lobe of the liver with clear, even contours, hypointense MR on T1-weighted image, heterogeneously increased MR signal on T2-weighted image, without signs of an increase in MR signal in the delayed (hepatospecific) phase of the study

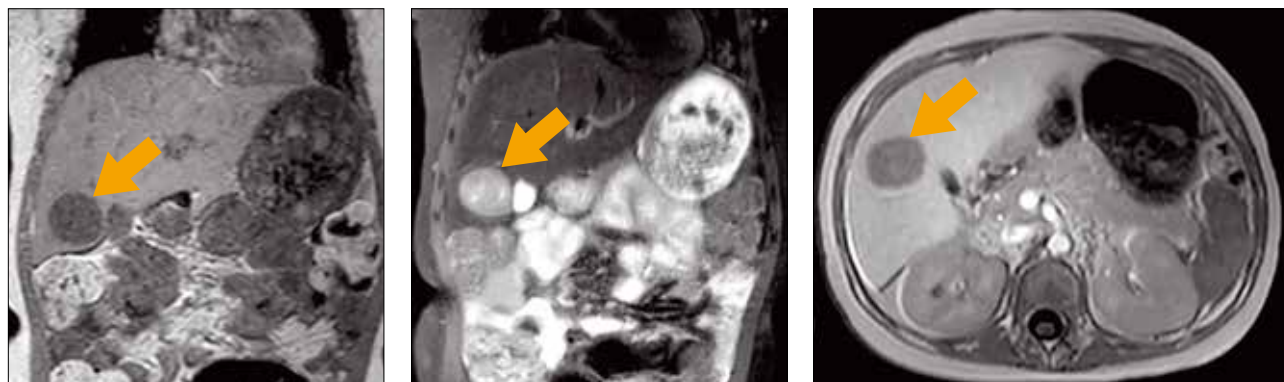


Таблица 2

Иммунологическая характеристика пациентов

Table 2

Immune assay of patients

Показатель Indicator	Мальчик Д. (7 лет) A boy D. (7 y.o.)	Девочка В. (7 лет) A girl V. (7 y.o.)
WBC, $\times 10^9/\text{л}$ WBC, $\times 10^9/\text{l}$	8,74	7,23
CD3, $\times 10^9/\text{л}$ CD3, $\times 10^9/\text{l}$	3,452	1,298
CD3, %	90,8	45
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	1,54	0,496
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	40,7	17,2
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	1,48	0,675
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	39	23,4
CD19, $\times 10^9/\text{л}$ CD19, $\times 10^9/\text{l}$	0,171	0,216
CD19, %	4,5	7,5
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{l}$	0,152	1,356
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	4	47
TREC, копий/мкл TREC, copies/mcl	29,5	2,8
KREC, копий/мкл KREC, copies/mcl	169,3	0
IgG, г/л IgG, g/l	7,3	0,671
IgA, г/л IgA, g/l	0,829	< 0,228
IgM, г/л IgM, g/l	2,29	0,725

Примечание. Представлены данные до начала иммуносупрессивной и заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами.
Note. Demonstrated data were measured before immunosuppressive therapy or intravenous immunoglobulin therapy

пливающий контрастный препарат в артериальную и венозную фазы и не накапливающий – в гепатоспецифическую фазу по данным МРТ (рисунок 6).

В целях верификации поражения была выполнена биопсия печени. Патоморфологическая картина была представлена веретеноклеточной опухолью, элементы которой без анаплазии, с мономорф-

ными некрупными овоидными ядрами на границе нормальной ткани печени. Опухоль экспрессирует SMA, Calponin, Caldesmon. Методом нефлуоресцентной гибридизации *in situ* с зондом EBER выявлен геном ВЭБ во всех клетках веретеноклеточного образования. Таким образом, по результатам гистологического заключения диагностирована ВЭБ-ГМО без признаков злокачественности.

Учитывая тяжесть состояния пациентки, крайне высокие риски развития жизнеугрожающих осложнений на фоне оперативного вмешательства, хирургическое удаление опухоли не проводилось. В 2019 г. в связи с прогрессией дыхательной недостаточности смешанной этиологии (на фоне инфекционного процесса, иммунного поражения легких) состояние ребенка было признано инкурабельным. Пациентка погибла от прогрессии дыхательной недостаточности.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ВЭБ-ГМО является редким и не до конца изученным осложнением ПИДС. Самая большая группа описанных в литературе пациентов с ПИДС и ВЭБ-ГМО включает всего 14 человек [13], однако появление новых отдельных случаев говорит о привлечении все большего внимания к данной патологии и улучшению ее диагностики [30].

Патогенез ВЭБ-ГМО остается в значительной степени неизученным, как и предикторы ее развития. Собственный опыт показывает, что вирус ВЭБ не коррелирует с риском возникновения ВЭБ-ГМО, а элиминирующая вирус терапия ритуксимабом не предотвращает развитие опухоли. Очевидно, что ключевым фактором в развитии неоплазии является иммунодефицитное состояние, в особенности нару-

шение Т- и NK-клеточного звена иммунитета. В связи с этим отдельного изучения заслуживает возможность потенцирования возникновения ВЭБ-ГМО на фоне предшествующей иммуносупрессивной терапии, которую зачастую получают пациенты с ПИДС с аутоиммунными осложнениями, в том числе и описанные нами пациенты.

Инструментальная диагностика ВЭБ-ГМО затруднена ввиду отсутствия специфических признаков при выполнении визуализации. «Золотым стандартом» является гистологическая верификация с обязательным исследованием EBER [12, 13]. Учитывая вышесказанное, данную патологию следует включать в дифференциальный поиск при выявлении ГМО, а также у детей с ПИДС и солидными новообразованиями.

Справедлива и обратная ситуация. Литературные данные, в том числе случай, описанный Н.А. Струмила и соавт. [48], показали, что ВЭБ-ГМО может быть первым проявлением ПИДС даже при отсутствии клинико-лабораторных признаков иммунодефицита. В случае отсутствия возможных причин для развития вторичного иммунодефицита у пациентов с ВЭБ-ассоциированными ГМО должно быть исключено ПИДС.

На сегодняшний день аллогенная ТГСК как метод восстановления нормальной функции иммунной системы является потенциальным методом лечения ВЭБ-ГМО у большинства пациентов с ПИДС. Повышение осведомленности о ВЭБ-ГМО как проявлении

ПИДС и своевременная диагностика, вероятно, увеличат шансы на успешный результат лечения. В свою очередь, молекулярно-генетическая верификация ПИДС позволит расширить данные о распространенности ВЭБ-ГМО среди пациентов с ПИДС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Rodina Yu.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9857-4456>

Moiseeva A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6134-3811>

Deripapa E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9083-4783>

Kozlova A.L. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

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

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

Talypov S.R. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5308-6544>

Raykina E.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Mersyanova I.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0471-2956>

Zakharova V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5949-5317>

Mann S.G. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1014-5196>

Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

Литература

- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Gaspar B.H., Al-Herz W., et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2018; 38 (1): 129. DOI: 10.1007/s10875-017-0465-8
- Кузьменко Н.Б., Щербина А.Ю. Классификация первичных иммунодефицитов как отражение современных представлений об их патогенезе и терапевтических подходах. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (3): 51–7. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-3-51-57
- Венев Д.А., Дерипапа Е.В., Роппельт А.А., Лаберко А.Л., Абрамов Д.С., Варламова Т.В. и др. Лимфома как редкое осложнение тяжелой комбинированной иммунной недостаточности. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 104–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-104-111
- Дерипапа Е.В., Швеи О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2016; 15 (1): 61–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2016-15-1-61-65
- Дерипапа Е.В., Родина Ю.А., Лаберко А.Л., Балашов Д.Н., Мякова Н.В., Зимин С.Б. и др. Синдром Ниймеген у детей: клинико-лабораторная характеристика и оценка эффективности различных видов терапии. *Педиатрия*. 2018; 4: 116–124. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-4-116-124
- Hjalgrim H., Friborg J., Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis*. Arvin A., Campadelli-Fiume G., Mocarski E., Moore P.S., Roizman B., Whitley R., Yamanishi K. (eds.). Cambridge University Press; 2007. Pp. 929–959.
- Shannon-Lowe C., Rickinson A.B., Bell A.I. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philosophical transactions of the Royal Society of London*. 2017; 372 (1732). DOI: 10.1098/rstb.2016.0271.
- Taylor G.S., Long H.M., Brooks J.M., Rickinson A.B., Hislop A.D. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. *Ann Rev Immunol* 2015; 33 (1): 787–821. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326
- McClain L., Leach C.T., Jenson H.B., Joshi V.V., Pollock B.H., Parmley R.T., et al. Association of Epstein-Barr virus with leiomyosarcomas in young people with AIDS. *New Eng J Med* 1995; 332 (1): 12–8. DOI: 10.1056/NEJM199501053320103
- Rickinson A.B. Co-infections, inflammation and oncogenesis: future directions for EBV research. *Sem Cancer Biol* 2014; 26: 99–115. DOI: 10.1016/j.semcancer.2014.04.004
- Miettinen M. Smooth muscle tumors of soft tissue and non-uterine viscera: biology and prognosis. *Mod Pathol* 2014; 27 (1): 17–29. DOI: 10.1038/modpathol.2013.178
- Hussein K., Maecker-Kolhoff B., Donnerstag F., Laenger F., Kreipe H., Jonigk D. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumours after transplantation, infection with human immunodeficiency virus and congenital immunodeficiency syndromes. *Pathobiology* 2013; 80 (6): 297–301. DOI: 10.1159/000351326
- Magg T., Schober T., Walz C., Ley-Zaporozhan J., Facchetti F., Klein C., et al. Epstein-Barr Virus+ smooth muscle

- tumors as manifestation of primary immunodeficiency disorders. *Front Immunol* 2018; 9: 368. DOI:10.3389/fimmu.2018.00368
14. Hussein K., Rath B., Ludewig B., Kreipe H., Jonigk D. Clinico-pathological characteristics of different types of immunodeficiency-associated smooth muscle tumours. *Eur J Cancer* 2014; 50 (14): 2417–24. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.06.006
 15. Pritzker K.P., Huang S.N., Marshall K.G. Malignant tumours following immunosuppressive therapy. *Can Med Assoc J* 1970; 103 (13): 1362–5.
 16. Chadwick E.G., Connor E.J., Hanson I.C., Joshi V.V., Abu-Farsakh H., Yogeve R., et al. Tumors of smooth-muscle origin in HIV-infected children. *JAMA* 1990; 263 (23): 3182–4. DOI: 10.1001/jama.1990.03440230078037
 17. Lee E.S., Locker J., Nalesnik M., Reyes J., Jaffe R., Alashari M. The association of Epstein-Barr virus with smooth-muscle tumors occurring after organ transplantation. *N Engl J Med* 1995; 332 (1): 19–25. DOI: 10.1056/NEJM199501053320104
 18. Mierau G.W., Greffe B.S., Weeks D.A. Primary leiomyosarcoma of brain in an adolescent with common variable immunodeficiency syndrome. *Ultrastructural pathology*. 1997; 21(3): 301–305. DOI: 10.3109/01913129709021926
 19. Jensen H.B., Montalvo E.A., McClain K.L., Ench Y., Heard P., Christy B.A., et al. Characterization of natural Epstein-Barr virus infection and replication in smooth muscle cells from a leiomyosarcoma. *J Med Virol* 1999; 57 (1): 36–46.
 20. Dekate J., Chetty R. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2016; 140 (7): 718–22. DOI: 10.5858/arpa.2015-0120-RS
 21. Tetzlaff M.T., Nosek C., Kovarik C.L. Epstein-Barr virus-associated leiomyosarcoma with cutaneous involvement in an African child with human immunodeficiency virus: a case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2011; 38 (9): 731–9. DOI: 10.1111/j.1600-0560.2011.01721.x
 22. Ambrosio M.R., Leoncini L. Epidemiology of Epstein-Barr Virus and Mechanisms of Carcinogenesis. In: Droz J.P., Carme B., Couppié P., Nacher M., Thiéblemont C. (eds.). *Tropical Hemato-Oncology*. Springer, Cham; 2015. P. 127–141. DOI: 10.1007/978-3-319-18257-5_15
 23. Ok C.Y., Li L., Young K.H. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimental Molecular Med* 2015; 47 (1): 132. DOI: 10.1038/emm.2014.82
 24. Jonigk D., Laenger F., Maegel L., Izykowski N., Rische J., Tiede C., et al. Molecular and clinicopathological analysis of Epstein-Barr virus-associated posttransplant smooth muscle tumors. *Am J Transplant* 2012; 12 (7): 1908–17. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04011.x
 25. Ong K.W., Teo M., Lee V., Ong D., Lee A., Tan C.S., et al. Expression of EBV latent antigens, mammalian target of rapamycin, and tumor suppression genes in EBV-positive smooth muscle tumors: clinical and therapeutic implications. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (17): 5350–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2979
 26. Shannon-Lowe C., Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Front Oncol* 2019; 9: 713. DOI: 10.3389/fonc.2019.00713
 27. Latour S., Fischer A. Signaling pathways involved in the T-cell-mediated immunity against Epstein-Barr virus: lessons from genetic diseases. *Immunol Rev* 2019; 291 (1): 174–89. DOI: 10.1111/imr.12791
 28. Virgin H.W., Wherry E.J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell* 2009; 138 (1): 30–50. DOI: 10.1016/j.cell.2009.06.036
 29. Chober T., Magg T., Laschinger M., Rohlf M., Linhares N.D., Puchalka J., et al. A human immunodeficiency syndrome caused by mutations in CAR-MIL2. *Nat Commun* 2017; 8: 14209. DOI: 10.1038/ncomms14209
 30. Yonkof J.R., Gupta A., Rueda C.M., Mangray S., Prince B.T., Rangarajan H.G., et al. A Novel Pathogenic Variant in CAR-MIL2 (RLTPR) Causing CAR-MIL2 Deficiency and EBV-Associated Smooth Muscle Tumors. *Front Immunol* 2020; 11: 884. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00884
 31. Edwards M., Zwolak A., Schafer D.A., Sept D., Dominguez R., Cooper J.A. Capping protein regulators fine-tune actin assembly dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 677–89. DOI: 10.1038/nrm3869
 32. Liang Y., Cucchetti M., Roncagalli R., Yokosuka T., Malzac A., Bertoso E. et al. The lymphoid lineage-specific actin-uncapping protein RLTPR is essential for costimulation via CD28 and the development of regulatory T cells. *Nat Immunol* 2013; 14 (8): 858–866. DOI: 10.1038/ni.2634
 33. Magg T., Shcherbina A., Arslan D., Desai M.M., Wall S., Mitsialis V., et al. CAR-MIL2 deficiency presenting as very early onset inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2019; 25 (11): 1788–95. DOI: 10.1093/ibd/izz103
 34. Cohen J.I. GATA2 Deficiency and Epstein-Barr Virus Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 1869. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01869
 35. Hsu A.P., McReynolds L.J., Holland S.M. GATA2 deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015; 15 (1): 104–9. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000126.
 36. Vinh D.C., Patel S.Y., Uzel G., Anderson V.L., Freeman A.F., Olivier K.N., et al. Autosomal dominant and sporadic monocytopenia with susceptibility to mycobacteria, fungi, papillomaviruses, and myelodysplasia. *Blood* 2010; 115: 1519–29. DOI: 10.1182/blood-2009-03-208629
 37. Parta M., Cuellar-Rodriguez J., Freeman A.F., Gea-Banacloche J., Holland S.M., Hickstein D.D. Resolution of multifocal Epstein-Barr virus-related smooth muscle tumor in a patient with GATA2 deficiency following hematopoietic stem cell transplantation. *J Clin Immunol* 2017; 37 (1): 61–6. DOI: 10.1007/s10875-016-0360-8
 38. Cirillo E., Giardino G., Gallo V., D'Assante R., Grasso F., Romano R., et al. Severe combined immunodeficiency—an update. *Ann N Y Acad Sci* 2015; 1356: 90–106. DOI: 10.1111/nyas.12849
 39. Monforte-Muñoz H., Kapoor N., Saavedra J.A. Epstein-Barr virus-associated leiomyomatosis and posttransplant lymphoproliferative disorder in a child with severe combined immunodeficiency: case report and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6 (5): 449–57. DOI: 10.1007/s10024-003-8096-x
 40. Atluri S., Neville K., Davis M., Robertson K.A., Marshalleck F.E., O'Malley D.P., et al. Epstein-Barr-associated leiomyomatosis and T-cell chimerism after haploidentical bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency disease. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29 (3): 166–72. DOI: 10.1097/MPH.0b013e31803b95b3
 41. Petrilli G., Lorenzi L., Paracchini R., Ubiali A., Schumacher R.F., Cabassa P., et al. Epstein-Barr virus-associated adrenal smooth muscle tumors and disseminated diffuse large B-cell lymphoma in a child with common variable immunodeficiency: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2014; 22 (8): 712–21. DOI: 10.1177/1066896911399901
 42. Tangye S.G. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet* 2020; 139 (6–7): 885–901. DOI: 10.1007/s00439-020-02145-3
 43. Jossen J., Chu J., Hotchkiss H., Wistinghausen B., Iyer K., Magid M., et al. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors in children following solid organ transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 2015; 19 (2): 235–43. DOI: 10.1111/petr.12426
 44. Castagnoli R., Delmonte O.M., Calzoni E., Notarangelo L.D. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr* 2019; 7: 295. DOI: 10.3389/fped.2019.00295
 45. Jonigk D., Izykowski N., Maegel L., Schormann E., Ludewig B., Kreipe H., et al. Tumour angiogenesis in Epstein-Barr virus-associated post-transplant smooth muscle tumours. *Clinical Sarcoma Research*. 2014; 4 (1): 1. DOI: 10.1186/2045-3329-4-1
 46. Tan C.S., Loh H.L., Foo M.W., Choong L.H., Wong K.S., Kee T.Y. Epstein-Barr virus-associated smooth muscle tumors after kidney transplantation: treatment and outcomes in a single center. *Clin Transplant* 2013; 27 (4): 462–8. DOI:10.1111/ctr.12139
 47. Penney S.W., Bishop B.N., Howell D.L. Treatment response with sirolimus for a pediatric patient with an EBV-associated smooth-muscle tumor after bone marrow transplantation. *Pediatr Blood Canc* 2019; 66 (5): 27585. DOI: 10.1002/pbc.27585
 48. Kanakry J.A., Ambinder R.F. EBV-related lymphomas: new approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol* 2013; 14 (2): 224–236. DOI: 10.1007/s11864-013-0231-y
 49. Струмила Н.А., Краснов А.С., Терещенко Г.В. Билатеральная лейомиома надпочечников: редкий случай и дифференциальная диагностика с точки зрения рентгенолога. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (4): 93–96. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-4-93-96

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2020
Принята к печати 15.09.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

Симптомы иммунной дисрегуляции как редкие проявления X-сцепленного лимфопролиферативного синдрома 1-го типа

А.А. Роппельт, М.С. Фадеева, Д.Е. Першин, А.М. Киева, Е.В. Райкина, Е.И. Гутовская, С.А. Радыгина, Д.С. Абрамов, А.Ю. Щербина

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

Контактная информация:
Роппельт Анна Артуровна,
врач отделения иммунологии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа (ХЛП1) – это первичный иммунодефицит, наиболее яркими проявлениями которого являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, как правило, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр, лимфома и дисгаммаглобулинемия. Иммунные проявления, такие как васкулит, угнетение гемопоэза и др., встречаются крайне редко. Осведомленность и настороженность специалистов в отношении редких осложнений ХЛП1 способствуют правильной диагностике и своевременному проведению куративной терапии – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Мы приводим два клинических случая ХЛП1 с проявлениями иммунной дисрегуляции, в одном из которых пациенту была проведена успешная ТГСК. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, X-сцепленный лимфопролиферативный синдром, ген SH2D1A, васкулит, цитопения, угнетение гемопоэза, воспалительное заболевание кишечника

Роппельт А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

Immune dysregulation symptoms as a rare manifestation of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1

A.A. Roppelt, M.S. Fadeeva, D.E. Pershin, A.M. Kiev, E.M. Raykina, E.I. Gutovskaya, S.A. Radygina, D.S. Abramov, A.Yu. Shcherbina

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

X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) is a primary immunodeficiency, the most dramatic manifestations of which are hemophagocytic lymphohistiocytosis (usually associated with Epstein-Barr virus), lymphoma and dysgamma globulinemia. Immune symptoms like vasculitis, aplastic anemia and others are extremely rare. Specialists awareness and suspicion regarding such complications of XLP1 facilitate correct diagnosis and early curative treatment - hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Here we present two clinical cases of XLP1 with immune dysregulation symptoms where one patient underwent successful HSCT. In each case, the parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: primary immunodeficiency, X-linked lymphoproliferative syndrome, SH2D1A gene, vasculitis, cytopenia, aplastic anemia, inflammatory bowel disease

Roppelt A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 178–184. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-178-184

© 2020 by «D. Rogachev NMCRPHOI»

Received 01.09.2020
Accepted 15.09.2020

Correspondence:
Anna A. Roppelt,
doctor in the Department of Immunology,
Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry of
Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: roppelt_anna@mail.ru

Х-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го типа (ХЛП1) – это первичный иммунодефицит (ПИД), в основе которого лежит мутация в расположенном на X-хромосоме гене SH2D1A [1]. Наиболее яркими проявлениями ХЛП1 являются гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ), как правило, ассоциированный с вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ), лимфома и дисгаммаглобулинемия [2, 3]. Данные осложнения встречаются с частотой 45,1%, 24,2% и 50,5% соответственно [4] (таблица 1). К редким осложнениям ХЛП1, встречающимся в 15,4% случаев, относятся лимфоматозный гранулематоз и такие проявления иммунной

дисрегуляции, как васкулит, угнетение гемопоэза и др. Манифестация заболевания с данных симптомов значительно затрудняет диагностику, а следовательно, и своевременное оказание куративной опции лечения ХЛП1 – трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

Угнетение гемопоэза – от парциальной красноклеточной аплазии до панцитопении – было впервые описано Т.А. Seemayer и соавт. (1995) у 8 пациентов в когорте из 272 человек с фенотипом ВЭБ-ассоциированной лимфопролиферации [2]. Однако следует отметить, что ни у одного пациента не проводилось молекулярно-генетическое исследование, поэтому

Таблица 1

Клинические проявления ХЛП1 (адаптировано из С. Booth и соавт., 2011)

Table 1

Clinical symptoms of X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP1) (adapted from C. Booth et al., 2011)

Симптомы ХЛП1 XLP1 symptoms	Частота встречаемости Frequency
ГЛГ HLH	35,2%
ФМН → ГЛГ FIM → HLH	9,9%
Лимфомы Lymphomas	24,2%
Дисгаммаглобулинемия Dysgammaglobulinemia	50,5%
Другое Other	15,4%

Примечание. ФМН → ГЛГ – фульминантный мононуклеоз, осложненный ГЛГ.

Note. FIM → HLH – fulminant infectious mononucleosis followed by hemophagocytic lymphohistiocytosis

достоверно говорить о наличии у них ХЛП1 нельзя. Позже С. Booth и соавт. (2011) описали угнетение гемопоэза у 3 из 91, а Y. Jin и соавт. (2016) – у 1 из 5 пациентов с мутацией в гене *SH2D1A* [4, 5]. Патогенез аплазии, не ассоциированной с ГЛГ, при ХЛП1 неясен. Описаны случаи обнаружения ВЭБ в костном мозге пациентов с апластической анемией, не ассоциированной с ХЛП1 [6]. Интересно, что при исследовании 96 японских детей (54 мальчика и 42 девочки) с апластической анемией ни у одного из них не было найдено мутации в гене *SH2D1A* [7]. Таким образом, можно предположить наличие дополнительных факторов развития костномозговой недостаточности у пациентов с ХЛП1, не связанных непосредственно с мутацией в гене *SH2D1A*.

Как и угнетение гемопоэза, лимфоматозный гранулематоз и васкулиты у пациентов с ХЛП описаны впервые в регистре Purtilo [2] – у 5 и 2 человек соответственно. На сегодняшний день в мировой литературе появляется все больше сообщений о пациентах с генетически подтвержденным ХЛП1 и васкулитом, тогда как больные с мутацией в гене *SH2D1A* и лимфоматозным гранулематозом не описаны [8–10]. Данное обстоятельство вновь отсылает нас к проблеме расширенных критериев выборки пациентов в регистре Purtilo и отсутствию у них молекулярно-генетической диагностики. Наиболее часто в сообщениях представлены пациенты с васкулитом, поражающим центральную нервную систему (ЦНС) и легкие, вероятно, в силу яркой клинической картины, однако детальное обследование, а также результаты исследования аутопсийного материала свидетельствуют о возможности поражения сосудов различных органов – почки, печень, глаза, яички, сердце [11]. В первых сообщениях демонстрировались пациенты, в пораженных сосудах которых детектировался ВЭБ [12]. Предполагалось, что повреждение сосудов вызвано аномальной активацией цитотоксических

клеток ВЭБ-инфицированными В-клетками [12]. Другая версия основана на том, что дефект белка SAP, кодируемого геном *SH2D1A*, ведет к нарушению иммунного ответа, способствуя прогрессии ВЭБ-инфекции с инфицированием сосудистых структур, которые далее становились мишенью для цитотоксических Т-клеток [13]. В последующем неоднократно говорилось о пациентах, у которых не было ВЭБ-инфекции не только на момент манифестации васкулита, но и в анамнезе [13, 14]. Гистологическое исследование прижизненного и аутопсийного материала свидетельствовало об отсутствии вируса ВЭБ в структуре сосудов. Гистологическая картина представляет собой, как правило, CD8-инфильтрацию сосудов мелкого и крупного диаметра с некрозом стенки [12, 13]. К. Talaat и соавт. (2009) описали 2 пациентов с васкулитом ЦНС и ЦНС и легких, у которых помимо инфильтрации сосудов CD8-лимфоцитами исследование перестройки γ-цепи Т-клеточного рецептора (T-cell receptor, TCR) вовлеченных тканей выявило клональную Т-клеточную популяцию без морфологических признаков лимфомы [14]. Интересно, что в крови пациентов была также обнаружена популяция TCRα/β⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺, CD7⁺, CD5^{low}, CD2^{low}, CD3^{low/neg}. Таким образом, более вероятно, что в отсутствие SAP патологическая функция Т-клеток ведет к развитию системного васкулита вне зависимости от ВЭБ. Стоит отметить, что, несмотря на то, что, по данным литературы, возраст развития васкулита варьировал от 5 до 49 лет, у большей части пациентов осложнение манифестировало после 16 лет [10].

К редким проявлениям ХЛП1 относится также поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). А. Filirovich и соавт. диагностировали гастроэнтероколит и лимфому Беркитта у пациента с мутацией p.R55X в гене *SH2D1A* [15], С. Booth и соавт. описали 3 пациентов с крупной делецией гена, ассоциированной с желудочно-кишечными проявлениями [4]. А. Rougemont и соавт. дали подробную характеристику 2 таким пациентам (однояйцевым близнецам) с крупной делецией в области Xq25, захватывающей гены *ODZ1*, *WDR40C*, *WDR40B* (их связь с симптоматикой не доказана) и *SH2D1A* [16]. Пациенты имели схожие проявления (гипоальбуминемия, гипохромная анемия, задержка развития) и сроки манифестации поражения ЖКТ (6–7 лет). У них были диагностированы *Helicobacter pylori*-отрицательный, ВЭБ-отрицательный хронический активный атрофический пангастрит с лимфоплазмочитарной инфильтрацией слизистой с примесью эозинофилов с формированием поверхностных язв, фовеолярной гиперплазией, дилатацией желез и признаками кишечной метаплазии. Лимфоцитарная инфильтрация была представлена преимущественно CD3-лимфоцитами (CD8>CD4) [16].

Имеются единичные сообщения об артрите и поражении кожи у пациентов с дефицитом SAP. Так, E. Mejstříková и соавт. наблюдали пациента с поражением кожи по типу склеродермии, у которого была выявлена крупная делеция, затрагивающая ген *SH2D1A* [17]. Помимо него делеция включала ген *ODZ1*, о котором упоминалось и ранее [16]. Однако, как и ранее, связь между симптоматикой и вовлеченностью гена *ODZ1* не была установлена, тем самым приписывая проявления дефициту SAP. Один из немногих случаев ХЛП1 и артрита был отражен в статье P. Gray и соавт. [18]. Кроме полиартрита с вовлечением суставов верхних и нижних конечностей у данного пациента отмечалось течение васкулита, хронического активного пангастрита с CD8-лимфоцитарной инфильтрацией слизистой и апластической анемии [18].

И хотя точный механизм редких осложнений ХЛП1 неизвестен, неоднократное подтверждение отсутствия ВЗБ-инфекции на момент их манифестации говорит о вкладе иммунной дисрегуляции, нежели о ВЗБ-индуцированном механизме их развития.

Далее представлены клинические случаи 2 пациентов с ХЛП1 и аутоиммунными/аутовоспалительными осложнениями. Родители дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик И., 2008 г. р., с рождения имел неустойчивый характер стула. В 2,5 года ему был выставлен диагноз «воспалительное заболевание кишечника (ВЗК): болезнь Крона, эрозивно-язвенное поражение верхних отделов ЖКТ». Пациенту проводилась терапия глюкокортикостероидами (ГКС), препаратами 5-аминосалициловой кислоты, ингибитором фактора некроза опухоли-альфа инфликсимабом (Ремикейд) с последующей заменой на адалимумаб (Хумира). Однако по мере снижения дозы ГКС симптоматика возвращалась, появились язвы ротовой полости. Эндоскопической ремиссии также достигнуто не было. По данным гастроскопии, выполненной в 8,25 года, были выявлены дистальный эзофагит, распространенный гастрит с единичными эрозиями, дуоденит, еюнит. По данным колоноскопии – афтозно-язвенный проктит, распространенный колит с геморрагическим компонентом. Гистологическая картина соответствовала хроническому пангастриту, хроническому неактивному еюниту с атрофией ворсин и трансмукозальной лимфоцитарной инфильтрацией тощей кишки.

К 5 годам у пациента выявлена тромбоцитопения до 20 тыс/мкл, к которой вскоре присоединилась

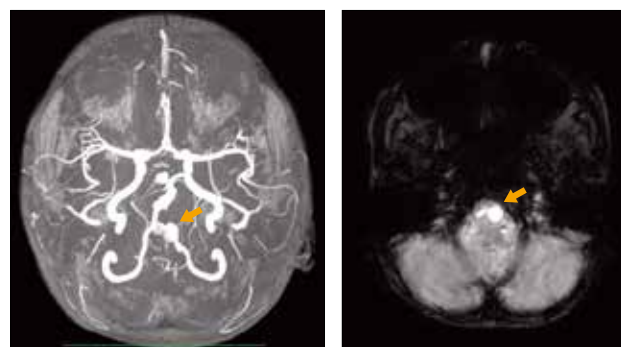
нейтропения менее 1 тыс/мкл. На фоне пульс-терапии ГКС, так же как и на терапии ГКС в дозе 1 мг/кг, отмечалась нормализация лабораторных показателей. Попытки отмены или снижения дозы ГКС сопровождались рецидивами цитопении без стойкого ответа на стимуляцию гранулоцитопоза препаратом гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ).

В возрасте 6,6 года впервые были замечены эпизоды дезориентации в пространстве, снижения памяти. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга были выявлены признаки демиелинизирующего процесса в головном мозге. Изменения были расценены как побочное действие Хумиры, в связи с чем препарат был отменен. В дальнейшем симптомы не повторялись. Пациент продолжал получать терапию сопутствующих осложнений (ВЗК и цитопения) – ГКС с постепенным снижением дозы. МРТ-картина через 4 мес оставалась без динамики. В 8,25 года по результатам МРТ головного мозга были выявлены и далее подтверждены методом магнитно-резонансной ангиографии 2 аневризмы левой позвоночной артерии и 2 аневризмы правой задней соединительной ветви Виллизиева круга. Изменения со стороны вещества головного мозга отсутствовали (рисунок 1).

В 2016 г. для проведения контрольного обследования пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. При поступлении обращали на себя внимание признаки белково-энергетической недостаточности, астения, учащенный жидкий стул общим объемом около 1 л/сут. Показатели гемограммы оставались в пределах нормальных значений на фоне терапии ГКС 1 мг/кг. В иммунограмме отмечалось снижение В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^-$), переключенных В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^-IgM^-$), иммуноглобулинов G (IgG) и A (IgA), повышение иммуноглобулина M (IgM) (таблица 2), что указывало на наличие дефекта переключения синтеза иммуногло-

Рисунок 1
МРТ-картина аневризмы сосудов головного мозга пациента И.

Figure 1
Magnetic resonance imaging scans of the aneurysm of brain vessels of patient I.



булинов разных классов В-клетками. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) было визуализировано диффузное уплотнение легочного интерстиция, что было расценено как интерстициальная лимфоцитарная болезнь легких (ИЛБЛ) (рисунок 2А).

Принимая во внимание признаки иммунной дисрегуляции (ВЗК, ИЛБЛ), в качестве патогенетической иммуносупрессивной терапии инициировано лечение абатацептом (Оренсия), также назначены топический ГКС будесонид и антагонист фактора некроза опухоли-альфа голимумаб (Симпони) с постепенным снижением дозы системного ГКС. Учитывая снижение IgG, инициирована заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ). На фоне терапии была достигнута выраженная положительная динамика: частота стула сократилась до 3 раз в сутки, достигнута прибавка в весе 3,5 кг.

Далее пациент находился под наблюдением по месту жительства, однако в возрасте 8,6 года пациент внезапно погиб от разрыва аневризмы и кровоизлияния в головной мозг. Ретроспективно, сопоставляя клинко-инструментальные данные и основной диагноз, поражение головного мозга, наиболее вероятно, представляло собой васкулит с поражением ЦНС, характерный для ХЛП1.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Пациент Г., 2001 г. р., родной брат пациента И. С рождения у ребенка наблюдались неустойчивый стул, задержка физического развития, анемия (гемоглобин

85–105 г/л), расцениваемая как железодефицитная. С 1 месяца жизни отмечались проявления атопического дерматита. С 10 месяцев началось выпадение волос с прогрессией до тотальной алопеции к 4 годам. С 2 лет беспокоили рецидивирующие обструктивные бронхиты, ребенок находился под наблюдением врача-аллерголога с диагнозом: бронхиальная астма, средне-тяжелое персистирующее течение.

В возрасте 9,9 года пациенту была исключена целиакия, в том числе с учетом отрицательных антител IgA к глиадину. При исследовании иммунограммы обращало на себя внимание повышение IgG до 30 г/л, IgM до 3,5 г/л и снижение IgA до 0,4 г/л.

С возраста 10,9 года у пациента была выявлена нейтропения до 0,05 тыс/мкл, тромбоцитопения до

Рисунок 2

МСКТ-картина изменений в легких: А – пациент И.: диффузные мелкие очаги в легких размером до 3 мм; Б – пациент Г.: диффузное уплотнение легочного интерстиция

Figure 2

Multispiral computed tomography scans of patients' lung: А – patient I.: diffuse small foci in lung with a size of 3 mm; Б – patient G.: diffuse thickening of lung interstitium

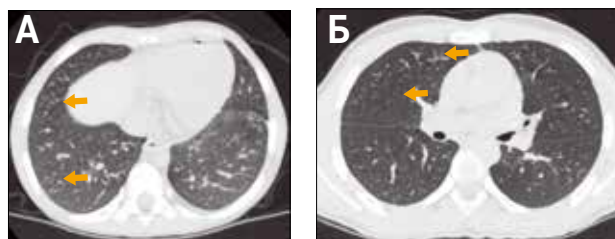


Таблица 2

Иммунологические показатели

Table 2

Immune assay

Показатель Indicator	Пациент И. (8,25 года) Patient I. (8.25 y.o.)	Пациент Г. Patient G.	
		9,9 года 9.9 y.o.	16,75 года 16.75 y.o.
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD4 ⁺ , × 10 ⁹ /l	1,2 (0,7–1,1)	н/и n/i	1,62 (0,7–1,1)
CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , % от CD4 CD4 ⁺ CD45RA ⁺ , % of CD4	60,4 (32–68)	н/и n/i	51,7 (31–57)
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD8 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,67 (0,6–0,9)	н/и n/i	0,69 (0,6–0,9)
CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD19 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,28 (0,3–0,5)	н/и n/i	0,13 (0,3–0,5)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ , % от CD19 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ , % of CD19 ⁺	7,4 (18,6–46,7)	н/и n/i	17,4 (17,5–46,5)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺ , % от CD19 ⁺ CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ IgM ⁺ , % of CD19 ⁺	1,4 (5–22)	н/и n/i	8,1 (4–16)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /л CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , × 10 ⁹ /l	0,11 (0,13–0,56)	н/и n/i	0,1 (0,13–0,56)
IgG, г/л IgG, g/l	4,9 (6,8–15,4)	30 (8,4–16,6)	4,2 (8,7–11,7)
IgM, г/л IgM, g/l	6,2 (0,8–1,6)	3,5 (0,6–2)	2,1 (0,8–1,9)
IgA, г/л IgA, g/l	0,72 (0,3–1,5)	0,4 (0,9–2,9)	< 0,2 (0,9–1,9)

Примечание. н/и – не исследовали.

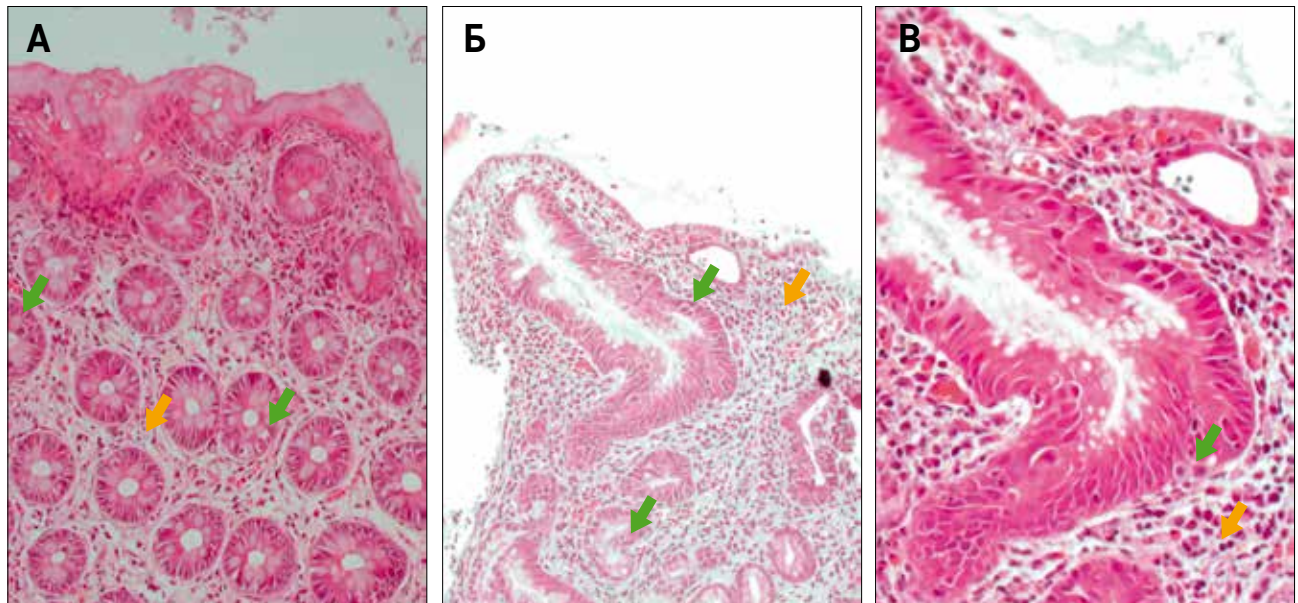
Note. n/i – not investigated.

Рисунок 3

Микроскопические изменения слизистой оболочки толстой кишки, биопсия: умеренный фиброз и полнокровие собственной пластинки, слабовыраженная лимфоплазматическая инфильтрация (желтая стрелка), деформация крипт, множественные апоптотические фигуры среди колоноцитов (зеленая стрелка) (А – окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$). Микроскопическая картина изменений слизистой оболочки антрального отдела желудка, биопсия: активный эрозивный гастрит, выраженная лимфоплазматическая инфильтрация собственной пластинки (желтая стрелка), множественные апоптотические фигуры среди клеток эпителия (зеленая стрелка) (окраска гематоксилином и эозином: Б – $\times 200$; В – $\times 400$)

Figure 3

Microscopy of colon mucosa, biopsy: mild fibrosis and plethora of lamina propria, mild lymphoplasmacytic infiltration (yellow arrow), crypt deformation, multiple apoptotic bodies among colonocytes (green arrow) (A – H&E, $\times 200$). Microscopy of antrum mucosa, biopsy: active erosive gastritis, significant lymphoplasmacytic infiltration of lamina propria (yellow arrow), multiple apoptotic bodies among epithelial cells (green arrow) (B – H&E, $\times 200$; B – H&E, $\times 400$)

**Таблица 3**

Сравнительная характеристика симптомов у пациентов И. и Г.

Table 3

Comparative characteristics of symptoms in patients I. and G.

Симптом Symptom	Пациент И. 2008 г. р. Patient I. 2008 year of birth	Пациент Г. 2001 г. р. Patient G. 2001 year of birth
ВЗК Inflammatory bowel disease	+ (0)	+ (0)
Анемия Anemia	–	+ (0)
Тромбоцитопения Thrombocytopenia	+ (5)	+ (10,9)
Нейтропения Neutropenia	+ (5)	+ (10,9)
Аплазия кроветворения Aplasia of hemopoiesis	–	+ (12,5)
Арритрит Arthritis	–	+ (11,5)
Специфическое поражение легких Specific lung disorder	+ (8,25)	+ (16,75)
Васкулит Vasculitis	+ (6,6)	–
Атопический дерматит Atopic dermatitis	–	+ (0,1)
Алопеция Alopecia	–	+ (0,8)
Бронхиальная астма Asthma	–	+ (2)

Примечание. В скобках указан возраст появления симптома в годах.
Note. In brackets is the age presented in years.

106 тыс/мкл, анемия – гемоглобин 96 г/л. Проводилась пульс-терапия ГКС, стимуляция Г-КСФ, терапия высокодозным ВВИГ, что позволило достигнуть нормализации показателей гемограммы. Тем

не менее по мере отмены ГКС цитопения нарастала, несмотря на попытки подбора режима введения Г-КСФ, эскалации иммуносупрессивной терапии микофенолата мофетилем. Отмечалась прогрессия

цитопении до аплазии кроветворения по всем росткам, картины гипопластического костного мозга. Пациенту проводилась иммуносупрессивная терапия высокими дозами ГКС, циклоспорином, циклофосфаном с последующим длительным приемом низких доз преднизолона (полная отмена в 15,5 года). В течение 2 лет гемопоэз был восстановлен.

В 11,5 года наблюдался эпизод артрита в виде отечности, болезненности и ограничения движения в коленных и локтевых суставах. Разрешение артрита состоялось на фоне нестероидных противовоспалительных средств.

В 16,75 года пациент поступил на контрольное обследование в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Отмечался неустойчивый характер стула. Показатели гемограммы: гемоглобин 143 г/л, тромбоциты 170 тыс/мкл, нейтрофилы 1,9 тыс/мкл. В иммунограмме отмечались повышение CD4-лимфоцитов, снижение В-клеток, IgG и IgA при небольшом повышении IgM (таблица 2). По результатам гастроскопии и колоноскопии были выявлены *Helicobacter pylori*-ассоциированный эрозивный антральный гастрит, хронический активный илеит, диффузный колит (рисунок 3А). По данным МСКТ – диффузное уплотнение легочного интерстиция, а также участок консолидации в средней доле правого легкого грибковой этиологии (в бронхиальных смывах обнаружен положительный галактоманнан). На основании клинико-лабораторных признаков наличия у пациента иммунной дисрегуляции в качестве патогенетической терапии было инициировано лечение Орексией и Хумирой, а также, учитывая гипогаммаглобулинемию, начата регулярная заместительная терапия ВВИГ. Разрешение инфекционных осложнений было достигнуто на фоне противогрибковой терапии вориконазолом и эрадикационной терапии *Helicobacter pylori*.

При проведении молекулярно-генетического исследования клинического экзема методом секвенирования нового поколения у мальчика была обнаружена патогенная мутация в гене *SH2D1A*: с.160Т>А, р.Tyr54Asn. Дополнительный анализ экспрессии белка SAP в Т- и НК-клетках показал резкое снижение его количества. Та же мутация была посмертно подтверждена у пациента И. Таким образом, обоим мальчикам был установлен диагноз: ПИД: ХЛП1.

При обследовании пациента Г. в 17 лет по данным МСКТ сохранялось диффузное уплотнение легочного интерстиция (рисунок 2Б). Дифференциальный диагноз проводился между ИЛБЛ и васкулитом с поражением легких, характерным для пациентов с ХЛП1, однако ввиду отсутствия признаков дыхательной недостаточности, прогрессии по МСКТ биопсия легких не проводилась. Также у пациента сохранялся неустойчивый стул с отрицательной

эндоскопической динамикой в виде формирования в антральном отделе желудка слизистой вида «булыжной мостовой». Патоморфологическая характеристика биоптатов соответствовала хроническому активному эрозивному гастриту с перигландулярной лимфоплазмочитарной инфильтрацией с примесью эозинофилов, с множеством апоптотических фигур среди клеток эпителия (рисунок 3Б, В). После усиления иммуносупрессивной терапии будесонидом в течение 3 мес кишечный синдром был купирован и достигнуто умеренное эндоскопическое улучшение за счет нивелирования картины «булыжной мостовой» в антральном отделе желудка.

В 17,4 года пациенту выполнен радикальный метод лечения основного заболевания – аллогенная ТГСК с TCR α/β -деплецией от неродственного 10/10-совместимого донора. На момент публикации – спустя 3 года после ТГСК – функция трансплантата удовлетворительная, химеризм полностью донорский, достигнута иммунореконституция и пациенту проведен курс вакцинации. После ТГСК была достигнута ремиссия основного заболевания и его осложнений в отсутствие специфической терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие симптомов дисрегуляции в сочетании с цитопенией у пациентов мужского пола должно настораживать в отношении диагноза ХЛП даже в отсутствие классических симптомов ВЭБ-ассоциированного ГЛГ и лимфопрлиферации.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Roppelt A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>

Fadeeva M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6553-2505>

Pershin D.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Kieva A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2467-2840>

Raykina E.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Gutovskaya E.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3800-8927>

Radygina S.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7696-1153>

Abramov D.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

Shcherbina A.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>

МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Ю.А. Родина, канд. мед. наук, заместитель заведующего отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Такие характерные для ХЛП1 осложнения, как ГЛГ и лимфома, широко освещены в литературе.

Аутоиммунные/аутовоспалительные состояния являются крайне редкими проявлениями ХЛП1, поэтому описание новых случаев особенно актуально и ценно. В данной работе детально показаны примеры 2 пациентов с ХЛП1 с нетипичной для заболевания клинической картиной, представленной васкулитом, ВЗК, цитопенией и специфическим поражением легких.

Известно, что для пациентов с ХЛП1 отсутствует корреляция между генотипом и фенотипом. Предполагается влияние факторов окружающей среды или других генетических особенностей, так как развитие иммунных/аутовоспалительных осложнений, как правило, происходит в более старшем возрасте. Однако данные примеры указывают на возможную манифестацию с рождения, что исключает вероятность воздействия внешних факторов. При этом схожая симптоматика и сроки манифестации ПИД в представленных здесь случаях действительно могут свидетельствовать о наличии дополнительного

влияния (например, эпигенетического) на ход заболевания.

Манифестация с иммунных/аутовоспалительных симптомов ставит ХЛП1 в один ряд с большой группой других ПИД с иммунной дисрегуляцией, что затрудняет клиническую дифференциальную диагностику заболевания и подчеркивает высокую актуальность использования комплексной молекулярно-генетической диагностики – секвенирования нового поколения с применением таргетных иммунологических панелей или полного экзомного секвенирования. В свою очередь, своевременная постановка диагноза и раннее проведение ТГСК играют ключевую роль в прогнозе жизни для данных пациентов, так как позволяют предотвратить развитие жизнеугрожающих осложнений, в первую очередь ГЛГ и васкулита. Как показано в данной публикации, проведение ТГСК у пациента с ХЛП1 является куративным в отношении проявлений иммунной дисрегуляции.

Литература

- Coffey A.J., Brooksbank R.A., Brandau O., Ohashi T., Howell G.R., Bye J.M., et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998; 20 (2): 129–35. DOI: 10.1038/2424
- Seemayer T.A., Gross T.G., Egeler R.M., Pirruccello S.J., Davis J.R., Kelly C.M., et al. X-linked lymphoproliferative disease: twenty-five years after the discovery. *Pediatr Res* 1995; 38 (4): 471–8. DOI: 10.1203/00006450-199510000-00001
- Роппельт А.А., Юхачева Д.В., Маякова Н.В., Смирнова Н.В., Скворцова Ю.В., Варламова Т.В. и др. X-сцепленный лимфопролиферативный синдром 1-го и 2-го типов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунологии в педиатрии 2016; 15 (1): 17–26.
- Booth C., Gilmour K.C., Veys P., Gennery A.R., Slatter M.A., Chapel H., et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management and outcome of the disease. *Blood* 2011; 117 (1): 53–62. DOI: 10.1182/blood-2010-06-284935
- Jin Y., Zhou W., Tiana Z., Chen T. Variable clinical phenotypes of X-linked lymphoproliferative syndrome in China: Report of five cases with three novel mutations and review of the literature. *Hum Immunol* 2016; 77 (8): 658–66. DOI: 10.1016/j.humimm.2016.06.005
- Baranski B., Armstrong G., Truman J.T., Quinnan G.V. Jr, Straus S.E., Young N.S. Epstein-Barr virus in the bone marrow of patients with aplastic anemia. *Ann Intern Med* 1989; 109 (9): 695–704. DOI: 10.7326/0003-4819-109-9-695
- Wang Y., Yagasaki H., Hama A., Nishio N., Takahashi Y., Kojima S. Mutation of SBDS and SH2D1A is not associated with aplastic anemia in Japanese children. *Haematologica* 2007; 92 (11): 1573. DOI: 10.3324/haematol.11568
- Verhelst H., Van Coster R., Bockaert N., Laureys G., Latour S., Fischer A., Haerynck F. Limbic encephalitis as presentation of a SAP deficiency. *Neurology* 2007; 69 (2): 218–9. DOI: 10.1212/01.wnl.0000265597.56202.6c
- Neves J.F., Raga L.T., Chiang S.C., Tesi B., Vieira J.P., Cordeiro A.I., et al. Fatal Central Nervous System Lymphocytic Vasculitis after Treatment for Burkitt Lymphoma in a Patient with a SH2D1A Mutation. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38 (2): e29–31. DOI: 10.1097/INF.0000000000002154
- Blackburn P., Lin W., Miller D.A., Lorenzo-Betancor O., Edwards E.S., Zimmermann M.T., et al. X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Presenting as Adult-Onset Multi-Infarct Dementia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 78 (5): 460–6. DOI: 10.1093/jnen/nlz018
- Zhu J., Zhang Y., Zhen Z., Chen Y., Wang J., Cai R., Sun X. Lymphoma and cerebral vasculitis in association with X-linked lymphoproliferative disease. *Chin J Cancer* 2013; 32 (12): 673–7. DOI: 10.5732/cjc.012.10238
- Dutz J., Benoit L., Wang X., Demetrick D.J., Junker A., de Sa D., Tan R. Lymphocytic vasculitis in X-linked lymphoproliferative disease. *Blood* 2001; 97 (1): 95–100. DOI: 10.1182/blood.v97.1.95
- Kanegane H., Ito Y., Ohshima K., Shichijo T., Tomimasu K., Nomura K., et al. X-Linked Lymphoproliferative Syndrome Presenting With Systemic Lymphocytic Vasculitis. *Am J Hematol* 2005; 78: 130–3. DOI: 10.1002/ajh.20261
- Talaat K., Rothman J., Cohen J., Santi M., Rorke-Adams L., Choi J., et al. Lymphocytic Vasculitis Involving the Central Nervous System Occurs in Patients with X-linked Lymphoproliferative Disease in the Absence of Epstein-Barr Virus Infection. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (6): 1120–3. DOI: 10.1002/pbc.22185
- Filipovich A., Kejian Zhang K., Snow A., Marsh R.A. X-linked lymphoproliferative syndromes: brothers or distant cousins? *Blood* 2010; 116 (18): 3398–408. DOI: 10.1182/blood-2010-03-275909
- Rougemont A., Fournet J., Martin S., de Saint-Basile G., Latour S., Primeau M., et al. Chronic Active Gastritis in X-linked Lymphoproliferative Disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 323–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318141fca1
- Mejstříková E., Janda A., Hrusák O., Bucková H. Skin Lesions in a Boy With X-linked Lymphoproliferative Disorder: Comparison of 5 SH2D1A Deletion Cases. *Pediatrics* 2012; 129 (2): 523–8. DOI: 10.1542/peds.2011-0870
- Gray P., O'Brien T., Wagle M., Tangye S., Palendira U., Roscioli T., et al. Cerebral Vasculitis in X-linked Lymphoproliferative Disease Cured by Matched Unrelated Cord Blood Transplant. *J Clin Immunol*. 2015; 35 (7): 604–9. DOI: 10.1007/s10875-015-0194-9

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа

А.С. Краснов, Н.С. Грачёв, И.Н. Ворожцов, Г.В. Терещенко

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

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАН) является редкой доброкачественной опухолью, поражающей почти исключительно подростков мужского пола. Обычно симптомы ЮАН выявляются в течение 15–24 мес до обращения за медицинской помощью. ЮАН в основном диагностируется у пациентов в возрасте от 14 до 25 лет. Ангиофиброма состоит из сложной смеси кровеносных сосудов и фиброзной стромы. Эта особенность определяет свойство опухоли массивно кровоточить даже после минимальных хирургических манипуляций. Опухоль обычно растёт кзади и вверх, вовлекая клиновидную пазуху, может распространяться кпереди в полость носа с вовлечением клеток решетчатой кости. При латеральном распространении поражает пространство крыловидно-нёбной ямки, а также может распространяться в подвисочную ямку, в область жевательных мышц и мягких тканей щеки. В этом обзоре мы кратко изложим историю изучения, клиническую картину, этиологию, патогенез, лучевую диагностику заболевания, а также представим актуальные способы лечения и возможные осложнения при лечении ЮАН.

Ключевые слова: ювенильная ангиофиброма, основание черепа, этиология, патогенез, диагностика, лечение

Краснов А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 185–197.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma

A.S. Krasnov, N.S. Grachev, I.N. Vorozhtsov, G.V. Tereschenko

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

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare benign tumor that affects almost exclusively male adolescents. Usually, symptoms of JNA are detected within 15–24 months before seeking medical help. JNA is mainly diagnosed in patients aged 14 to 25 years. Angiofibroma consists of a complex mixture of blood vessels and a fibrous stroma. This feature of their structure determines the property of the tumor to bleed massively even after minimal surgical procedures. The tumor usually grows posteriorly and upward, involving the sphenoid sinus. Under certain circumstances, it can spread anteriorly into the nasal cavity with the involvement of ethmoid cells. With lateral spread, it affects the space of the pterygo-palatine fossa and can also spread into the infratemporal fossa through the expanded pterygo-maxillary fissure, into the region of the chewing muscles and soft tissues of the cheek. In this review, we briefly outline the study history, and current aspects of etiology, pathogenesis, diagnostic and treatment methods of JNA.

Key words: juvenile angiofibroma, skull base, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment

Krasnov A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 185–197.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-185-197

Ювенильная ангиофиброма носоглотки и основания черепа (ЮАН) является редкой доброкачественной опухолью, поражающей почти исключительно подростков мужского пола. Обычно симптомы ЮАН выявляются в течение 15–24 мес до обращения за медицинской помощью [1–4]. Лишь в нескольких исследованиях сообщалось о ЮАН у женщин [4–6]. N.B. Neel и соавт. [7] и J. Conley и соавт. [8] при анализе серии наблюдений, включающих 150 и 38 случаев соответственно, не сообщали о пациентах женского пола. B. Gruber и соавт. [9] обнаружили лишь 28 случаев ЮАН у женщин с 1930 по 1981 г.

ЮАН в основном диагностируется у пациентов от 14 до 25 лет, средний возраст составляет 15 лет [1, 10, 11]. Небольшое число пациентов старше 30 лет свидетельствует о том, что после этого возраста ЮАН практически не встречается [12–14].

Исторически ЮАН, вероятно, была включена в ранние описания носовых полипов, выполненных Гиппократом в IV веке до н. э. [15], и к XVIII веку они уже определялись по индивидуальной характеристике. Твердые волокнистые полипы дифференцировали от мягких слизистых полипов.

Половая избирательность ангиофибромы в те годы оставалась практически незаметной за исключением нескольких отдельных клиницистов, таких как Legouest, который в 1865 г. отметил склонность к этим опухолям у мужчин, или Gosselin, который в 1876 г. наблюдал тенденцию к самопроизвольной регрессии ангиофибром после достижения пациентами половой зрелости. Примерно в то же время (1878 г.) Bensch в Германии опубликовал первый всеобъемлющий отчет по этой опухоли, однако не он, а Chauveau 1906 г. был первым, кто предложил термин «ювенильная ангиофиброма» [16].

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.06.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:

Краснов Алексей Сергеевич, научный сотрудник отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.06.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:

Alexey S. Krasnov, a researcher at the Department of Diagnostic Radiology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alexey.s.krasnov@gmail.com

Попытки хирургического удаления ангиофибром предпринимались еще во времена Римской империи, во II веке римский врач А.К. Цельс в своем сборнике по хирургии описал их удаление с помощью проволочного троса и отрыв опухоли с помощью щипцов. Горячие железные прижигания и инъекции прижигающих средств применялись в более поздние века. Langenbeck в 1834 г. предложил один из первых хирургических доступов к носу и носоглотке [17]. Во 2-й половине XIX века трахеотомии и перевязка обеих наружных сонных артерий были упомянуты в качестве предварительных шагов перед операцией на носоглотке. В 1900 г. N. Senn опубликовал работу, в которой цитировал труды Ollier и Rogue [18], где были представлены описания различных хирургических подходов к носоглотке. Некоторые из них были недавно заново открыты.

В 1948 г. H. Martin и соавт. [19] дали следующее определение ЮАН: «...специфическое сосудистое, не инфильтрирующее, по существу, доброкачественное новообразование, возникающее в носоглотке или задней полости носа у подростков мужского пола».

Международная классификация болезней относит ЮАН в неспецифическую подгруппу D10.6 – доброкачественные образования носоглотки.

Этиология ЮАН обсуждается до сих пор, выдвигается большое количество гипотез:

- 1) ЮАН возникает из надкостницы [20];
- 2) ЮАН представляет собой особый тип гемангиомы [21];
- 3) ЮАН представляет собой ответ соединительной ткани носоглотки надкостницы на эктопический очаг сосудистой ткани [22];
- 4) ЮАН является специфическим типом фиброматоза [23].

На сегодняшний день точной причины, будь то генетическая, гормональная или молекулярная, которая могла бы объяснить возрастное и половое распределение, склонность к быстрому росту и потенциал для спонтанной инволюции, не выявлено.

Для объяснения преобладания заболевания у лиц мужского пола была выдвинута гипотеза, что ЮАН может быть зависимой от тестостерона опухолью, которая возникает из фиброваскулярного очага в носоглотке, находящегося в состоянии покоя до наступления половой зрелости [24]. Эстрогены, действуя антагонистично, ингибируют высвобождение трофических гормонов из гипофиза, вызывая снижение выработки тестостерона и, следовательно, уменьшение размера опухоли [25].

Гормональная теория предполагает, что высокий уровень эстрогена действует как защита по отношению к ЮАН у женщин. M.E. Johns и соавт. наблюдали снижение массы ЮАН при эстрогенной терапии у 6 пациентов [26], в то время как S. Johnsen и соавт.

сообщали, что терапия тестостероном была связана с увеличением опухоли [27].

Феномен спонтанной регрессии опухоли после полного формирования вторичных половых признаков послужил основой для гипотез, в основе которых была недостаточность тестостерона. Однако последующие эксперименты по лечению пациентов с ЮАН не дали результатов. Наблюдались случаи быстрого роста опухоли и рецидивирования на фоне терапии тестостероном [19, 28].

Исследовалась роль блокаторов рецепторов тестостерона – флутамида и ципротерона ацетата в лечении ЮАН. Исследования *in vitro* показали, что блокирующие тестостерон агенты снижают скорость роста фибробластов ЮАН [29].

В последние десятилетия была популярна эстрогенная терапия, о чем свидетельствует серия исследований, посвященных использованию эстрогенов при ЮАН [22, 27, 30]. Однако отсутствие полного регресса опухоли, а также вторичные неблагоприятные сердечно-сосудистые и феминизирующие эффекты терапии эстрогенами способствовали прекращению такого лечения.

В ходе ряда генетических исследований ЮАН были выявлены некоторые закономерности хромосомной экспрессии. Обнаружены более высокие уровни экспрессии хромосом 6, 12 и X и потеря экспрессии хромосом 17 и Y. Примечательно, что нет никаких изменений в экспрессии 3p22.1 (местоположение гена бета-катенин, чье участие в опухолевой трансформации и прогрессии некоторых злокачественных опухолей в настоящее время не вызывает сомнений) [31]. Были идентифицированы сходные паттерны экспрессии и хромосомного дисбаланса как в стромальных, так и в эндотелиальных клетках опухоли, что подразумевает общий механизм регуляции [32].

Высокая васкуляризация ЮАН, подтвержденная иммуногистохимией, связана с ангиогенным фактором роста (АФР), который, в свою очередь, связан с высокой плотностью сосудов в опухоли [33, 34]. Увеличение уровня АФР связано с наличием большого количества рецепторов эстрогена [35]. АФР локализован как на эндотелиальных, так и на стромальных клетках. Пролиферативный индекс и экспрессия АФР не определяют степень ее агрессивности [36].

В ряде исследований установлено наличие возможной связи между синдромом семейного полипоза кишечника и ЮАН. Так, сообщалось, что ЮАН развивается в 25 раз чаще у пациентов с синдромом семейного полипоза кишечника [33, 37, 38].

Ангиофиброма состоит из сложной смеси кровеносных сосудов и фиброзной стромы. Микроскопически в опухоли определяются округлые фибробласты (яйцевидные или веретенообразные)

с большим количеством соединительной ткани. Кровеносные сосуды, из которых по большей части состоит ЮАН, выстланы округлыми эндотелиальными клетками, содержащими мало или вообще не имеющими гладких мышц или эластических волокон [33]. Эта особенность их строения определяет свойство опухоли массивно кровоточить даже после минимальных хирургических манипуляций.

Отдельного упоминания заслуживает работа A. Beham и соавт. [39], которые в ходе анализа иммуногистохимических и электронно-микроскопических данных пришли к выводу о том, что в тканях ангиофибромы встречаются прерывистые сосудистые базальные пластинки, очаговое отсутствие перicyтов и выраженная неравномерность слоев гладких мышц. В толстых гладкомышечных слоях ориентация мышечных клеток часто нарушается, а отдельные клетки различаются как по размеру, так и по форме. Иногда мышечные слои периферически распадаются на отдельные клетки, создавая впечатление независимых от сосудов гладкомышечных клеток в строении. Суммируя полученные данные, авторы утверждают, что ангиофибромой следует считать сосудистой мальформацией.

Задачей любой системы стадирования является помощь в выборе вариантов лечения и прогнозировании его исходов. Стадирование ЮАН исторически основывалось на анатомических факторах.

Первая система классификации ЮАН была введена R.B. Sessions и соавт. в 1981 г. [40], за которой последовала классификация J.R. Chandler [41]. Она включала в себя особенности системы стадирования AJCC для назофарингеального рака, но не учитывала экстраназофарингеальные локализации.

В классификации J.C. Andrews и соавт. [42] учтено вовлечение твердой мозговой оболочки. В классификации D. Radkowski и соавт. [43] сделан упор на инвазию опухоли за пределы крыловидных пластин. Переход хирургического лечения ЮАН от открытого к эндоскопическому способу также привел к изменению системы стадирования. Появилась классификация M. Önerci и соавт. [44], в которой учтены соответствующие изменения. J.F. Carrilo и соавт. [45] добавили размер опухоли в качестве независимого прогностического фактора в эпоху эндоскопической резекции, а C.H. Snyderman и соавт. [46] учитывали распространение опухоли на основание черепа и остаточный сосудистый компонент, чтобы предсказать вероятность возникновения рецидива. Указанные классификации представлены в таблице.

Длительное время считалось, в том числе и отечественными авторами, что ангиофиброма исходит из структур носоглотки [47, 48].

По данным других литературных источников считается, что местом исходной локализации ЮАН является область клиновидно-небного отверстия и/или крыловидно-небной ямки (рисунки 1) [49–53]. Не менее заслуженные авторы с мировым именем в области хирургии ЮАН на основе анализа своего опыта (242 пациента с ЮАН) предполагают, что губчатая кость основания крыловидных отростков может являться исходным местом локализации опухоли [54]. Большое количество клинических наблюдений демонстрируют первично нетипичную экстраназофарингеальную локализацию ЮАН [55–68]. Наиболее часто авторы указывают носовую перегородку в качестве исходной нетипичной локализации. Описаны варианты первичного билатерального возникновения ЮАН [69–71].

Опухоль обычно растет кзади и вверх, вовлекая клиновидную пазуху. При определенных обстоятельствах может распространяться кпереди в полость носа с вовлечением клеток решетчатой кости. При латеральном распространении поражает пространство крыловидно-небной ямки (рисунки 2), а также может распространяться в подвисочную ямку через расширенную крыловидно-верхнечелюстную щель, в область жевательных мышц и мягких тканей щеки.

В случае значительных размеров ЮАН часто окружает критические анатомические структуры, включая внутреннюю сонную артерию, вовлекает орбиту через нижнюю глазничную щель и расширяет кавернозный синус [72].

Вовлечение костей происходит двумя путями: компрессионной резорбцией от прямого давления на костные структуры с остеокластической активацией и распространением вдоль сосудов, проникающих в кости губчатого вещества базальных отделов крыловидных отростков [73].

Интракраниальное распространение при ЮАН встречается часто. По данным некоторых авторов, до 20% случаев [74]. Инфильтрация твердой мозговой оболочки не характерна [75].

Биопсия опухоли при ЮАН не применяется ввиду значительного риска кровотечения. Основную роль в диагностике играют клиническая картина и лучевая диагностика. Визуализация при ангиофибромме решает широкий спектр задач. Сложность лечения ЮАН возрастает пропорционально увеличению ее размеров и вовлечению большого количества смежных областей и достигает своего пика при интракраниальном распространении.

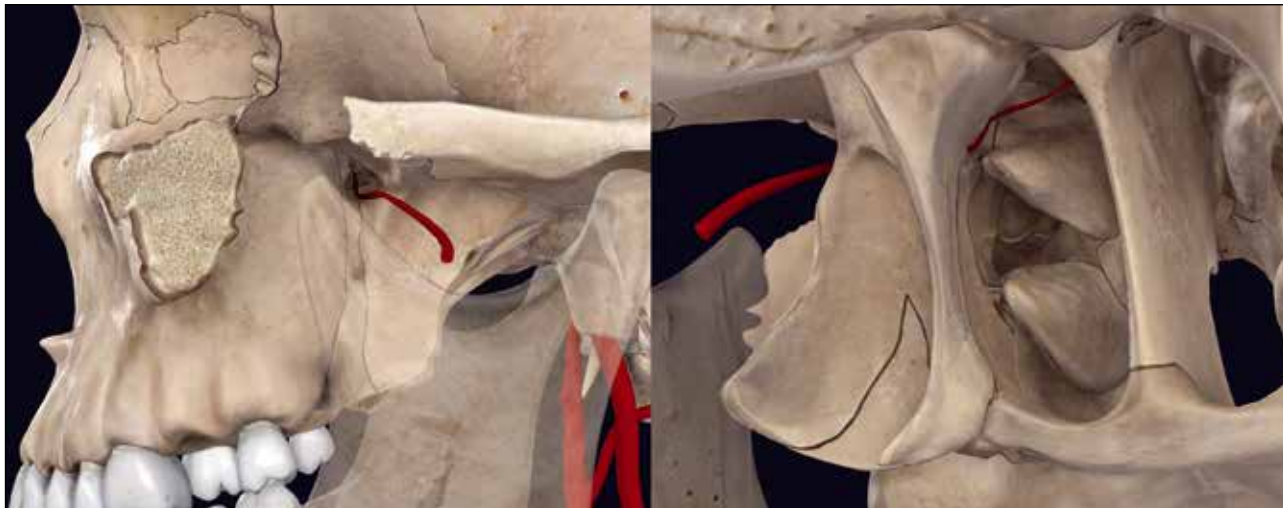
Возможности выявления ЮАН на ранней стадии развития классическими методами диагностики ограничены. Несмотря на то, что затемнения при ЮАН могут определяться на классических рентгенограммах черепа (рисунки 3) и могут иметь косвенные проявления при рутинных методах луче-

Рисунок 1

Трехмерная реконструкция демонстрирует область крыловидно-небного отверстия, канала и одноименной артерии, проходящей через канал. Слева – вид со стороны крыловидно-небной ямки (скуловая кость удалена, нижняя челюсть полупрозрачна), справа – вид на носовые раковины со стороны носоглотки. Изображения получены с помощью программы Complete Anatomy 2020

Figure 1

The three-dimensional reconstruction shows the area of the pterygopalatine foramen and canal as well as the artery in the canal. The left image: a view from the pterygopalatine fossa (the cheekbone is removed, the mandible is semi-transparent), the right image: the nasal turbinates as seen from the nasopharynx. The images were generated using Complete Anatomy 2020

**Рисунок 2**

Объемная реконструкция ЮАН, выполненная по методу Н.С. Грачёва и соавт. [115]

Figure 2

A three-dimensional reconstruction of JNA generated using the technique proposed by N.S. Grachev et al. [115]



вого обследования, таких как ортопантомография (рисунки 4), специфическая диагностика затруднена из-за нехватки чувствительности и специфичности методов.

Ангиография используется для определения источника кровоснабжения опухоли, сосудистого состава опухоли и ее венозного оттока. Поскольку кровоснабжение опухоли может осуществляться билатерально, необходимо изучение ветвей наружных и внутренних сонных, а также позвоночных артерий

Рисунок 3

Рентгенограмма черепа пациента с ЮАН в передне-задней проекции. Определяется снижение прозрачности левого верхнечелюстного синуса. Источник: S. Mishra и соавт. (2013) [116]

Figure 3

An anteroposterior skull X-Ray in a patient with JNA showing a decrease in the transparency of the left maxillary sinus. Source: S. Mishra et al. (2013) [116]



Рисунок 4

Ортопантомограмма пациента с ЮАН. Отмечается несимметричность костных элементов дистальных отделов верхнечелюстных синусов за счет исчезновения пластинок крыловидного отростка слева, которая позволяет заподозрить их смещение за пределы видимой зоны изображения или разрушение. Выявлены несимметричность визуализации левых отделов полости носа, отсутствие видимых просветов среднего и нижнего носовых ходов, а также носовых раковин на фоне сохранности симметрии снимка в целом, что позволяет исключить ошибку укладки или съемки как причину возникновения этих находок

Figure 4

A panoramic X-Ray in a patient with JNA. The bones in the distal part of the maxillary sinuses are asymmetric because of the disappearance of the pterygoid plates on the left suggesting that they are either displaced and thus not visible on the radiograph, or destroyed. The left portions of the nasal cavity appear asymmetric, the middle and inferior nasal meatuses and nasal turbinates are not visible. At the same time, the image itself is largely symmetrical, which means that these findings cannot be explained by positioning issues or imaging problems



с обеих сторон. Наиболее частым является вариант кровоснабжения опухоли ветвями наружной сонной артерии [76].

Для предоперационной диагностики ЮАН в настоящее время рутинно применяют мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с контрастным усилением и ангиографию. В литературных источниках указывается, что ЮАН имеет типичные рентгенологические признаки, которые помогают в предоперационной диагностике, не подвергая пациентов опасности биопсии [77].

На МСКТ ЮАН имеет следующие рентгенологические проявления:

1) неоднородное по плотности мягкотканное образование без капсулы, преимущественно дольчатой структуры, которое располагается вокруг клиновидно-небного отверстия в крыловидно-небной ямке вблизи крыловидно-небного канала или непосредственно связанное с ним;

2) интенсивно накапливает контрастный препарат, начиная с ранней артериальной фазы;

3) разрушает по типу эрозии, раздвигает или смещает прилежащие костные структуры (щели, каналы и т. д.). Чаще всего эрозирует или разрушает заднюю стенку крыловидно-небного отверстия и основание медиальной крыловидной пластинки;

4) при распространении в крыловидно-нижнечелюстную щель смещает кпереди заднюю стенку верхней челюсти;

5) при распространении кзади вызывает эрозии клиновидной кости, может проникать в костномозговое пространство губчатой костной ткани;

6) кальцинаты не характерны;

7) возможно как унилатеральное (чаще всего), так и билатеральное поражение.

Изгиб задней стенки верхнечелюстной пазухи кпереди на простом рентгеновском снимке был впервые описан С.В. Holman и W.E. Miller как «антральный знак» (знак Холмана–Миллера) (рисунок 5) [78]. В настоящее время этот признак не считается специфическим для ЮАН. Расширение клина крыловидных отростков при ЮАН, видимое при МСКТ-исследовании, описывается как знак Рам Харан (Ram Haran) (рисунок 6) [54].

Рекомендовано использование 3D-реконструкции компьютерной томографической (КТ) ангиографии в целях оценки эффективности хирургического лечения ЮАН, а также вероятности ее рецидива [79]. В исследовании Z. Xiao и соавт. у 18 пациентов с ЮАН на 320-срезовой МСКТ не было никаких существенных различий в количестве установленных источников артериального кровоснабжения ЮАН по сравнению с данными, полученными с помощью 4D-КТ и цифровой субтракционной ангиографии ($p > 0,05$). При этом эффективная лучевая нагрузка при последней была значительно выше [80].

Перфузионную КТ при ЮАН в своей работе исследовали И.Н. Щурова и соавт. [81]. Они пришли к выводу о том, что КТ-перфузия – высокоэффективный и малоинвазивный метод, который позволяет осуществлять дифференциальную диагностику рецидивов и резидуальных ЮАН после оперативного лечения. По их данным, при перфузионной КТ для ЮАН характерны достаточно однородные изменения гемодинамических показателей, а именно CBV $21,78 \pm 13,35$ мл/100 г, CBF $104,7 \pm 35,22$ мл/100 г. В опухолевой ткани показатели были достоверно повышены у всех 14 больных по сравнению с аналогичными показателями белого вещества головного мозга (CBV $2,09 \pm 1,62$ мл/100 г, CBF $23,60 \pm 13,07$ мл/100 г), слизистой придаточных пазух носа (CBV $6,84 \pm 8,03$ мл/100 г, CBF $42,79 \pm 35,26$ мл/100 г) и височной мышцы (CBV $2,28 \pm 1,58$ мл/100 г, CBF $13,61 \pm 11,6$ мл/100 г).

Что касается чувствительности и специфичности метода МСКТ по отношению к ЮАН, то показатели равны 100% и 97,4% соответственно для первичной диагностики [82] и 75% и 83% соответственно для выявления остаточной опухоли на раннем послеоперационном этапе [83]. Однако следует заметить, что

Таблица

Характеристика классификаций ЮАН

Table

Classification systems for Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA)

Группа авторов, год Group of authors, year	Стадия Stage				
	I	II	III	IV	V
T.N. Janakiram et al., 2017	Стадия Ia: ЮАН располагается в области крыловидного клина или околоносовых пазухах Стадия Ib: Ia + распространение в носоглотку Stage Ia: JNA is located in the area of the pterygoid wedge or in the paranasal sinuses Stage Ib: Ia + extension into the nasopharynx	Стадия IIa: Ib + распространение в полость носа/минимально в крыловидно-небную ямку Стадия IIb: распространение в подвисочную ямку Стадия IIc: распространение в подвисочную ямку и мягкие ткани щеки/крыловидную ямку/нижнеглазничную щель/латерально вдоль большого крыла клиновидной кости Stage IIa: Ib + extension into the nasal cavity/ minimal involvement of the pterygopalatine fossa Stage IIb: extension into the infratemporal fossa Stage IIc: extension into the infratemporal fossa and soft tissues of the cheek/the pterygoid fossa/ the inferior orbital fissure/laterally along the greater wing of the sphenoid bone	Стадия IIIa: распространение в четырехугольное пространство, полость Меккеля Стадия IIIb: распространение в кавернозный синус, окружает внутреннюю сонную артерию Stage IIIa: extension into the quadrangular space, Meckel's cave Stage IIIb: Extension into the cavernous sinus, engulfment of the internal carotid artery	Стадия IVa: распространение парафарингеально перед шиловидным отростком над нижней границей нижней челюсти Стадия IVb: интракраниальное распространение Stage IVa: Extension into the prestyloid parapharyngeal space above the lower border of the mandible Stage IVb: intracranial extension	Стадия V: Массивное парафарингеальное, максимальное интракраниальное распространение, билатеральное распространение Stage V: Massive parapharyngeal extension, maximal intracranial extension, bilateral extension
C.H. Snyderman et al., 2010	Полость носа, медиальная крыловидно-небная ямка Nasal cavity, medial pterygopalatine fossa	Придаточные пазухи носа, латеральная крыловидно-небная ямка; отсутствие остаточной васкуляризации Paranasal sinuses, lateral pterygopalatine fossa; no residual vascularity	Эрозия основания черепа, орбиты, подвисочной ямки; отсутствие остаточной васкуляризации Erosion of the skull base, the orbit, the infratemporal fossa; no residual vascularity	Эрозия основания черепа, орбиты, подвисочной ямки; наличие остаточной васкуляризации Erosion of the skull base, the orbit and the infratemporal fossa; residual vascularity	Интракраниальное распространение; наличие остаточной васкуляризации; M – медиальное распространение; L – латеральное распространение Intracranial extension with residual vascularity; M: medial extension L: lateral extension
J.F. Carrillo et al., 2008	Локализация в носоглотке, носовой ямке, верхнечелюстном антруме, передних ячейках решетчатой кости и крыловидном синусе Tumors location in the nasopharynx, nasal fossa, maxillary antrum, anterior ethmoid cells, and pterygoid sinus	Инвазия в крыловидно-верхнечелюстную ямку или подвисочную ямку кпереди от пластинок крыловидного отростка: Стадия IIa: с наибольшим диаметром < 6 см Стадия IIb: с наибольшим диаметром ≥ 6 см Invasion into the pterygomaxillary fossa or infratemporal fossa anterior to pterygoid plates: Stage IIa: with max. diameter < 6 cm Stage IIb: with max. diameter ≥ 6 cm	Инвазия в подвисочную ямку кзади от пластинок крыловидного отростка или задние ячейки решетчатой кости Invasion into the infratemporal fossa posterior to pterygoid plates or posterior ethmoid cells	Экстенсивная инвазия основания черепа > 2 см или интракраниальная инвазия Extensive skull base invasion > 2 cm or intracranial invasion	Отсутствует Not applicable
M. Önerci et al., 2006	Нос, носоглотка, ячейки решетчатой кости и клиновидный синус или минимальное распространение в крыловидно-верхнечелюстную ямку Nose, nasopharynx, ethmoid and sphenoid sinuses or minimal extension into the pterygomaxillary fossa	Верхнечелюстной синус, полностью заполняет крыловидно-верхнечелюстную ямку, распространение в переднюю черепную ямку, ограниченное распространение в подвисочную ямку Maxillary sinus involvement, full occupation of the pterygomaxillary fossa, extension into the anterior cranial fossa, limited extension into the infratemporal fossa	Глубокое распространение в губчатую кость основания черепа или тела и крыловидных отростков, облитерация орбиты, кавернозного синуса Deep extension into the cancellous bone of the skull base or the body and pterygoid processes of the sphenoid; orbital, cavernous sinus obliteration	Интракраниальное распространение между гипофизом и внутренней сонной артерией, опухоль локализуется латеральнее по отношению к внутренней сонной артерии, распространение в среднюю черепную ямку и экстенсивное интракраниальное распространение Intracranial extension between the pituitary gland and the internal carotid artery, tumor localization lateral to the internal carotid artery, extension into the middle cranial fossa and extensive intracranial extension	Отсутствует Not applicable

D. Radkowski et al., 1996	Стадия Ia: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой Стадия Ib: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой с распространением в 1 синус или более Stage Ia: tumour limited to the nasal cavity and nasopharynx Stage Ib: Ia + extension into ≥ 1 sinuses	Стадия IIa: минимальное распространение через крыловидно-небную ямку в медиальные отделы крыловидно-верхнечелюстной ямки Стадия IIb: полностью занимает крыловидно-верхнечелюстную ямку, смещая заднюю стенку верхнечелюстного синуса кпереди, эрозия орбиты, смещение ветвей верхнечелюстной артерии Стадия IIc: подвисочная ямка, щека, распространение кзади от крыловидных отростков Stage IIa: minimal extension through the pterygopalatine fossa into the medial pterygomaxillary fossa Stage IIb: full occupation of the pterygomaxillary fossa with the displacement of the posterior wall of the maxillary sinus forward, orbit erosion, displacement of the maxillary artery branches Stage IIc: extension into the infratemporal fossa, cheek, extension posterior to the pterygoid processes	Эрозия основания черепа: Стадия IIIa: минимальное интракраниальное распространение Стадия IIIb: интракраниальное распространение с/без вовлечения кавернозного синуса Erosion of the skull base: Stage IIIa: minimal intracranial extension Stage IIIb: intracranial extension with or without the involvement of the cavernous sinus	Отсутствует Not applicable	Отсутствует Not applicable
J.C. Andrews et al., 1989	Опухоль ограничена носоглоткой; разрушение костей незначительно или ограничено крыловидно-небной ямкой Tumour limited to the nasopharynx; bone destruction negligible or limited to the pterygopalatine fossa	Распространение в крыловидно-небную ямку или верхнечелюстной, клиновидный синус, ячейки решетчатой кости с разрушением костей Extension to the pterygopalatine fossa, or the maxillary, sphenoid or ethmoid sinus with bone destruction	Распространение в подвисочную ямку или область орбиты: Стадия IIIa: без интракраниального распространения Стадия IIIb: экстрадуральное, (параселлярное) распространение Extension into the infratemporal fossa or orbital region: Stage IIIa: without intracranial involvement Stage IIIb: with extradural (parasellar) involvement	Интракраниальная, интрадуральная опухоль: Стадия IVa: с инфильтрацией кавернозного синуса, перекреста зрительных нервов или гипофиза Стадия IVb: без инфильтрации кавернозного синуса, перекреста зрительных нервов или гипофиза Intracranial intradural tumor: Stage IVa: with the infiltration of the cavernous sinus, optic chiasm or pituitary gland Stage IVb: without the infiltration of the cavernous sinus, optic chiasm or pituitary gland	Отсутствует Not applicable
J. R. Chandler et al., 1984	Опухоль ограничена носоглоткой Tumor limited to the nasopharynx	Распространение в полость носа или клиновидный синус Extension into the nasal cavity or sphenoid sinus	Опухоль в антруме или в области орбиты, решетчатой кости, крыловидно-верхнечелюстной ямке, подвисочной ямке и/или щеке Tumor located in the antrum, or in the orbit, ethmoid bone, pterygomaxillary fossa, infratemporal fossa and/or cheek	Интракраниальное распространение Intracranial extension	Отсутствует Not applicable
R.B. Sessions et al., 1981	Стадия Ia: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой Стадия Ib: распространение ограничено полостью носа и носоглоткой с распространением в 1 синус или более Stage Ia: tumour limited to the nasal cavity and nasopharynx Stage Ib: Ia + extension into ≥ 1 sinuses	Стадия IIa: минимальное распространение в крыловидно-верхнечелюстную ямку Стадия IIb: полностью занимает крыловидно-верхнечелюстную ямку с/без эрозии орбиты Стадия IIc: распространение в подвисочную ямку с/без распространения в область щеки Stage IIa: minimal extension into the pterygomaxillary fossa Stage IIb: full occupation of the pterygomaxillary fossa with or without orbit erosion Stage IIc: extension into the infratemporal fossa with or without extension into the cheek	Интракраниальное распространение Intracranial extension	Отсутствует Not applicable	Отсутствует Not applicable

Рисунок 5
МСКТ с контрастным усилением у пациента с ЮАН, аксиальная проекция. Знак Холмана–Миллера

Figure 5
Axial contrast-enhanced multispiral computed tomography (MSCT) in a patient with JNA. The Holman-Miller sign

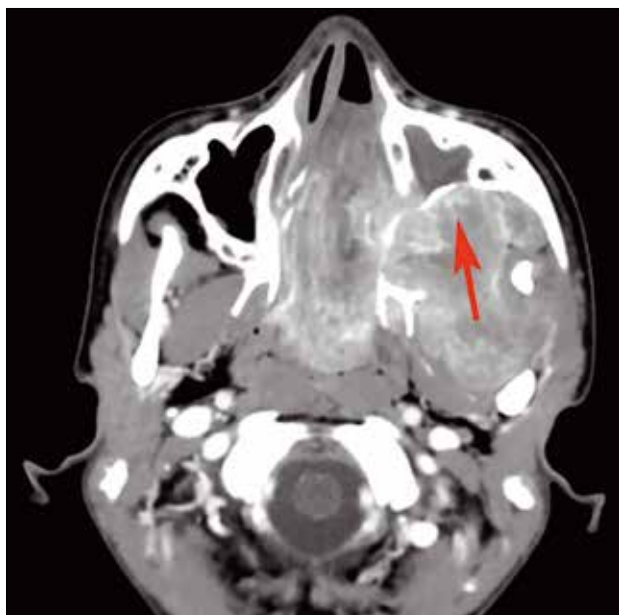
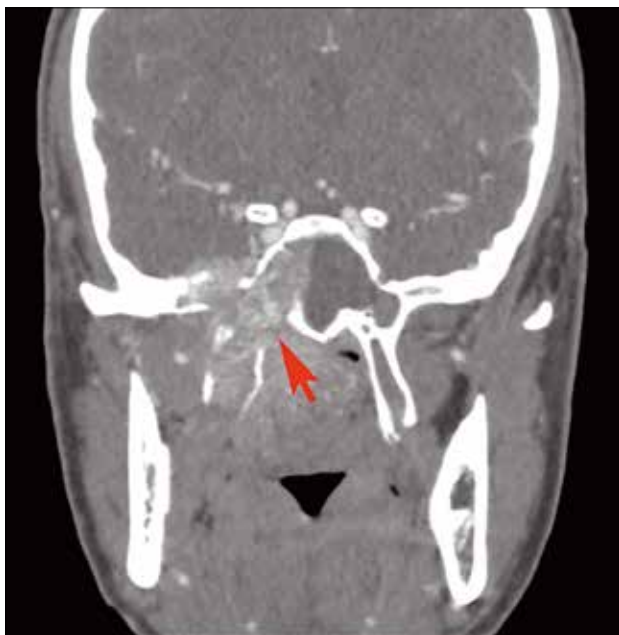


Рисунок 6
МСКТ с контрастным усилением у пациента с ЮАН, корональная проекция. Клиновидный отросток справа расширен. Знак Рам Харан (Ram Haran) [54]. Прилежащие костные структуры разрушены опухолью

Figure 6
Coronal contrast-enhanced MSCT in a patient with JNA. The pterygoid wedge is widened on the right. The Ram Haran sign [54]. The adjacent bones are destroyed by the tumor



оба исследования были проведены на небольшом числе пациентов: 20 и 8 человек с ЮАН соответственно. Причем в первом исследовании ЮАН выявляли среди множества других новообразований носоглотки в широком диапазоне возрастов.

Конусно-лучевая КТ получила значительное распространение в России и мире за последние 20 лет. Сегодня методика повсеместно внедрена в практику стоматологов и оториноларингологов ввиду своей высокой информативности и относительной безопасности за счет сниженной по сравнению с МСКТ лучевой нагрузки. Методика нашла свое применение и за пределами зубочелюстной зоны [84]. При ЮАН метод может быть использован для уточнения степени вовлечения костей в опухолевый процесс и степени их разрушения (рисунок 7).

На магнитно-резонансной томографии (МРТ) ЮАН имеет следующие характеристики.

На T2-взвешенных изображениях ЮАН демонстрирует переменный сигнал от изоинтенсивного до гиперинтенсивного. В толще опухоли могут визуализироваться участки гипоинтенсивного сигнала в виде линий или точек, которые отражают явление пустоты потока, которое относится к потере сигнала, возникающей при быстром движении крови. На T1-взвешенных изображениях ЮАН имеет преимущественно изоинтенсивный характер сигнала. Повышение магнитно-резонансного сигнала на T1-взвешенных изображениях возможно при развитии кровотечения. После внутривенного введения контрастного вещества магнитно-резонансный сигнал от опухоли интенсивно повышается в раннюю артериальную фазу, имеет интенсивный однородный характер повышения в венозную и отсроченную фазы исследования.

Опухоль может содержать кистозные включения. Они считаются признаками регресса опухоли на фоне химиолучевого лечения [76].

Исследование на тему применения МРТ в диагностике ангиофибром было проведено A.G. Alimli и соавт. [49], они установили отсутствие ограничения диффузии и высокие средние значения ADC при ЮАН.

Преимуществом МРТ является ее способность дифференцировать жидкость в синусах и утолщение слизистой от внутрисинусовых компонентов опухоли, а также эффективно выявлять отек костного мозга клиновидной кости, который негативно влияет на успех хирургического вмешательства [67, 71, 78].

Есть данные о том, что комбинация МРТ и МСКТ имеет большие чувствительность и специфичность, чем каждый из методов в отдельности [85].

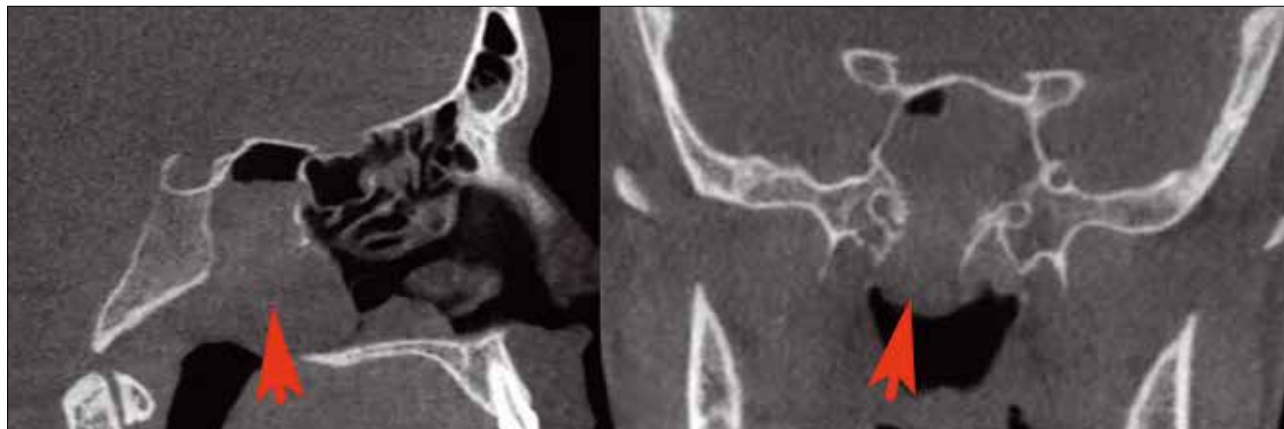
МРТ играет существенную роль в обнаружении внутричерепного, дурального и интракавернозного распространения опухоли и позволяет выявить ее связь с внутренними сонными артериями и гипофизом. Повышение контрастности твердой мозговой оболочки на постконтрастных T1-взвешенных изображениях является важным признаком инвазии. Некоторые исследования указывают на то, что последовательности FLAIR с контрастом более чувстви-

Рисунок 7

Конусно-лучевая КТ пациента с ЮАН. Определяется мягкотканное образование в проекции носоглотки с распространением в клиновидный синус

Figure 7

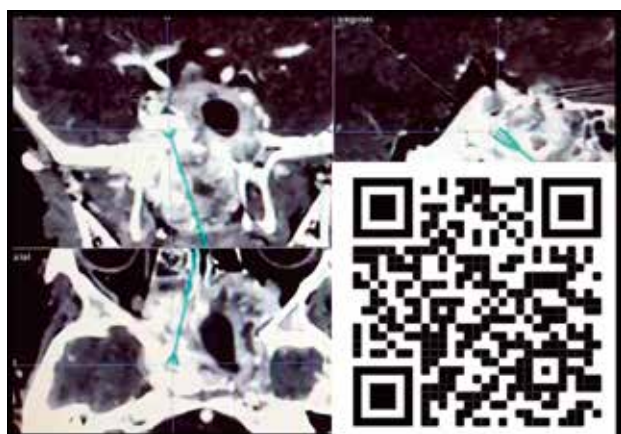
Cone-beam computed tomography in a patient with JNA showing a soft-tissue mass in the projection of the nasopharynx with extension into the sphenoid sinus

**Рисунок 8**

Компьютерно-ассистированная навигационная система в действии. Фрагмент операции с комментариями. Отсканируйте QR-код, чтобы увидеть видеозапись операции

Figure 8

Computer-assisted navigation system in use. An excerpt from the surgery video with commentary. Scan the QR code to watch the recording



тельны при обнаружении лептоменингеального распространения [86].

Отдельные исследования о роли позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), говорят о ее эффективности в дифференциальной диагностике рецидивов ЮАН в раннем послеоперационном периоде.

Простат-специфический мембранный антиген (PSMA) экспрессируется в эндотелиальных клетках опухолевых сосудов различных доброкачественных и злокачественных новообразований вне простаты, включая ЮАН. При ПЭТ/КТ-визуализации отмечается положительный захват PSMA, меченого Ga, у пациента с остаточным компонентом ЮАН после первичной операции при отсутствии такового в области послеоперационного фиброза в отличие от MPT с контрастным усилением, что было подтверждено биопсией [87].

Учитывая специфику опухоли, пол и возраст пациента играют принципиальную роль в диагностике ЮАН. По данным отечественных авторов [81], рентгенологически ЮАН необходимо дифференцировать с каверномой, гемангиоперицитомой, богато васкуляризированными малигнизировавшими опухолями и рабдомиосаркомой. М.В. Нерсисян в своей диссертации [88] привела перечень патологий, которые необходимо дифференцировать с ЮАН: гемангиома, рабдомиосаркома, менингиома, метастазы, экстракраниальная краниофарингиома, эстезионейробластома, хондрома, хондросаркома.

Начальные жалобы, как правило, представлены насморком. Нередко к насморку присоединяется эпистаксис. С учетом того, что жалобы редко вызывают тревогу у пациентов на ранних этапах развития болезни, они вовремя не обращаются за специализированной помощью. На поздних стадиях клиническая картина представлена нарушением носового дыхания, симметрии лица и рецидивирующими носовыми кровотечениями.

Для лечения ЮАН на протяжении времени использовались различные методы, включая применение эстрогенов, антиандрогенов, стероидов и лучевую терапию, но хирургическое вмешательство остается основным вариантом лечения [79].

Несмотря на значительные успехи в развитии хирургических методов и инструментов, хирургия ЮАН остается одной из самых сложных задач для хирургов-онкологов из-за проблем, связанных с особенностями этой опухоли (хирургический доступ, кровопотеря, рецидивы).

В разные периоды использовались различные хирургические подходы, такие как транспалатальный, срединный декортационный доступ по Кассону, максиллотомия по Le Fort I, трансантральная, латеральная ринотомия и подвисочные подходы [89, 90].

Эндоназальный доступ при ЮАН имеет низкий процент рецидивов и минимально травмирует прилежащие мягкие ткани, в детском возрасте это особенно важно [74, 91–94]. Время пребывания в стационаре сокращается до 3–6 дней в зависимости от типа операции в сравнении с 15–20 днями при радикальных операциях [95]. Преимущества эндоскопической эндоназальной хирургии включают в себя улучшенную визуализацию и снижение процента осложнений по сравнению с традиционными подходами [96–98].

Прорывом в этой области хирургии стала возможность эндоскопической пластики дефектов основания черепа и устранения назальной ликвореи с более высоким процентом успешных результатов, чем при открытом доступе [99–102].

В настоящий момент широкое распространение получило использование компьютерно-ассоциированной навигационной системы (КАНС) при хирургии ЮАН, при которой позиция эндоскопа уточняется при помощи МСКТ (рисунки 8). В недавно опубликованной работе И.Н. Ворожцов и соавт. пришли к выводу, что использование КАНС в эндоназальной хирургии ЮАН способствует сокращению времени операции и анестезии, минимизации кровопотери, более ранней реабилитации детей в раннем послеоперационном периоде [103]. И.Н. Ворожцов также сформулировал показания для КАНС при трансназальной эндоскопической хирургии у детей [104].

Количество рецидивов ЮАН непосредственно зависит от полноты удаления опухоли и послеоперационной оценки КТ. По данным 11-летнего ретроспективного исследования А.Е. Ратук и соавт., частота рецидивов составляет 20,8% и существенно различается в возрастных группах младше 14 лет (34,7%) и старше 14 лет (8%) [105].

Предоперационная эмболизация была введена для уменьшения необходимости переливания крови и облегчения резекции опухоли. Сторонники предоперационной эмболизации подчеркивают ее эффективность в снижении кровопотери и более сухом операционном поле. Однако некоторые авторы обнаружили, что эмболизация снижает кровопотерю

только при ЮАН высоких стадий [106] или вообще не уменьшает ее. Улучшение контроля кровотечения из-за эмболизации коррелировало либо с более низкой частотой рецидивов, либо с повышенной частотой неполной резекции опухоли из-за неспособности заметить некротическую опухолевую ткань во время операции. Кроме того, предоперационная эмболизация удлиняет среднее время нахождения пациента в стационаре [105].

Крыловидный канал, крыловидный отросток и крыловидно-небное отверстие являются наиболее частым местом локализации остаточной опухоли [107].

Хирургическое лечение ангиофибром сопровождается большим количеством осложнений. Слезная гипосекретия (постоянная или временная) может появиться, если ЮАН возникает около крыловидно-небного отверстия рядом с крыловидно-небным ганглием и видиевым нервом (нерв крыловидного канала). Эти структуры могут быть повреждены или частично удалены во время операции [108]. Эмболизация может приводить к утрате зрительной функции [109, 110]. Билатеральной потерей зрения сопровождалось тампонирование носа у пациента с ЮАН [111]. Описаны офтальмоплегия и субатрофия зрительного нерва [112], спонтанный разрыв интракавернозного тракта внутренней сонной артерии при ЮАН большого размера [113]. Ликворея также описана в качестве осложнения при лечении ЮАН флутиамидом [114], послеоперационных кровотечениях и травматизации верхнечелюстного нерва [104].

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Krasnov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1099-9332>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Vorozhtsov I.N. ORCID: <https://orcid.org/000-0003-3986-3770>

Tereschenko G.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7317-7104>

Литература

1. López F., Triantafyllou A., Snyderman C.H., Hunt J.L., Suárez C., Lund V.J., et al. Nasal juvenile angiofibroma: Current perspectives with emphasis on management. *Head Neck* 2017; 39 (5): 1033–45. DOI: 10.1002/hed.24696
2. Tan G., Ma Z., Long W., Liu L., Zhang B., Chen W., et al. Efficacy of Preoperative Transcatheter Arterial Embolization for Nasopharyngeal Angiofibroma: A Comparative Study. *cardiovasc Intervent Radiol* 2017; 40 (6): 836–44. DOI: 10.1007/s00270-017-1587-3
3. Gupta R., Agarwal S.P. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Combined Approach for Excision, Transpalatal and Endoscopic; A New Perspective. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 70 (1): 125–9. DOI: 10.1007/s12070-016-1027-8
4. Patrocínio J.A., Patrocínio L.G., Borba B. H.C., De Santi Bonatti B., Guimarães A.H.B. Nasopharyngeal angiofibroma in an elderly woman. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (5): 1033–45. DOI: 10.1002/hed.24696

- laryngol 2005; 26 (3): 198–200. DOI: 10.1016/j.amjoto.2004.08.012
5. Osborn D.A., Sokolowski A. Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma in a Female: Report of a Case. *Arch Otolaryngol* 1965; 82 (6): 629–32. DOI: 10.1001/archotol.1965.00760010631014
 6. Szymańska A., Korobowicz E., Gołębek W. A rare case of nasopharyngeal angiofibroma in an elderly female. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263 (7): 657–60. DOI: 10.1007/s00405-006-0041-y
 7. Neel H.B., Whicker J.H., Devine K.D., Weiland L.H. Juvenile angiofibroma. Review of 120 Cases. *Am J Surg* 1973; 126 (4): 547–56. DOI: 10.1016/s0002-9610(73)80048-0
 8. Conley J., Healey W.V., Blaugrund S.M., Erzini K.H. Nasopharyngeal angiofibroma in the juvenile. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126 (4): 825–37.
 9. Gruber B., Kron T.K., Goldman M.E., Matz G.J. Nasopharyngeal angiofibroma in two young children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1985; 93 (6): 803–6. DOI: 10.1177/019459988509300620
 10. Briant T.D.R., Berman J. Nasopharyngeal angiofibroma: A twenty-year study. *Laryngoscope* 1978; 88 (8 Pt 1): 1247–51. DOI: 10.1288/00005537-197808000-00005
 11. Rupa V., Mani S., Backianathan S., Rajshekhar V. Management and Outcome in Patients with Advanced Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Neurol Surg B* 2018; 79 (4): 353–60. DOI: 10.1055/s-0037-1608658
 12. Windfuhr J.P., Remmert S. Extranasopharyngeal angiofibroma: etiology, incidence, and management. *Acta otolaryngol* 2004; 124 (8): 880–9. DOI: 10.1080/00016480310015948
 13. Economou T.S., Abemayor E., Ward P.H. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: An update of the ucla experience, 1960–1985. *Laryngoscope* 1988; 98 (2): 170–5. DOI: 10.1288/00005537-198802000-00010
 14. Jacobsson M., Petruson B., Svendsen P., Berthelsen B. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A report of eighteen cases. *Acta Otolaryngol* 1988; 105 (1–2): 132–9. DOI: 10.3109/00016488809119456
 15. Acuna R.T. Juvenile nasopharyngeal fibroma. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90 (5 Pt 1): 420–2. DOI: 10.1177/000348948109000502
 16. Chauveau C. Histoire des Maladies du Pharynx. Paris: J.B. Balliere et Fils; 1906.
 17. Langenbeck C.J.M. Nosologie und therapie der chirurgischen krankheiten. Dieterich'schen Buchhandlung; 1834.
 18. Senn N. The Pathology and Surgical Treatment of Tumors Ed 2. W.B. Saunders & Co., Philadelphia, Pa; 1900.
 19. Martin H., Ehrlich H. Juvenile Angiofibroma. *Ann Surg* 1948; 127 (3): 513–36. DOI: 10.1097/0000658-194803000-00012
 20. Szymańska A., Szymański M., Czekajski-Chehab E., Szczerbo-Trojanowska M. Invasive growth patterns of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: radiological imaging and clinical implications. *Acta Radiol* 2014; 55 (6): 725–31. DOI: 10.1177/02841851135061895
 21. Sternberg S.S. Pathology of juvenile nasopharyngeal angiofibroma—a lesion of adolescent males. *Cancer* 1954; 7 (1): 15–28. DOI: 10.1002/1097-0142(195401)7:1<15::aid-cnrcr2820070104>3.0.co;2-i
 22. Schiff M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. a theory of pathogenesis. *Laryngoscope* 1959; 69: 981–1016. DOI: 10.1288/00005537-195908000-00001
 23. Allen P.W. The fibromatoses: A clinicopathologic classification based on 140 cases Part 1. *Am J Surg Pathol* 1977; 1 (3): 255–70.
 24. Montag A.G., Tretiakova M., Richardson M. Steroid Hormone Receptor Expression in Nasopharyngeal Angiofibromas: Consistent Expression of Estrogen Receptor β . *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (6): 832–7. DOI: 10.1309/W5CM-3A3N-H7P4-F5P2
 25. Kruk-Zagajewska A., Piatkowski K., Thielemann A. Value of free testosterone and estrogen-progesterone receptor concentration in juvenile patients with angiofibroma. *Otolaryngologia polska. Otolaryngol Pol* 2002; 56 (5): 561–5.
 26. Johns M.E., Macleod R.M., Cantrell R.W. Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibromas. *Laryngoscope* 1980; 90 (4): 628–34. DOI: 10.1288/00005537-198004000-00009
 27. Johnsen S., Kloster J.H., Schiff M. The action of hormones on juvenile nasopharyngeal angiofibroma. A case report. *Acta Otolaryngol* 1966; 61 (1): 153–60. doi: 10.3109/00016486609127052
 28. Leoncini E., Ricciardi W., Cadoni G., Arzani D., Petrelli L., Paludetti G., et al. Adult height and head and neck cancer: a pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Eur J Epidemiol* 2014; 29 (1): 35–48. DOI: 10.1007/s10654-013-9863-2
 29. Hagen R., Romalo G., Schwab B., Hoppe F., Schweikert H.U. Juvenile nasopharyngeal fibroma: Androgen receptors and their significance for tumor growth. *Laryngoscope* 1994; 104: 1125–9.
 30. Johns M.E., Macleod R.M. Estrogen receptors in nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope* 1980; 90: 628–34.
 31. Isaeva A.V., Zima A.P., Shabalova I.P., Ryazantseva N.V., Vasil'eva O.A., Kasoyan K.T., et al. β -Catenin: Structure, Function and Role in Malignant Transformation of Epithelial Cells. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 70, 475–483 (2015). (In Russ.).
 32. Silveira S.M., Domingues M.A.C., Butugan O., Brentani M.M., Rogatto S.R. Tumor microenvironmental genomic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Head Neck* 2012; 34: 485–92.
 33. Gleeson M. Juvenile angiofibroma. In Gilbert R.W., Gleeson M., Scott-Brown W.G. *Scott-Brown's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. Hodder Arnold 2008; 187: 2237–45.
 34. Brieger J., Wierzbicka M., Sokolov M., Roth Y., Szyfter W., Mann W.J. Vessel density, proliferation, and immunolocalization of vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130 (6): 727–31. DOI: 10.1001/archotol.130.6.727
 35. Liu Z., Wang J., Wang H., Wang D., Hu L., Liu Q., Sun X. Hormonal receptors and vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Immunohistochemical and tissue microarray analysis. *Acta otolaryngol* 2015; 135 (1): 51–7. DOI: 10.3109/00016489.2014.952774
 36. Abraham S.C., Montgomery E.A., Giardiello F.M. Frequent beta-catenin mutations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Am J Pathol* 2001; 158 (3): 1073–8. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64054-0
 37. Andrade N.A.D., Santos J., Andrade C.D., Dantas P., Silva M. Nasopharyngeal angiofibroma: review of the genetic and molecular aspects. *Int Arch Otorhinolaryngol* 2008; 12: 442–9.
 38. Makek S.M., Andrews C.J., Fisch U. Malignant Transformation of a Nasopharyngeal Angiofibroma. *Laryngoscope* 1989; 99: 1088–92.
 39. Beham A., Beham-Schmid C., Regauer S., Auböck L., Stammberger H. Nasopharyngeal Angiofibroma: True Neoplasm or Vascular Malformation? *Adv Anat Pathol* 2000; 7: 36–46. DOI: 10.1097/00125480-200007010-00006
 40. Sessions R.B., Zarin D.P., Bryan R.N. Nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Dis Child* 1981; 135 (6): 535–7. DOI: 10.1001/archpedi.1981.02130300035013
 41. Chandler J.R., Moskowitz L., Goulding R., Quencer R.M. Nasopharyngeal angiofibromas: Staging and management. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93 (4 Pt 1): 322–9. DOI: 10.1177/000348948409300408
 42. Andrews J.C., Fisch U., Aeppli U. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope* 1989; 99: 429–37.
 43. Radkowski D., McGill T., Healy G.B., Ohlms L., Jones D.T. Angiofibroma: Changes in staging and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996; 122: 122–9.
 44. Önerci M., Öğretmenoğlu O., Yücel T. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A

- revised staging system. *Rhinology* 2006; 44: 39–45.
45. Carrillo J.F., Maldonado F., Albores O., Ramírez-Ortega M.C., Oñate-Ocaña L.F. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Clinical factors associated with recurrence, and proposal of a staging system. *J Surg Oncol* 2008; 98: 75–80.
 46. Snyderman C.H., Pant H., Carrau R.L., Gardner P. A new endoscopic staging system for angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 136: 588–94.
 47. Аютин Р.Г., Кременецкая Л.Е. Клинико-анатомические формы юношеской ангиофибromы основания черепа. Журнал ушных, носовых и горловых болезней 1990; 1–4.
 48. Яблонский С.В. Ангиофибromы основания черепа у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1995.
 49. Alimli A.G., Ucar M., Oztunali C., Akkan K., Boyunaga O., Damar C., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Magnetic resonance imaging findings. *J Belg Soc Radiol* 2016; 100 (1): 63. DOI: 10.5334/jbr-btr.1090
 50. Gullane P.J., Davidson J., O'Dwyer T., Forte V. Juvenile angiofibroma: A review of the literature and a case series report. *Laryngoscope* 1992; 102 (8): 928–33. DOI: 10.1288/00005537-199208000-00014
 51. Lloyd G., Howard B., Cheesman A. Juvenile angiofibroma: the lessons of 20 years of modern imaging. *J Laryngol Otol* 1999; 113: 127–34.
 52. Sennes L.U., Butugan O., Sanchez T.G., Bento R.F., Tsuji D.H. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: the routes of invasion. *Rhinology* 2003; 41 (4): 235–40.
 53. Yamada M., Tsunoda A., Tokumaru T., Aoyagi M., Kawano Y., Yano T., et al. Surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma with lateral extension to the infratemporal fossa. *Auris Nasus Larynx* 2014; 41 (4): 359–63. DOI: 10.1016/j.anl.2014.02.009
 54. Janakiram T.N., Sharma S.B., Samavedam U.C., Deshmukh O., Rajalingam B. Imaging in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma: Clinical Significance of Ram-haran and Chopstick Sign. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 69: 81–7.
 55. Nomura K., Shimomura A., Awata-guchi T., Murakami K., Kobayashi T. A case of angiofibroma originating from the inferior nasal turbinate. *Auris Nasus Larynx* 2006; 33: 191–3.
 56. Handa K.K., Kumar A., Singh M.K., Chhabra A.H. Extranasopharyngeal angiofibroma arising from the nasal septum. *Intl J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001; 58: 163–6.
 57. Hamdan A.L., Moukarbel R.V., Kattan M., Natout M. Angiofibroma of the nasal septum. *Middle East J Anaesthesiol* 2012; 21 (4): 653–5.
 58. Hiraide F., Matsubara H. Juvenile nasal angiofibroma: A case report. *Arch Otorhinolaryngol* 1984; 239 (3): 235–41. DOI: 10.1007/BF00464249
 59. Singhal S.K., Gupta N., Verma H., Dass A., Kaur A. Extranasopharyngeal angiofibroma: Report of two cases. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci* 2014; 15: 73–6.
 60. Gupta M., Motwani G., Gupta P. Extranasopharyngeal angiofibroma arising from the infratemporal region. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 58: 312–5.
 61. Lee B.H. Parapharyngeal angiofibroma: A case report. *Iran J Radiol* 2015; 12 (3): e17353. DOI: 10.5812/iranjradiol.12(3)2015.17353
 62. Atmaca S., Bayraktar C., Yildiz L. Extranasopharyngeal angiofibroma of the posterior nasal septum: a rare clinical entity. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013; 23 (5): 295–8. DOI: 10.5606/kbbihtisas.2013.29795
 63. Kim H.D., Choi I.S. Extranasopharyngeal angiofibroma mimicking choanal polyp in patients with chronic paranasal sinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2019; 46: 302–5.
 64. Pašalić I., Trninić I., Nemir J., Jednačak H., Žarković K., Mrak G. Rare Infratentorial and Supratentorial Localization of Juvenile Angiofibroma: A Case Report. *Pediatr Neurosurg* 2016; 51 (6): 313–7. DOI: 10.1159/000448051.
 65. Keskin G., İla K. Juvenile angiofibroma originating from the sphenoid sinus: a case report. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2013; 23: 235–8.
 66. Kitano M., Landini G., Mimura T. Juvenile angiofibroma of the maxillary sinus. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992; 21: 230–2. DOI: 10.1016/s0901-5027(05)80225-5
 67. Celik B., Erisen L., Saraydaroglu O., Coskun H. Atypical angiofibromas: A report of four cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69: 415–21.
 68. Chakrabarti R.N., Venkataramaiah N.R., Ravikala Rao V.P.P. Extranasopharyngeal juvenile angiofibroma. A case report. *Indian J Cancer* 1973; 10: 471–4.
 69. Morkenborg M.L., Frendo M., Stavngaard T., Von Buchwald C. Bilateral, independent juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Case report. *J Laryngol Otol* 2015; 129: 1032–5.
 70. Wu E.C., Chark D.W., Bhandarkar N.D. Bilateral juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Report of a case. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014; 4 (7): 603–6. DOI: 10.1002/alr.21322
 71. Mishra A., Mishra S.C. True bilateral nasopharyngeal angiofibroma: report and review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2016; 273: 3435–8.
 72. Thakur A., Hota A., Bhalla A.S., Gupta S.D., Sarkar C., Kumar R. Overt and occult vidian canal involvement in juvenile angiofibroma and its possible impact on recurrence. *Head Neck* 2016; 38 Suppl 1: E421–5. DOI: 10.1002/hed.24012
 73. Nicolai P., Schreiber A., Bolzoni Villaret A. Juvenile Angiofibroma: Evolution of Management. *Int J Pediatr* 2012; 2012: 412545. DOI: 10.1155/2012/412545
 74. Nicolai P., Berlucchi M., Tomenzoli D., Cappiello J., Trimarchi M., Maroldi R., et al. Endoscopic surgery for juvenile angiofibroma: when and how. *Laryngoscope* 2003; 113 (5): 775–82. DOI: 10.1097/00005537-200305000-00003
 75. Danesi G., Panciera D.T., Harvey R.J., Agostinis C. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Evaluation and surgical management of advanced disease. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 581–6.
 76. Schick B., Kahle G. Radiological Findings in Angiofibroma. *Acta Radiol* 2000; 41: 585–93.
 77. Lloyd G., Howard D., Lund Valerie J., Savy L. Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2000; 114.
 78. Holman C.B., Miller W.E. Juvenile nasopharyngeal fibroma-Roentgenologic characteristics. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 94: 292.
 79. Sun X., Li H., Liu Z.-F., Hu L., Yu H.-P., Wang J.-J., et al. Endoscopic assisted sublabial and buccolabial incision approach for juvenile nasopharyngeal angiofibroma with extensive infratemporal fossa extension. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76 (10): 1501–6. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012.07.003
 80. Xiao Z., Zheng Y., Li J., Chen D., Liu F., Cao D. Four-dimensional CT angiography (4D-CTA) in the evaluation of juvenile nasopharyngeal angiofibromas: comparison with digital subtraction angiography (DSA) and surgical findings. *Dentomaxillofac Radiol* 2017; 46 (8): 20170171. DOI: 10.1259/dmfr.20170171
 81. Щурова И.Н., Нерсисян М.В., Проппин И.Н., Корниенко В.Н., Капитанов Д.Н. Применение перфузионной КТ в диагностике юношеских ангиофибром основания черепа. Медицинская визуализация 2010; 17–25.
 82. Islam T., Rahman M., Nabi S., Khondker L., Sultana S. Role of CT in the Evaluation of Nasopharyngeal Angiofibroma in Para Nasal Sinus. *Banglad Med J* 2014; 41: 27–30.
 83. Kania R.E., Sauvaget E., Guichard J.-P., Chapot R., Huy P.T.B., Herman P. Early postoperative CT scanning for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Detection of residual disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26 (1): 82–8.
 84. Casselman J.W., Gieraerts K., Volders D., Delanote J., Mermuys K., De Foer B., et al. Cone beam CT: Non-dental applica-

- tions. *JBR-BTR* 2013; 96 (6): 333–53. DOI: 10.5334/jbr-btr.453
85. Choi H.Y., Yoon D.Y., Kim E.S., Baek S., Lim K.J., Seo Y.L., et al. Diagnostic performance of CT, MRI, and their combined use for the assessment of the direct cranial or intracranial extension of malignant head and neck tumors. *Acta Radiol* 2019; 60 (30): 301–7. DOI: 10.1177/0284185118778883
 86. Griffiths P.D., Coley S.C., Romanowski C.A.J., Hodgson T., Wilkinson I.D. Contrast-enhanced fluid-attenuated inversion recovery imaging for leptomeningeal disease in children. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 719–23.
 87. Thakar A., Sakthivel P., Prashanth A., Bhalla A.S., Sharma S.C., Kumar R. Comparison of 68Ga-PSMA PET/CT and Contrast-Enhanced MRI on Residual Disease Assessment of Juvenile Nasal Angiofibroma. *Clin Nucl Med* 2020; 45 (4): 308–9. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002951
 88. Нерсисян М.В. Дифференцированный подход к диагностике и лечению юношеских ангиофибром основания черепа. Автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. М.; 2019.
 89. Sun X., Wang D.H., Yu H.P., Wang F., Wang W., Jiang J.J., et al. Analysis of Risk Factors Associated with Recurrence of Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 39 (1): 56–61.
 90. Mann W.J., Jecker P., Amedee R.G. Juvenile angiofibromas: changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope* 2004; 114 (2): 291–3. DOI: 10.1097/00005537-200402000-00020
 91. Капитанов Д.Н. Внутриносовые эндоскопические методики в диагностике и лечении патологии основания черепа. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2004.
 92. Капитанов Д.Н., Лопатин А.С., Потапов А.А., Гаврилов А.Г. Применение навигационной системы в эндоскопической хирургии околоносовых пазух и основания черепа. *Вестник оториноларингологии* 2005; (2): 12–8.
 93. Hodges J.M., McDevitt A.S., Ali A.I.E.S., Sebelik M.E. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Current treatment modalities and future considerations. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 62 (3): 236–47. DOI: 10.1007/s12070-010-0073-x
 94. Lund V.J., Stammberger H., Nicolai P., Castelnovo P., Beal T., Beham A., et al. European Rhinologic Society Advisory Board on Endoscopic Techniques in the Management of Nose, Paranasal Sinus and Skull Base Tumours. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl* 2010; 22: 1–143.
 95. Labadie R.F., Davis B.M., Fitzpatrick J.M. Image-guided surgery: what is the accuracy? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13 (1): 27–31. DOI: 10.1097/00020840-200502000-00008
 96. Пискунов Г.З., Чуучева Н.Г. Эндоскопическая риносинусхирургия – современное состояние вопроса, неудачи, будущее. *Российская ринология* 2000; (4).
 97. Lund V.J., Holmstrom M., Scadding G.K. Functional endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. An objective assessment. *J Laryngol Otol* 1991; 105 (10): 832–5. DOI: 10.1017/S0022215100117463
 98. Stammberger H., Posawetz W. Functional endoscopic sinus surgery: Concept, indications and results of the Messerklinger technique. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1990; 247 (2): 63–76. DOI: 10.1007/BF00183169
 99. Гофман В.Р., Черемилло В.Ю., Киселев А.С., Андроненков В.А. Диагностика и лечение назальной ликвореи. *Российская ринология* 2003; 78.
 100. Абдулкеримов Х.Т. Эндоскопически ассистированные операции при лечении назальной ликвореи. *Российская ринология* 2001; 141 (2).
 101. Lanza D.C., O'Brien D.A., Kennedy D.W. Endoscopic repair of cerebrospinal fluid fistulae and encephaloceles. *Laryngoscope* 1996; 106 (9 Pt 1): 1119–25. DOI: 10.1097/00005537-199609000-00015
 102. Mattox D.E., Kennedy D.W. Endoscopic management of cerebrospinal fluid leaks and cephaloceles. *Laryngoscope* 1990; 100 (8): 857–62. DOI: 10.1288/00005537-199008000-00012
 103. Vorozhtsov I.N., Grachev N.S., Nasedkin A.N. Endoscopic surgery of the paranasal sinuses and skull base neoplasms with the use of the computer-assisted navigation system (cans) in pediatric practice. *Al'm Klin Med* 2016; 44: 809–13. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-7-809-813
 104. Ворожцов И.Н. Результаты эндоскопической эндоназальной хирургии новообразований под контролем КТ-навигационных систем у детей. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2017. С. 112–114.
 105. Pamuk A.E., Özer S., Süslü A.E., Akgöz A., Önerci M. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: a single centre's 11-year experience. *J Laryngol Otol* 2018; 132 (11): 978–83. DOI: 10.1017/S0022215118001779
 106. Moulin G., Chagnaud C., Gras R., Gueguen E., Dessi P., Gaubert J.Y., et al. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: Comparison of blood loss during removal in embolized group versus nonembolized group. *Cardiovasc Int Radiol* 1995; 18 (3): 158–61. DOI: 10.1007/BF00204142
 107. Liu Z., Hua W., Zhang H., Wang J., Song X., Hu L., et al. The risk factors for residual juvenile nasopharyngeal angiofibroma and the usual residual sites. *Am J Otolaryngol* 2019; 40 (3): 343–6. DOI: 10.1016/j.amjoto.2018.11.010
 108. Rong Z., Zixiang Y., Chang L., Guoxing X., Sheng Z., Yuanfeng X., et al. Lacrimal hyposecretion: a surgical complication of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Am J Otolaryngol* 2008; 29 (6): 367–71. DOI: 10.1016/j.amjoto.2007.10.006
 109. Önerci M., Gumus K., Cil B., Eldem B. A rare complication of embolization in juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005; 69 (3): 423–8. DOI: 10.1016/j.ijporl.2004.10.015
 110. Trivedi M., Desai R.J., Potdar N.A., Shinde C.A., Ukirde V., Bhuta M., Nair A.G. Vision loss due to central retinal artery occlusion following embolization in a case of a giant juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J Craniofac Surg* 2015; 26 (5): e451–3. DOI: 10.1097/SCS.0000000000001936
 111. Sahoo A.K., Preetam C., Kumar R., Samal D.K. Bilateral blindness following anterior nasal packing in a case of nasopharyngeal angiofibroma. *J Laryngol Otol* 2016; 130 (11): 1072–3. DOI: 10.1017/S0022215116008987
 112. Bonavolontà G., Villari G., De Rosa C., Summartino A. Ocular complications of juvenile angiofibroma. *Ophthalmologica* 1980; 181 (6): 334–9. DOI: 10.1159/00030907
 113. Succo G., Gisolo M., Crosetti E., Bergui M., Danesi G. Spontaneous ICA rupture: A severe late complication after giant nasopharyngeal angiofibroma resection. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013; 77 (4): 581–4. DOI: 10.1016/j.ijporl.2012
 114. Panda S., Phalak M., Thakar A., Dharanipathy S. Cerebrospinal Fluid Leak in Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma – Rare Sequelae of Flutamide-Induced Tumor Shrinkage. *World Neurosurg* 2018; 120: 78–81. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.288
 115. Грачев Н.С., Ворожцов И.Н., Краснов А.С. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения ювенильных ангиофибром носоглотки с использованием метода 3D-реконструкции компьютерной томографической ангиографии. *Альманах клинической медицины* 2017; 45: 511–7.
 116. Mishra S., Praveena N.M., Panigrahi R.G., Gupta Y.M. Imaging in the Diagnosis of Juvenile Nasopharyngeal Angiofibroma. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3 (Suppl 1): 1. DOI: 10.4103/2156-7514.109469

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 06.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:
Волчков Егор Васильевич,
лаборант-исследователь отдела
исследования лимфом
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы

Е.В. Волчков, Ю.В. Ольшанская, Н.В. Мякова

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

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – вторая по частоте встречаемости неходжкинская лимфома у детей. Согласно современным представлениям, ЛБЛ и острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) рассматривают как проявления одного и того же заболевания, учитывая сходный морфологический субстрат опухоли – Т- и В-лимфобласты. Стандартом терапии ЛБЛ в настоящее время являются ОЛЛ-подобные риск-адаптированные протоколы лечения, позволяющие добиться показателей общей и бессобытийной выживаемости, достигающие 80–90%. Разделение на группы риска основано на стадии заболевания и ответе на терапию индукции. Однако проблема рецидивов/рефрактерного течения заболевания остается серьезной ввиду отсутствия достаточно эффективных терапевтических опций. На сегодняшний день имеется достаточное количество клинических данных, достоверно показывающих, что ряд молекулярно-биологических факторов может быть использован для создания новой системы стратификации на группы риска пациентов с ЛБЛ. Настоящий обзор посвящен анализу различных факторов, которые могут быть ответственны за прогноз ЛБЛ у детей.

Ключевые слова: лимфобластная лимфома, острый лимфобластный лейкоз, неходжкинские лимфомы.

Волчков Е.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 198–204.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

Prognostic markers of lymphoblastic lymphoma

E.V. Volchkov, Yu.V. Olshanskaya, N.V. Myakova

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

Lymphoblastic lymphoma (LBL) is the second most common non-Hodgkin's lymphoma in childhood. According to modern concepts LBL and acute lymphoblastic leukemia (ALL) are considered as manifestations of the same disease given the similar morphological substrate of the tumor – T and B lymphoblasts. The standard for the treatment of LBL is currently ALL-like risk-adapted treatment protocols that allow achieving overall and event-free survival rates of 80–90%. The division into risk groups is based on the stage of the disease and the response to induction therapy. However, the problem of relapse/refractory course of the disease remains a serious problem due to the lack of sufficiently effective therapeutic options. Currently, there is a sufficient amount of clinical data that reliably shows that a number of molecular biological factors can be used to create a new system of into risk groups stratification of patients with LBL. This review focuses on the analysis of various factors that may be responsible for the prognosis of LBL in children.

Key words: lymphoblastic lymphoma, acute lymphoblastic leukemia, non-Hodgkin lymphoma

Volchkov E.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 198–204.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-198-204

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 06.05.2020

Accepted 25.07.2020

Correspondence:
Egor V. Volchkov,
a research technician at the Lymphoma
Research Department, Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology, Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: volchcov.egor@yandex.ru

Лимфобластная лимфома (ЛБЛ) – это злокачественное новообразование, развивающееся из предшественников Т-клеток (Т-ЛБЛ) и В-клеток (В-ЛБЛ). Согласно последней версии классификации Всемирной организации здравоохранения, острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) и ЛБЛ рассматривают как разные проявления одного и того же заболевания [1]. По определению лимфомы от ОЛЛ отличает экстрамедуллярная локализация поражения с менее чем 25% бластных клеток в костном мозге с частотой примерно 1,3 случая на 100 000 человек [2, 3], а среди всех неходжкинских лимфом (НХЛ) у детей данный тип составляет треть от общего числа [4]. Среди подтипов ЛБЛ значительно чаще выявляется Т-ЛБЛ – 75–80% всех случаев, у 20% пациентов – В-ЛБЛ [5] и примерно в 5% случаев опухолевые

клетки имеют иммунофенотипические черты минимум 2 клеточных линий [6].

Основой для терапии ЛБЛ у детей в 1-й линии являются ОЛЛ-подобные протоколы. При использовании современных риск-адаптированных схем лечения удалось достичь ощутимого прогресса в терапии таких пациентов. Так, долгосрочная общая выживаемость (ОВ) при использовании протоколов группы ВФМ достигает 85–90% [7, 8]. С некоторыми модификациями данные протоколы являются базовыми в Европе, в том числе и в России. Примерно те же показатели выживаемости были достигнуты и при использовании американских схем лечения ОЛЛ группами St. Jude и COG (83–85%) [9, 10], а также другими исследовательскими коллективами. В основе большинства современных протоколов лечения ЛБЛ

лежит проведение интенсивной мультикомпонентной индукционной терапии с последующими консолидирующими курсами с применением высокодозного метотрексата. Применение же краниального облучения в настоящее время ограничено случаями с поражением центральной нервной системы (ЦНС) [11].

Несмотря на успехи терапии 1-й линии, рецидивы ЛБЛ трудно поддаются лечению, особенно Т-ЛБЛ. По данным группы BFM, ОВ пациентов с рецидивами/прогрессией ЛБЛ не превышает 15%, наименьшая ОВ наблюдается при нейрорецидивах [12]. Таким образом, существует необходимость в дальнейшей модификации проводимой терапии для профилактики рецидивов заболевания. Однако только интенсификация лечения не может быть применена ко всем случаям ЛБЛ ввиду существенного увеличения токсичности при имеющихся неплохих показателях ОВ и бессобытийной выживаемости (БСВ) в общей когорте пациентов. Более оправданными являются стратификация пациентов на группы риска и применение риск-адаптированного подхода с применением более интенсивных схем терапии в случае высокой вероятности рецидива/рефрактерного течения заболевания. На сегодняшний день основными критериями стратификации на группы риска являются стадия заболевания, а именно степень распространенности, которая основана на классификации St. Jude [13], и ответ на терапию индукции. Эти критерии не учитывают все многообразие течения ЛБЛ, поскольку при одинаковой степени распространенности опухолевого процесса может наблюдаться как рефрактерное течение, так и достижение полной и в перспективе долгосрочной ремиссии. Ответ на индукцию тоже не всегда может предсказать развитие рецидива. Таким образом, существует необходимость в создании более совершенной системы стратификации на группы риска с учетом биологических характеристик опухоли, что в перспективе даст предпосылки для интенсификации или деэскалирования терапии в зависимости от индивидуальных рисков.

Прогностические маркеры лимфобластной лимфомы

Исторически в качестве прогностических маркеров рассматривались такие клинические показатели, как возраст, пол, стадия заболевания, уровень лактатдегидрогеназы и т. д. В отдельных исследованиях была показана корреляция между исходами заболевания и такими параметрами, как возраст [14], пол [15], вовлечение ЦНС [10] и др., однако малое число включенных в исследование пациентов и зачастую противоречивые данные разных исследовательских групп не позволяют серьезно воспринимать данные маркеры в качестве надежных предикторов прогноза при ЛБЛ. В контексте вовлечения ЦНС стоит

сделать оговорку, что в большинстве современных протоколов такие пациенты получают более агрессивную ЦНС-направленную терапию, например краниальное облучение или дополнительные люмбальные пункции, что объясняет отсутствие разницы в исходах. Распространенность процесса или стадию заболевания в качестве прогностического маркера рационально рассматривать только в контексте В-ЛБЛ. Так, в исследовании EURO-LB 02 пациенты с локализованными стадиями заболевания (I/II) имели достоверно лучшую 5-летнюю БСВ по сравнению с распространенными (93% против 67%). Для Т-ЛБЛ различия в ОВ и БСВ показаны не были [8].

Одним из важнейших факторов определения прогноза заболевания является ответ на проводимую терапию. В исследовании EORTC 58881 отсутствие ответа на предфазу было ассоциировано с неблагоприятным исходом заболевания [16]. Однако в других исследованиях эти данные не были подтверждены. По аналогии с ОЛЛ в качестве прогностического маркера можно рассматривать сокращение опухоли после завершения индукции (фазы Ia в BFM-подобных протоколах). В данном случае используются международные критерии ответа на терапию детских НХЛ, принятые в 2015 г. [17]. В контексте ЛБЛ достаточно сокращения опухолевой массы на 35% на 33-й день индукции, что определено стандартными лучевыми методами исследования. Общим с ОЛЛ показателем является морфологическая ремиссия в костном мозге (менее 5% бластных клеток). Проблема данного подхода заключается в том, что он не позволяет модифицировать терапию на момент начала индукции, и пациенты с отсутствием ответа/прогрессией заболевания имеют экстремально низкие показатели ОВ даже на высокоинтенсивных схемах лечения, согласно данным группы BFM [12]. Кроме того, не решается проблема рецидивов. В данном контексте перспективным может быть использование позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в качестве метода визуализации остаточного образования, что может помочь в дифференцировке между резидуальной фиброзно-некротической массой и живой опухолевой тканью и формировании более достоверных критериев ремиссии заболевания. Однако отсутствие каких-либо достоверных клинических исследований не позволяет рекомендовать основываться только на данном методе.

Учитывая общность происхождения ОЛЛ и ЛБЛ, а также применение ОЛЛ-подобных протоколов терапии, появляется все больше клинических данных, демонстрирующих важную роль минимальной остаточной/резидуальной (МОБ) или минимальной диссеминированной (МДБ) болезни в качестве прогностического маркера при ЛБЛ. В

качестве основных методов используются проточная цитометрия (определение аберрантного иммунофенотипа) образцов костного мозга и периферической крови или различные диагностические платформы на основе технологии полимеразной цепной реакции (детекция клональных перестроек Т-клеточного рецептора (TCR) или реаранжировок цепей иммуноглобулинов). Так, по данным группы COG, наличие МДБ в костном мозге более 1% на этапе диагностики и проведения индукционной терапии, измеренной с помощью проточной цитометрии, ассоциировано с худшей БСВ у пациентов с Т-ЛБЛ [18]. При этом результаты измерения уровня МДБ в крови и костном мозге были сопоставимы. Другие исследования не выявили статистически значимой корреляции уровня МОБ, МДБ и клинических исходов, вероятно, по причине малого числа включенных пациентов [19, 20]. Однако измерение уровня МДБ на диагностическом этапе может быть оправдано для выявления поражения костного мозга с большей чувствительностью по сравнению с традиционными морфологическими методами. Группой AIEOP было показано, что при использовании мультипараметрической проточной цитометрии опухолевое поражение костного мозга удается обнаружить у 50% пациентов по сравнению с 20%, выявленными при стандартном морфологическом исследовании [21]. Важной составляющей определения МДБ также может быть обнаружение опухолевых клеток в ликоре в качестве маркера поражения ЦНС или рисков ЦНС-рецидива. Было показано, что использование проточной цитометрии для обнаружения опухолевых клеток в спинномозговой жидкости имеет прогностическое значение у детей с ОЛЛ [22, 23]. Учитывая, что рецидивы ЛБЛ, в том числе и ЦНС, имеют крайне неблагоприятный прогноз [12], использование данного метода может иметь важное прогностическое значение, однако отсутствие достаточного количества клинических данных о применении различных методов детекции МДБ не позволяет с уверенностью говорить об их клинической значимости в настоящее время.

Совершенно новым направлением в детекции МДБ/МОБ при НХЛ может быть использование метода секвенирования нового поколения (NGS), чувствительность которого ограничена только техническими возможностями конкретной лаборатории и количеством/качеством исследуемого материала. А в сочетании с детекцией клональных перестроек тяжелых и легких цепей иммуноглобулинов (Ig) вместе с перестройками TCR данный метод имеет и большую специфичность по сравнению с проточной цитометрией [24, 25]. Недавно разработанный новый метод детекции МОБ/МДД, основанный на сочетании качественного и коли-

чественного обнаружения клональных перестроек Ig/TCR, может быть с успехом применен для этих целей с заявленной чувствительностью до 10^{-6} [26]. Принципиальным отличием данного метода является еще и то, что он позволяет детектировать перестройки альфа-цепи TCR, что недоступно остальным методам на основе NGS [27].

Молекулярно-биологические маркеры высокого риска

Имунофенотипирование опухолевых клеток необходимо при определении линейности ЛБЛ. Имунофенотипически ЛБЛ неотличима от ОЛЛ и так же, как при остром лейкозе, могут быть выявлены относительно редкие варианты ЛБЛ, которые традиционно ассоциируют с неблагоприятным прогнозом. К таким подтипам могут быть отнесены ЛБЛ из ранних предшественников Т-клеток (рТп-ЛБЛ) и ЛБЛ с маркерами разных клеточных линий (миелоидной, Т-ЛБЛ, В-ЛБЛ – М/Т/В-ЛБЛ). Группой COG были представлены результаты терапии 7 пациентов с рТп-ЛБЛ. Учитывая малое количество случаев, получить статистически достоверные различия с группой пациентов с Т-ЛБЛ не удалось, однако больные с рТп-ЛБЛ имели тенденцию к более низкой БСВ [28]. Наличие ЛБЛ со смешанным фенотипом также может говорить о высоком риске прогрессии/рецидива заболевания. В исследование EURO-LB 02 были включены 11 таких пациентов (7 – с В/М-ЛБЛ и по 2 – с Т/М-ЛБЛ и Т/В-ЛБЛ). Учитывая малое число пациентов, также не удалось получить достоверные данные о влиянии этого маркера на исходы терапии [29]. Однако в ретроспективном исследовании группы ALL-BFM дети с лейкозом/лимфомой со смешанным фенотипом имели значительно худшую БСВ по сравнению с общей когортой пациентов [30].

Помимо иммунофенотипических маркеров ЛБЛ и ОЛЛ объединяет еще и спектр генетических изменений, выявляемых различными молекулярно-генетическими методами. При цитогенетическом исследовании у половины пациентов с Т-клеточным ОЛЛ (Т-ОЛЛ) находят рекуррентные хромосомные транслокации. Большинство этих транслокаций происходят с участием локусов генов *TCR TRA/TRD* (на хромосоме 14q11) или *TRB* (на хромосоме 7q34), что приводит к дисрегуляции экспрессии таких генов-партнеров, как *MYC*, *TAL1*, *LYL1*, *LMO1* и кластеров генов *LMO2*, *TLX1*, *TLX3*, *HOXA* путем их юкстапозиции с регуляторным регионом генов *TCR*. Такие транслокации определяют генетические подтипы Т-ОЛЛ [31]. Также возможны и другие хромосомные поломки с делециями хромосомных регионов 6q, 9p21, мутациями в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, дупликацией *MYB* и др. [32, 33].

По сравнению с Т-ОЛЛ цитогенетические поломки при Т-ЛБЛ охарактеризованы достаточно плохо, особенно у детей и подростков [34]. Современные данные указывают на то, что мутации, свойственные Т-ОЛЛ, могут также встречаться и при Т-ЛБЛ [1]. Также считается, что одним из основных патогенетических событий в генезе Т-ЛБЛ, как и при Т-ОЛЛ, является гиперактивация NOTCH1-сигнального пути, которая возникает в результате мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7*, которые наблюдаются более чем в 50% случаев [20, 35].

В последнее время публикуется все больше данных, показывающих прогностическую роль различных генетических событий в прогнозе ОЛЛ. Так, было показано прогностическое значение мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7* и неблагоприятное – в генах *N/K-RAS* (MEK-сигнальный каскад) и *PTEN* (PI3K-путь) [36, 37] при Т-ОЛЛ, а также мутаций в генах-регуляторах клеточной дифференцировки при В-клеточном ОЛЛ (В-ОЛЛ), например в *IKZF1*, *CDKN2A/2B*, *BTG1*, *PAX5* и др. [38, 39]. Учитывая биологическую схожесть ОЛЛ и ЛБЛ, прогностическая роль данных мутаций исследуется и при ЛБЛ. Опубликованы первые данные, показывающие прогностическое значение мутаций в генах *NOTCH1*, *FBXW7*, *PTEN* при Т-ЛБЛ [35, 40]. Основываясь на имеющихся данных, в августе 2019 г. группой BFM было инициировано первое рандомизированное мультицентровое исследование LBL-2018, имеющее цель показать прогностическое значение описанных выше мутаций при Т-ЛБЛ, с использованием нового генетического классификатора и интенсифицированных схем терапии [41].

По данным исследования EURO-LB02, мутации в NOTCH1-сигнальном пути ассоциированы с достоверно лучшей БСВ пациентов с Т-ЛБЛ по сравнению с группой без данных мутаций [20]. Белок NOTCH1 является трансмембранным пептидом, включающим внеклеточные домены с EGF-подобными повторами для связывания с лигандом, и внутриклеточный домен, выполняющий функцию трансдукции сигнала. После связывания с лигандом, например Jagged, происходят протеолитическое отщепление внутриклеточного домена и транспортировка его в ядро клетки, после чего происходит активация генов-мишеней. Сигнальный путь NOTCH1 эволюционно консервативен и играет важную роль в регуляции развития, дифференцировки и апоптоза Т-клеток. Активирующие мутации гена *NOTCH1* приводят к гиперактивации данного сигнального пути [32]. Ген *FBXW7* кодирует субъединицу комплекса E3-убиквитинлигазы, ответственного за деградацию целевых молекул, в том числе и NOTCH1. Ингибирующие мутации в гене *FBXW7* приводят к потере возможности для распознавания активированного пути

NOTCH1 и его гиперактивации [42]. Прогностическую значимость может иметь и ген *KMT2D*, который также участвует в NOTCH1-сигнальном пути. Инактивирующие мутации в гене *KMT2D* приводят к нарушению функции комплекса MLL4/KMT2D, выполняющего ко-активаторную функцию для SHARP-фактора, который с помощью белка RBP-J осуществляет активацию целевых генов NOTCH1-пути [43]. По неопубликованным данным, представленным V. Minard-Colin на собрании группы EICNHL в ноябре 2019 г. в Гетеборге, инактивирующие мутации в гене *KMT2D* ассоциированы с неблагоприятным прогнозом у детей с Т-ЛБЛ. Другим геном, мутации в котором считаются прогностически неблагоприятными, является *PTEN*. Он является негативным регулятором PI3K-АКТ-пути, повышение активности которого играет значимую роль в развитии Т-ОЛЛ [44]. Результаты группы BFM показывают, что инактивирующие мутации в гене *PTEN* ассоциированы с достоверно худшей безрецидивной выживаемостью и более высокой частотой прогрессии/рецидива заболевания у детей с Т-ЛБЛ [40]. Сложность в понимании биологической роли гена *PTEN* в течении ЛБЛ заключается в том, что другие активирующие мутации в PI3K-АКТ-пути, например в генах *PIK3R1* и *PIK3CA*, не обладают столь выраженным негативным эффектом. Более того, активация NOTCH1-сигнального пути вызывает снижение активности PTEN [44]. Однако сочетание с активирующими мутациями *NOTCH1* полностью нивелирует негативное воздействие инактивирующих мутаций *PTEN* [40]. По всей видимости, механизм негативного воздействия мутаций *PTEN* при Т-ЛБЛ не ограничивается гиперактивацией PI3K-АКТ-пути, а реализуется через дополнительные механизмы.

RAS-сигнальный путь также задействуется в развитии Т-ОЛЛ/ЛБЛ. Предлагаемые генетические классификаторы показывают, что наличие активирующих мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* могут быть ответственны за неблагоприятный прогноз при Т-ОЛЛ [36, 45]. Однако малое количество опубликованных случаев ЛБЛ с этими мутациями не позволяет с уверенностью говорить об их прогностическом значении при данном заболевании, но учитывая биологическую схожесть с Т-ОЛЛ, статус генов *KRAS* и *NRAS* может быть важным фактором прогноза и в перспективе – основанием для выбора таргетной терапии [46].

Помимо точечных мутаций более крупные генетические события могут быть важными прогностическими маркерами. В частности, потеря гетерозиготности (LOH) по участку 6-й хромосомы (6q14–q24) является сильным маркером негативного прогноза у детей с Т-ЛБЛ [35, 47, 48]. При этом авторы указывают на регион 6q16 как на наиболее прогностически значимый. Важно отметить, что

большую значимость может нести и регион 6q15, на котором располагается ген *CASP8AP2 (FLASH)*, его делеция также описана в качестве негативного маркера у детей с Т-ЛБЛ [20]. В данной работе авторы исследовали влияние различных реаранжировок TCR на прогноз заболевания. Как и при Т-ОЛЛ [49], отсутствие биаллельной делеции (ABD) гамма-локуса TCR (TRG) было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у детей с Т-ЛБЛ [20]. Данный факт объясняется тем, что ABD TRG соответствует стадии раннего тимокита перед V(D)/J-рекомбинацией, что коррелирует с худшей БСВ у детей с Т-ОЛЛ [49].

При В-ЛБЛ принципиальное значение имеет определение специфических для В-ОЛЛ транслокаций, таких как KMT2A-реаранжировки [50], t(9;22)(q34;q11) [51], t(1;19)(q23;p13) [52] и др., а также изменение числа копий генов-регуляторов лимфопоэза, таких как *IKZF1*, *PAX5*, *CDKN2A/2B* и др. Как показывают недавние исследования, спектр делеций в данных генах при В-ЛБЛ аналогичен В-ОЛЛ [53]. Таким образом, может оказаться оправданным применение предложенных для В-ОЛЛ генетических классификаторов, особенно в случае отсутствия повторяющихся хромосомных реаранжировок [38, 39].

Дискуссия

Применение современных риск-адаптированных ОЛЛ-направленных протоколов привело к существенному увеличению выживаемости у детей как с ОЛЛ, так и с ЛБЛ. Однако рецидивы заболевания представляют собой нерешенную проблему с ограниченным количеством эффективных схем терапии. Применяемая при терапии детских ЛБЛ традиционная для НХЛ система стратификации не учитывает биологические особенности опухоли и имеет слабое прогностическое значение при Т-клеточном варианте ЛБЛ. Биологическая общность между ОЛЛ и ЛБЛ и накопленные клинические данные позволяют утверждать, что ряд прогностических маркеров, в том числе и молекулярно-генетических, характерных для ОЛЛ, могут быть применены и при ЛБЛ. В 2019 г. стартовал международный исследовательский протокол LBL-2018, в котором пациенты без мутаций в генах *NOTCH1* и *FBXW7* относятся к высокой группе риска с рандомизацией на ветвь с более интенсивной терапией. В рамках протокола планируется исследовать прогно-

стическое значение и других молекулярно-биологических маркеров [41]. Очевидно, что по мере накопления клинических данных может возникнуть необходимость в создании генетического классификатора для выделения отдельных молекулярно-биологических подгрупп среди пациентов с ЛБЛ для подбора оптимальной терапии. Наиболее подходящими маркерами для Т-ЛБЛ, помимо описанных выше *NOTCH1* и *FBXW7*, являются определение мутационного статуса генов *PTEN*, *N/K-RAS*, потери гетерозиготности 6q, а при В-ЛБЛ – выявление различных хромосомных перестроек и мутаций, характерных для В-ОЛЛ.

Помимо разделения на молекулярно-генетические подгруппы, современные риск-адаптированные протоколы для лечения ОЛЛ отличает мониторинг ответа на проводимую терапию с использованием проточной цитометрии и/или молекулярно-биологических методов (полимеразная цепная реакция, высокопроизводительное секвенирование). Для ЛБЛ данные методики могут также найти свое место в современных протоколах терапии. Так, детекция МДБ или МОБ в крови и костном мозге в сочетании с проточной цитометрией спинномозговой жидкости может быть важным дополнительным фактором для констатации ремиссии заболевания. Нерешенным вопросом также является применение различных методов визуализации, традиционно используемых для оценки ответа при лимфомах. Так, на сегодняшний день нет рекомендаций о применении позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, у детей с ЛБЛ, хотя данный метод представляется крайне перспективным для констатации ремиссии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Volchkov E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

Olshanskaya Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Arber D., Orazi A., Hasserjian R., Thiele J., Borowitz M.J., Le Beau M.M., et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127 (20): 2391–405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544
- Dores G., Devesa S., Curtis R., Linet M.S., Morton L.M., et al. Acute leukemia incidence and patient survival among children and adults in the United States, 2001–2007. *Blood* 2012; 119 (1): 34–43. DOI: 10.1182/blood-2011-04-347872
- Sant M., Allemani C., Tereanu C., De Angelis R., Capocaccia R., Visser O., et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116 (19): 3724–34. DOI: 10.1182/blood-2010-05-282632
- Burkhardt B., Zimmerman M., Oschlies I., Niggli F., Mann G., Parwaresch R., et al. The impact of age and gender on biology, clinical features and treatment outcome of non-Hodgkin lymphoma in childhood and adolescence. *Br J Haematol* 2005; 131 (1): 39–49. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05735.x
- Oschlies I., Burkhardt B., Salaverria I., Rosenwald A., d'Amore E.S.G., Szczepanowski M., et al. Clinical, pathological and genetic features of primary mediastinal large B-cell lymphomas and mediastinal gray zone lymphomas in children. *Haematologica* 2011; 96 (2): 262–8. DOI: 10.3324/haematol.2010.030809
- WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon. IARC. 2008.
- Reiter A., Schrappe M., Ludwig W., Tiemann M., Parwaresch R., Zimmermann M., et al. Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 2000; 95 (2): 416–21.
- Landmann E., Burkhardt B., Zimmermann M., Meyer U., Woessmann W., Klapper W., et al. Results and conclusions of the European Intergroup EURO-LB02 trial in children and adolescents with lymphoblastic lymphoma. *Haematologica* 2017; 102 (12): 2086–96. DOI: 10.3324/haematol.2015.139162
- Sandlund J., Pui C.H., Zhou Y., Behm F.G., Onciu M., Razzouk B.I., et al. Effective treatment of advanced-stage childhood lymphoblastic lymphoma without prophylactic cranial irradiation: results of St Jude NHL13 study. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1127–30. DOI: 10.1038/leu.2008.400
- Abromowitch M., Termuhlen A., Chang M., High-Dose Methotrexate and Early Intensification of Therapy Do Not Improve 3 Year EFS in Children and Adolescents with Disseminated Lymphoblastic Lymphoma. Results of the Randomized Arms of COG A5971. *Blood* 2008; 112 (11): 3610. DOI: 10.1182/blood.V112.11.3610.3610
- Burkhardt B., Woessmann W., Zimmermann M., Kontny U., Vormoor J., Doerffel W., et al. Impact of cranial radiotherapy on central nervous system prophylaxis in children and adolescents with central nervous system-negative stage III or IV lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2006; 24 (3): 491–9. DOI: 10.1200/JCO.2005.02.2707
- Burkhardt B., Reiter A., Landmann E., Lang P., Lassay L., Dickerhoff R., et al. Poor Outcome for Children and Adolescents With Progressive Disease or Relapse of Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Berlin-Frankfurt-Muenster Group. *J Clin Oncol* 2009; 27 (20): 3363–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.3367
- Murphy S. Classification, staging and end results of treatment of childhood non-Hodgkin's lymphomas: dissimilarities from lymphomas in adults. *Semin Oncol* 1980; 7 (3): 332–9.
- Tubergen D., Krailo M., Meadows A., Rosenstock J., Kadin M., Morse M., et al. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 1995; 13 (6): 1368–76. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.6.1368
- Burkhardt B., Oschlies I., Klapper W., Zimmermann M., Woessmann W., Meinhardt A., et al. Non-Hodgkin's lymphoma in adolescents: experiences in 378 adolescent NHL patients treated according to pediatric NHL-BFM protocols. *Leukemia* 2011; 25 (1): 153–60. DOI: 10.1038/leu.2010.245
- Uyttebroeck A., Suciu S., Laureys G., Robert A., Pacquement H., Ferster A., et al. Treatment of childhood T-cell lymphoblastic lymphoma according to the strategy for acute lymphoblastic leukaemia, without radiotherapy: long term results of the EORTC CLG 58881 trial. *Eur J Cancer* 2008; 44 (6): 840–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.02.011
- Sandlund J., Guillerman R., Perkins S., Pinkerton C.R., Rosolen A., Patte C., et al. International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Response Criteria. *J Clin Oncol* 2015; 33 (18): 2106–11. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.0745
- Coustan-Smith E., Sandlund J., Perkins S., Chen H., Chang M., Abromowitch M., et al. Minimal Disseminated Disease in Childhood T-Cell Lymphoblastic Lymphoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3533–9. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.1318
- Stark B., Avigad S., Luria D., Manor S., Reshef-Ronen T., Avrahami G., et al. Bone marrow minimal disseminated disease (MDD) and minimal residual disease (MRD) in childhood T-cell lymphoblastic lymphoma stage III, detected by flow cytometry (FC) and real-time quantitative polymerase chain reaction (RQ-PCR). *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52 (1): 20–5. DOI: 10.1002/pbc.21823
- Callens C., Baleyrier F., Lengline E., Abdelali R.B., Petit A., Villarese P., et al. Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30 (16): 1966–73. DOI: 10.1200/JCO.2011.39.7661
- Mussolin L., Buldini B., Lovisa F., Carraro E., Disarò S., Nigro L.L., et al. Detection and role of minimal disseminated disease in children with lymphoblastic lymphoma: The AIEOP experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (11): 1906–13. DOI: 10.1002/pbc.25607
- Thastrup M., Marquart H., Levinsen M., Grell K., Abrahamsson J., Albertsen B.K., et al. Flow cytometric detection of leukemic blasts in cerebrospinal fluid predicts risk of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia: a Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology study. *Leukemia* 2020; 34 (2): 336–46. DOI: 10.1038/s41375-019-0570-1
- Popov A., Henze G., Verzhbitskaya T., Roumiantseva J., Lagoyko S., Khlebnikova O., et al. Absolute count of leukemic blasts in cerebrospinal fluid as detected by flow cytometry is a relevant prognostic factor in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (5): 1331–9. DOI: 10.1007/s00432-019-02886-3
- Brüggemann M., Schrauder A., Raff T., Pfeifer H., Dworzak M., Ottman O.G., et al. Standardized MRD quantification in European ALL trials: proceedings of the Second International Symposium on MRD assessment in Kiel, Germany, 18–20 September 2008. *Leukemia* 2010; 24 (3): 521–35. DOI: 10.1038/leu.2009.268
- Brüggemann M., Kotrová M., Knecht H., Bartram J., Boudjogha M., Bystry V., et al. Standardized next-generation sequencing of immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations for MRD marker identification in acute lymphoblastic leukaemia: a EuroClonality-NGS validation study. *Leukemia* 2019; 33 (9): 2241–53. DOI: 10.1038/s41375-019-0496-7
- Комков А.Ю., Мирошниченко А.М., Ольшанская Ю.В., Мякова Н.В., Дьяко-

- нова Ю.Ю., Минервина А.А. и др. Детекция перестроек иммуноглобулиновых генов при острых лимфобластных лейкозах с использованием высокопроизводительного секвенирования нового поколения. *Гематология и трансфузиология* 2016; 61 (4): 200–204. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-200-204
27. Komkov A., Miroshnichenkova A., Nugmanov G., Popov A., Pogorelyy M., Zapletalova E., et al. High-throughput sequencing of T-cell receptor alpha chain clonal rearrangements at the DNA level in lymphoid malignancies. *Br J Haematol* 2020; 188 (5): 723–31. DOI: 10.1111/bjh.16230
 28. Patel J., Smith L., Anderson J., Abromowitch M., Campana D., Jacobsen J., et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2012; 159 (4): 454–61. DOI: 10.1111/bjh.12042
 29. Oshlies I., Burkhardt B., Chassagne-Clement C., d'Amore E.S., Hansson U., Hebeda K., et al. Diagnosis and immunophenotype of 188 pediatric lymphoblastic lymphomas treated within a randomized prospective trial: experiences and preliminary recommendations from the European childhood lymphoma pathology panel. *Am J Surg Pathol* 2011; 35 (6): 836–44. DOI: 10.1097/PAS.0b013e318213e90e
 30. Gerr H., Zimmermann M., Schrappe M., Dworzak M., Ludwig W.-D., Bradtke J., et al. Acute leukaemias of ambiguous lineage in children: characterization, prognosis and therapy recommendations. *Br J Haematol* 2010; 149 (1): 84–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.08058.x
 31. Olshanskaya Y., Kazakova A., Tsaur G., Zerkalenskaya E., Soldatkina O., Aprelova E., et al. Clinical significance of cytogenetic changes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the multicenter group Moscow-Berlin (MB). *Leuk Lymphoma* 2019; 60 (2): 426–32. DOI: 10.1080/10428194.2018.1485904
 32. Aifantis I., Raetz E., Buonamici S. Molecular pathogenesis of T-cell leukaemia and lymphoma. *Nat Rev Immunol* 2008; 8 (5): 380–90. DOI: 10.1038/nri2304
 33. Park M., Taki T., Oda M. FBXW7 and NOTCH1 mutations in childhood T cell acute lymphoblastic leukaemia and T cell non-Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2009; 145 (2): 198–206. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07607.x
 34. Burkhardt B., Hermiston M. Lymphoblastic lymphoma in children and adolescents: review of current challenges and future opportunities. *Br J Haematol* 2019; 185 (6): 1158–70. DOI: 10.1111/bjh.15793
 35. Bonn B., Rohde M., Zimmermann M., Dworzak M., Ludwig W.-D., Bradtke J., et al. Incidence and prognostic relevance of genetic variations in T-cell lymphoblastic lymphoma in childhood and adolescence. *Blood* 2013; 121 (16): 3153–60. DOI: 10.1182/blood-2012-12-474148
 36. Trinquand A., Tanguy-Schmidt A., Ben Abdelali R., Lambert J., Beldjord K., Lengliné E., et al. Toward a NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN-based oncogenetic risk classification of adult T-cell acute lymphoblastic leukemia: a Group for Research in Adult Acute Lymphoblastic Leukemia study. *J Clin Oncol* 2013; 31 (34): 4333–42. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5292
 37. Petit A., Trinquand A., Chevret S., Balzerini P., Cayuela J.-M., Grardel N., et al. Oncogenetic mutations combined with MRD improve outcome prediction in pediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2018; 131 (3): 289–300. DOI: 10.1182/blood-2017-04-778829
 38. Moorman A., Enshaie A., Schwab C., Wade R., Chilton L., Elliott A., et al. A novel integrated cytogenetic and genomic classification refines risk stratification in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2014; 124 (9): 1434–44. DOI: 10.1182/blood-2014-03-562918
 39. Stanulla M., Dagdan E., Zaliouva M., Möricke A., Palmi C., Cazzaniga G., et al. IKZF1plus Defines a New Minimal Residual Disease-Dependent Very-Poor Prognostic Profile in Pediatric B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2018; 36 (12): 1240–9. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3617
 40. Balbach S., Makarova O., Bonn B., Zimmermann M., Rohde M., Oshlies I., et al. Proposal of a genetic classifier for risk group stratification in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma reveals differences from adult T-cell lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2016; 30 (4): 970–3. DOI: 10.1038/leu.2015.203
 41. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04043494
 42. O'Neil J., Grim J., Strack P., Rao S., Tibbitts D., Winter C., et al. FBW7 mutations in leukemic cells mediate NOTCH pathway activation and resistance to gamma-secretase inhibitors. *J Exp Med* 2007; 204 (8): 1813–24. DOI: 10.1084/jem.20070876
 43. Oswald F., Rodriguez P., Giaimo B., Antonello Z.A., Mira L., Mittler G., et al. A phospho-dependent mechanism involving NCoR and KMT2D controls a permissive chromatin state at Notch target genes. *Nucleic Acids Res* 2016; 44 (10): 4703–20. DOI: 10.1093/nar/gkw105
 44. Palomero T., Dominguez M., Ferrando A. The role of the PTEN/AKT Pathway in NOTCH1-induced leukemia. *Cell Cycle* 2008; 7 (8): 965–70. DOI: 10.4161/cc.7.8.5753
 45. Petit A., Trinquand A., Chevret S. Oncogenetic Risk Classification Based on NOTCH1/FBXW7/RAS/PTEN Mutation Profiles Improves Outcome Prediction in Pediatric T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia, Treated According to the Fralle 2000 T Guidelines. *Blood* 2016; 128 (22): 1083. DOI: 10.1182/blood.V128.22.1083.1083
 46. Irving J., Matheson E., Minto L., Blair H., Case M., Halsey C., et al. Ras pathway mutations are prevalent in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia and confer sensitivity to MEK inhibition. *Blood* 2014; 124 (23): 3420–30. DOI: 10.1182/blood-2014-04-531871
 47. Burkhardt B., Bruch J., M Zimmermann M., Strauch K., Parwaresch R., Ludwig W.-D., et al. Loss of heterozygosity on chromosome 6q14–q24 is associated with poor outcome in children and adolescents with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2006; 20 (8): 1422–9. DOI: 10.1038/sj.leu.2404275
 48. Burkhardt B., Moericke A., Klapper W., Greene F., Salzburg J., Damm-Welk C., et al. Pediatric precursor T lymphoblastic leukemia and lymphoblastic lymphoma: Differences in the common regions with loss of heterozygosity at chromosome 6q and their prognostic impact. *Leuk Lymphoma* 2008; 49 (3): 451–61. DOI: 10.1080/10428190701824551
 49. Yang Y., Hsiao C., Chen H., Lin K.-H., Jou S.-T., Chen J.-S., et al. Absence of biallelic TCRγ deletion predicts induction failure and poorer outcomes in childhood T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (6): 846–51. DOI: 10.1002/pbc.24021
 50. Larish A., Dolan M., Casey T., Perkins J. Bilateral ovarian B-lineage lymphoblastic lymphoma with MLL gene rearrangement: a novel case in infancy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37 (4): e215–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000296
 51. Boddu P., Yin C., Kanagal-Shamanna R., Tang G., Thakral B., Kadia T., et al. An Unsuspected Finding of t(9;22): A Rare Case of Philadelphia Chromosome-Positive B-Lymphoblastic Lymphoma. *Case Rep Hematol* 2017; 2017: 2413587. DOI: 10.1155/2017/2413587
 52. Kubota-Tanaka M., Osumi T., Miura S., Tsujimoto H., Imamura T., Nishimura A., et al. B-lymphoblastic lymphoma with TCF3-PBX1 fusion gene. *Haematologica* 2019; 104 (1): e35–37. DOI: 10.3324/haematol.2018.199885
 53. Meyer J., Zhou D., Mason C., Downie J.M., Rodic V., Abromowitch M., et al. Genomic characterization of pediatric B-lymphoblastic lymphoma and B-lymphoblastic leukemia using formalin-fixed tissues. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7). DOI: 10.1002/pbc.26363

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения

Н.В. Жуков^{1,2}, Л.Л. Казакова¹, Г.А. Новичкова¹

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

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

Несмотря на то, что тошнота и рвота (ТИР), индуцированные цитостатической терапией, редко носят жизнеугрожающий характер, с точки зрения пациентов, это одно из наиболее тяжело переносимых осложнений, зачастую имеющее мучительный характер. Кроме того, ТИР могут усугублять течение других осложнений и патологических состояний. Современная антиэметическая профилактика позволяет значительно снизить частоту развития ТИР у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию, однако до настоящего времени в детской популяции неадекватный контроль ТИР наблюдается значимо чаще, чем у взрослых, а арсенал противорвотных препаратов в силу регуляторных особенностей исследований лекарственных средств в детской практике обновляется с запозданием. Целью данной статьи является ознакомление с современными стандартами профилактики и лечения ТИР у детей и подростков, а также с возможными путями их совершенствования.

Ключевые слова: тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, дети, подростки, антиэметики, эметогенность

Жуков Н.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 205–223.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223

The prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents receiving cancer treatment: the current status and possibilities for improvement

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Kazakova¹, G.A. Novichkova¹

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

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Even though chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) rarely become life-threatening, they are regarded by patients as one of the most unbearable complications and can often cause great suffering. CINV may also be an aggravating factor for other complications and pathological conditions. The currently available antiemetic prophylaxis can greatly reduce the incidence of CINV in children and adolescents receiving cancer treatment. However, inadequate management of CINV is still much more common in children than in adults, and the integration of new antiemetic drugs into pediatric care is delayed because of specific regulatory requirements for drug studies in children. The aim of this article is to present current standards for prevention and treatment of CINV in children and adolescents as well as to suggest ways to improve them.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetic therapy, children, adolescents, antiemetics, emetogenicity

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 205–223.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223

Тошнота и рвота (ТИР) – одно из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии, и хотя они не несут непосредственной угрозы для жизни, однако выраженно снижают ее качество, зачастую усугубляют течение других осложнений и состояний. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР был достигнут большой прогресс, позволивший значимо снизить остроту проблемы. Однако и в настоящее время эти осложнения встречаются еще достаточно часто, что

требует дальнейшего совершенствования методов их профилактики и лечения.

Разработка и оптимизация методов профилактики и лечения ТИР у детей является отдельной и не решенной до настоящего времени проблемой, что обусловлено особенностями детской популяции (малочисленность пациентов, интенсивные многодневные режимы противоопухолевой терапии, трудности объективной оценки ТИР и т. д.) и регуляторными особенностями внедрения новых препара-

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 17.09.2020

Принята к печати 15.10.2020

Контактная информация:

Казакова Лилия Леонидовна, врач-детский онколог отделения гематологии и онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 17.09.2020

Accepted 15.10.2020

Correspondence:

Lilia L. Kazakova, pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

ратов и методик в педиатрии. Так, например, еще чуть более 10 лет назад валидированные методы оценки ТИР у детей отсутствовали, что значительно затрудняло проведение педиатрических исследований противорвотной терапии, в результате чего большинство рекомендаций по профилактике ТИР в педиатрии являлись копией таковых для взрослых [1]. Однако недавно такие инструменты (рисунок 1А, Б) для стандартизированной оценки ТИР в детской практике были разработаны и валидированы [2, 3], это позволяет проводить полноценные исследования в педиатрии и, соответственно, вырабатывать педиатрические рекомендации уже на основании «детских» исследований. На настоящий момент наиболее всеобъемлющие и периодически обновляемые рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей разработаны Канадской педиатрической онкологической группой (Pediatric Oncology Group of Ontario, POGO). В последующем эти рекомендации были адаптированы и опубликованы Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG) в виде 4 отдельных статей, посвященных классификации препаратов по степени эметогенности [4], профилактике и лечению острой [5] и предшествующей [6] ТИР, лечению прорывной и рефрактерной ТИР [7]. Другой вариант рекомендаций по профилактике и лечению ТИР в педиатрии был разработан Американской ассоциацией клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology, ASCO) и в качестве самостоятельного раздела включен в общее для детей и взрослых руководство [8]. Однако количество педиатрических исследований в области профилактики и лечения ТИР, как и число включаемых в них пациентов, по-прежнему невелико, скорость внедрения новых препаратов ограничена необходимостью их повторной регистрации для использования в педиатрической практике, что во многом служит поводом для некоторого «отставания» детских рекомендаций.

Цель работы: представить основные понятия и принципы профилактики и лечения ТИР у детей и подростков, а также пути возможного увеличения их эффективности.

Основные понятия

Эметогенность

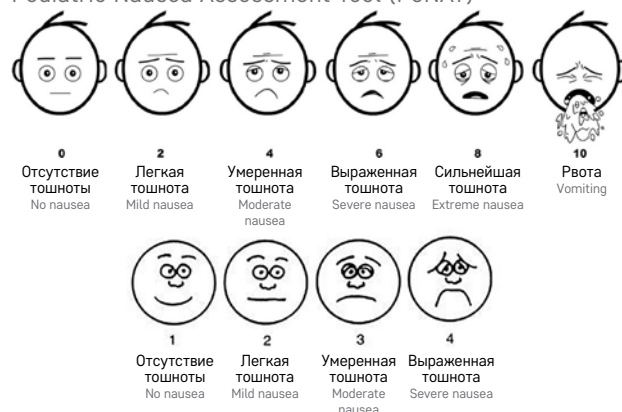
Эметогенность – показатель, характеризующий вероятность развития рвоты после однократного применения противоопухолевого препарата без профилактического использования антиэметиков. Выделяют минимальную (шанс на развитие рвоты < 10%), низкую (10–30%), среднюю (31–90%) и высокую (> 90%) эметогенность. В случае, если при определении уровня эметогенности все же используется противорвотная профилактика (когда исходя из предварительных данных использовать препарат

Рисунок 1

А – графическая шкала оценки ТИР Бакстера; Б – шкала оценки детской тошноты (PeNAT)

Figure 1

A – The Baxter Animated Retching Faces scale; Б – The Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT)



без профилактики невозможно по этическим или другим соображениям), то наличие на ее фоне рвоты у 10% пациентов и более считается неудачей и препарат относят к более высокому уровню эметогенности (рисунок 2). Если не отмечено особо, то при использовании комбинированной профилактики эметогенность определяется по наиболее эметогенному препарату, входящему в ее состав. Однако для некоторых комбинаций существует суммарная оценка степени их эметогенности, которая и должна использоваться.

Необходимо отметить, что по сравнению с рекомендациями COG от 2011 г. [9], являвшимися копией «взрослой» классификации степени эметогенности от 2006–2007 гг., современные рекомендации этой группы от 2019 г. [4] опираются уже на «детские» исследования и отличаются от предыдущих как по набору препаратов, так и по оценке уровня их эметогенности (таблица 1). Однако с учетом того, что в настоящее время значительное число противоопухолевых препаратов, зарегистрированных для использования только во взрослой практике, начинают применяться у детей и подростков, они могут пока отсутствовать в «детском» списке и, соответственно, для них уровень эметогенности может быть определен лишь по «взрослым» рекомендациям, обновляющимся пока более регулярно [8], тем более что ASCO в отличие от COG продолжает использовать единую классификацию эметогенности для взрослых и детей (таблица 1).

Отдельно рекомендации ASCO предусматривают определение эметогенности для препаратов, принимаемых *per os*, разделяя их на 2 группы (умеренно высокая – шанс на развитие ТИР ≥ 30% и низкая – минимальная – менее 30%). Подобное деление вызвано методологическими проблемами с определением эметогенности пероральной терапии. К препаратам с умеренно высокой эметогенностью

последние рекомендации ASCO относят: абемациклиб, авапритиниб, бозутиниб, кабозантиниб, церитиниб, кризотиниб, циклофосфамид, назитиниб, федратиниб, гексаметилмеламин, иматиниб, левантиниб, ломустин, мидостаурин, нирапариб, прокарбазин, рибоциклиб, рукапариб, селинексор, TAS-102 (трифлуридин + типирацил), темозоломид, винорелбин. Соответственно, другие противоопухолевые препараты для приема *per os* относят к низкому-минимальному классу эметогенности.

Виды тошноты и рвоты

В настоящий момент выделяют 2 основных вида ТИР, непосредственно индуцируемых проведением

противоопухолевой терапии, которые различаются между собой по времени наступления, выраженности, подлежащим механизмам и ответу на доступные противорвотные препараты: острую ТИР, развивающуюся в первые 24 ч после введения цитостатиков, и отсроченную – развивающуюся в более поздние сроки. Ведущими в инициальном развитии острой и отсроченной ТИР являются биологически активные субстанции, выделяющиеся в ответ на введение цитостатиков и различными путями стимулирующие рвотный центр, однако их спектр различается между этими 2 типами ТИР. В последующем при неэффективном инициальном контроле к причинам развития

Рисунок 2

Алгоритм классификации эметогенности химиотерапии

Figure 2

Chemotherapy emetogenicity classification algorithm

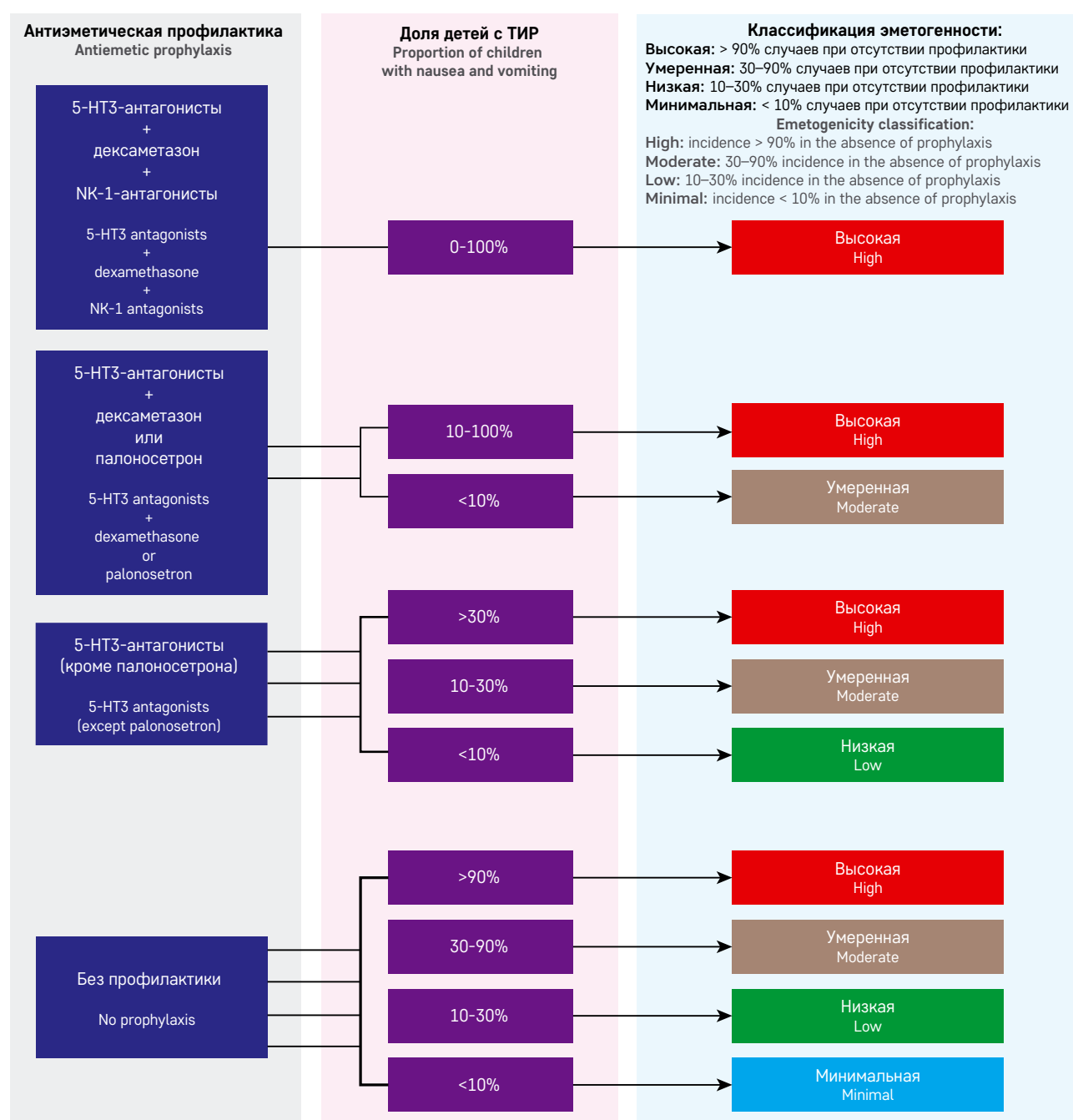


Таблица 1

Определение уровня эметогенности противоопухолевой терапии для педиатрической и взрослой практики

Table 1

The emetogenicity of antineoplastic agents in pediatric and adult patients

Вид терапии Type of therapy	Рекомендации COG 2019 г. (педиатрические) COG 2019 guidelines (for pediatric patients)	Рекомендации ASCO 2020 г. (общие для взрослых и детей) ASCO 2020 Guidelines (for adults and children)
Высокая степень эметогенности (> 90%) High emetogenicity (> 90%)		
Монотерапия Monotherapy	- Аспарагиназа (Erwinia) (в/в) $\geq 20\,000$ МЕ/м² Asparaginase (Erwinia) (IV) $\geq 20,000$ IU/m² - Бусульфан (в/в) $\geq 0,8$ мг/кг Busulfan (IV) ≥ 0.8 mg/kg - Бусульфан (per os) ≥ 1 мг/кг Busulfan (per os) ≥ 1 mg/kg - Карбоплатин (в/в) ≥ 175 мг/м² Carboplatin (IV) ≥ 175 mg/m² - Цисплатин (в/в) ≥ 12 мг/м² Cisplatin (IV) ≥ 12 mg/m² - Циклофосфамид (в/в) ≥ 1200 мг/м² Cyclophosphamide (IV) $\geq 1,200$ mg/m² - Цитарабин (в/в) ≥ 3 г/м²/сут Cytarabine (IV) ≥ 3 g/m²/day - Дактиномицин (в/в) $\geq 1,35$ мг/м² Dactinomycin (IV) ≥ 1.35 mg/m² - Доксорубицин (в/в) ≥ 30 мг/м² Doxorubicin (IV) ≥ 30 mg/m² - Идарубицин (per os) ≥ 30 мг/м² Idarubicin (per os) ≥ 30 mg/m² - Мелфалан (в/в) Melphalan (IV) - Метотрексат (в/в) ≥ 12 г/м² Methotrexate (IV) ≥ 12 g/m²	Внутривенно (в/в): Intravenously (IV): Цисплатин Cisplatin Кармустин Carmustine Циклофосфамид ≥ 1500 мг/м² Cyclophosphamide $\geq 1,500$ mg/m² Дакарбазин Dacarbazine Мехлорэтамин Mechlorethamine Стрептозоцин Streptozocin
Комбинированные режимы Combination regimens	- Циклофосфамид ≥ 600 мг/м² + дактиномицин ≥ 1 мг/м² Cyclophosphamide ≥ 600 mg/m² + dactinomycin ≥ 1 mg/m² - Циклофосфамид ≥ 400 мг/м² + доксорубицин ≥ 40 мг/м² Cyclophosphamide ≥ 400 mg/m² + doxorubicin ≥ 40 mg/m² - Цитарабин (в/в) ≥ 90 мг/м² + метотрексат (в/в) ≥ 150 мг/м² Cytarabine (IV) ≥ 90 mg/m² + methotrexate (IV) ≥ 150 mg/m² - Цитарабин (в/в) + тенипозид (в/в) Cytarabine (IV) + teniposide (IV) - Дакарбазин (в/в) ≥ 250 мг/м² + доксорубицин (в/в) ≥ 60 мг/м² Dacarbazine (IV) ≥ 250 mg/m² + doxorubicin (IV) ≥ 60 mg/m² - Дактиномицин (в/в) ≥ 900 мкг/м² + ифосфамид (в/в) ≥ 3 г/м² Dactinomycin (IV) ≥ 900 µg/m² + ifosfamide (IV) ≥ 3 g/m² - Этопозид (в/в) ≥ 60 мг/м² + ифосфамид (в/в) $\geq 1,2$ г/м² Etoposide (IV) ≥ 60 mg/m² + ifosfamide (IV) ≥ 1.2 g/m² - Этопозид (в/в) ≥ 250 мг/м² + тиотепа (в/в) ≥ 300 мг/м² Etoposide (IV) ≥ 250 mg/m² + thiotepa (IV) ≥ 300 mg/m²	Антрациклины (в/в) + циклофосфамид (в/в) Anthracyclines (IV) + cyclophosphamide (IV)
Умеренная степень эметогенности (31–90%) Moderate emetogenicity (31–90%)		
Монотерапия Monotherapy	- Циклофосфамид (в/в) 1000 мг/м² Cyclophosphamide (IV) 1000 mg/m² - Цитарабин (в/в) 75 мг/м² Cytarabine (IV) 75 mg/m² - Дактиномицин (в/в) 10 мкг/кг Dactinomycin (IV) 10 µg/kg - Доксорубицин (в/в) 25 мг/м² Doxorubicin (IV) 25 mg/m² - Гемтузумаб (в/в) 3–9 мг/м² Gemtuzumab (IV) 3–9 mg/m² - Иматиниб (per os) > 260 мг/м²/сут Imatinib (per os) > 260 mg/m²/day - Интерферон альфа (в/в) 15–30 млн МЕ/м²/сут Interferon alpha (IV) 15–30 million IU/m²/day - Иксабепилон (в/в) 3–10 мг/м² Ixabepilone (IV) 3–10 mg/m² - Метотрексат (в/в) 5 г/м² Methotrexate (IV) 5 g/m² - Метотрексат (интратекально) Methotrexate (intrathecal) - Топотекан (per os) 0.4–2.3 мг/м²/сут Topotecan (per os) 0.4–2.3 mg/m²/day	В/в: IV: Алемтузумаб Alemtuzumab Триоксид мышьяка Arsenic trioxide Азацитидин Azacitidine Бендамустин Bendamustine Бусульфан Busulfan Карбоплатин Carboplatin Клофарабин Clofarabine Циклофосфамид < 1500 мг/м² Cyclophosphamide $< 1,500$ mg/m² Цитарабин > 1000 мг/м² Cytarabine $> 1,000$ mg/m² Даунорубицин Daunorubicin Даунорубицин и цитарабин (липосомальная форма) Daunorubicin and cytarabine liposome Доксорубицин Doxorubicin Эпирубицин Epirubicin Фам-трастузумаб дерукстекан Fam-trastuzumab deruxtecane Идарубицин Idarubicin Ифосфамид Ifosfamide Иринотекан Irinotecan Липосомальный иринотекан для инъекций Irinotecan liposomal injection Оксалиплатин Oxaliplatin

		Ромидепсин Romidepsin Темозоломид Temozolomide Тиотепа Thiotepa Трабектин Trabectedin
Комбинированные режимы Combination regimens	• Цитарабин (в/в) 100 мг/м² + даунорубин (в/в) 45 мг/м² + этопозид (в/в) 100 мг/м² + преднизолон (per os) + тиогуанин (per os) (в/в) 80 мг/м² - Cytarabine (IV) 100 mg/m² + daunorubicin (IV) 45 mg/m² + etoposide (IV) 100 mg/m² + prednisolone (per os) + thioguanine (per os) 80 mg/m² • Цитарабин 60 или 90 мг/м² + метотрексат 120 мг/м² - Cytarabine 60 or 90 mg/m² + methotrexate 120 mg/m² • Липосомальный доксорубин (в/в) 20–50 мг/м² + топотекан (per os) 0,6 мг/м²/сут - Liposomal doxorubicin (IV) 20–50 mg/m² + topotecan (per os) 0.6 mg/m²/day	
Низкая степень эметогенности (10–30%) Low emetogenicity (10–30%)		
Монотерапия Monotherapy	• Циклофосфамид (в/в) 500 мг/м² - Cyclophosphamide (IV) 500 mg/m² • Циклофосфамид (per os) 2–3 мг/кг - Cyclophosphamide (per os) 2–3 mg/kg • Дазатиниб (per os) (в/в) 60–120 мг/м² - Dasatinib (per os) 60–120 mg/m² • Эрлотиниб (per os) 35–150 мг/м²/сут - Erlotinib (per os) 35–150 mg/m²/day • Эверолимус (per os) 0,8–9 мг/м²/сут - Everolimus (per os) 0.8–9 mg/m²/day • Гефитиниб (per os) 150–500 мг/м²/сут - Gefitinib (per os) 150–500 mg/m²/day • Иматиниб (per os) 260 мг/м²/сут - Imatinib (per os) 260 mg/m²/day • Мафосфамид (интратекально) 1–6,5 мг - Mafosfamide (intrathecal) 1–6.5 mg • Мелфалан (per os) 0,2 мг/кг - Melphalan (per os) 0.2 mg/kg • Меркаптопурин (per os) ≤ 4,2 мг/кг - Mercaptopurine (per os) ≤ 4.2 mg/kg • Метотрексат (в/в) 38–83 мг/м² - Methotrexate (IV) 38–83 mg/m² • Митоксантрон (в/в) ≤ 33 мг/м² - Mitoxantrone (IV) ≤ 33 mg/m² • Прокарбазин (per os) 50–100 мг/м²/сут - Procarbazine (per os) 50–100 mg/m²/day • Руксолитиниб (per os) 15–21 мг/м² - Ruxolitinib (per os) 15–21 mg/m² • Селуметиниб (per os) 20–30 мг/м² - Selumetinib (per os) 20–30 mg/m² • Сорафениб (per os) 150–325 мг/м² - Sorafenib (per os) 150–325 mg/m² • Темозоломид (per os) 200 мг/м² - Temozolomide (per os) 200 mg/m²	В/в: IV: Афлиберцепт Aflibercept Аксикабтаген силолейсел Axicabtagene ciloleucel Белиностаг Belinostat Блинатумомаб Blinatumomab Бортезомиб Bortezomib Брентуксимаб Brentuximab Кабазитаксел Cabazitaxel Карфилзомиб Carfilzomib Катумаксомаб Catumaxumab Цетуксимаб Cetuximab Копанлизиб Copanlisib Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² Cytarabine ≤ 1,000 mg/m ² Децитабин Decitabine Доцетаксел Docetaxel Элотузумаб Elotuzumab Энфортумаб ведотин Enfortumab vedotin Эрибулин Eribulin Этопозид Etoposide Флюороурацил Fluorouracil Гемцитабин Gemcitabine Гемтузумаб озогамин Gemtuzumab ozogamicin Инотузумаб озогамин Inotuzumab ozogamicin Иксабепилон Ixabepilone Метотрексат Methotrexate Митомин Mitomycin Митоксантрон Mitoxantrone Моксетумаб пасудотокс Moxetumab pasudotox Наб-паклитаксел Nab-paclitaxel Нецитумаб Necitumumab Неларабин Nelarabine Паклитаксел Paclitaxel Панитумаб Panitumumab Пегилированный липосомальный доксорубин Pegylated liposomal doxorubicin Пеметрексед Pemetrexed Пертузумаб Pertuzumab

		Таграксифосфат Tagraxofusp Темсирилимус Temsirolimus Тисагенлеклейсел Tisagenlecleucel Топотекан Topotecan Трастузумаб эмтанзин Trastuzumab-emtansine Винфлунин Vinflunine
Комбинированная терапия Combination therapy	Цитарабин (в/в) 60 мг/м ² + метотрексат (в/в) 90 мг/м ² Cytarabine (IV) 60 mg/m ² + methotrexate (IV) 90 mg/m ²	
Минимальная степень эметогенности (< 10%) Minimal emetogenicity (< 10%)		
Монотерапия Monotherapy	• Аспарагиназа (<i>E. coli</i>) (внутримышечно, в/м) ≤ 6000 МЕ/м² Asparaginase (<i>E. coli</i>) (intramuscularly, IM) ≤ 6000 IU/m² • Аспарагиназа (Эрвиния) (в/м) ≤ 25 000 МЕ/м² Asparaginase (<i>Erwinia</i>) (IM) ≤ 25 000 IU/m² • Хлорамбуцил (<i>per os</i>) ≤ 0.2 мг/кг/сут Chlorambucil (<i>per os</i>) ≤ 0.2 mg/kg/day • Доксорубин (в/в) 10 мг/м² Doxorubicin (IV) 10 mg/m² • Липосомальный доксорубин (в/в) ≤ 50 мг/м² Liposomal doxorubicin (IV) ≤ 50 mg/m² • Меркаптопурин (<i>per os</i>) ≤ 4.2 мг/кг Mercaptopurine (<i>per os</i>) ≤ 4.2 mg/kg • Метотрексат (<i>per os</i>) ≤ 10 мг/м² Methotrexate (<i>per os</i>) ≤ 10 mg/m² • Працинонат (<i>per os</i>) 25–45 мг/м² Pracinostat (<i>per os</i>) 25–45 mg/m² • Винкристин (в/в) ≤ 1.5 мг/м² Vincristine (IV) ≤ 1.5 mg/m²	В/в: IV: Атезолизумаб Atezolizumab Авелумаб Avelumab Бевацизумаб Bevacizumab Блеомицин Bleomycin Цемиплимаб Cemiplimab 2-хлородеоксиаденозин 2-chlorodeoxyadenosine Кладрибин Cladribine Даратумумаб Daratumumab Дурвалумаб Durvalumab Эмапалумаб Emapalumab Флударабин Fludarabine Ипилимумаб Ipilimumab Ниволумаб Nivolumab Обинутуумаб Obinutuzumab Офатумумаб Ofatumumab Пембролизумаб Pembrolizumab Пиксантрон Pixantrone Полатузумаб ведотин Polatuzumab vedotin Пралатрексат Pralatrexate Рамуцирумаб Ramucirumab Ритуксимаб Rituximab Трастузумаб Trastuzumab Винбластин Vinblastine Винкристин Vincristine Винорелбин Vinorelbine
Комбинированные режимы Combination regimens	• Цисплатин ≤ 60 мг/м² (в/в) + доксорубин ≤ 30 мг/м² (в/в) Cisplatin (IV) ≤ 60 mg/m² + doxorubicin (IV) ≤ 30 mg/m² • Цисплатин ≤ 60 мг/м² (в/в) + пирарубин ≤ 30 мг/м² (в/в) Cisplatin (IV) ≤ 60 mg/m² + pirarubicin (IV) ≤ 30 mg/m² • Меркаптопурин (<i>per os</i>) ≤ 2.5 мг/кг + метотрексат (<i>per os</i>) ≤ 0.1 мг/кг/сут Mercaptopurine (<i>per os</i>) ≤ 2.5 mg/kg + methotrexate (<i>per os</i>) ≤ 0.1 mg/kg/day	

острой и отсроченной ТИР может присоединяться психогенный компонент.

Особую клиническую ситуацию представляют собой многодневные циклы химиотерапии – крайне распространенные в педиатрии и гораздо более редко используемые во взрослой практике. Во 2-й и последующие дни многодневных режимов у пациента одновременно могут присутствовать медиаторы,

отвечающие как за острую, так и за отсроченную ТИР (т. е. и генез рвоты и, соответственно, ее профилактика имеют смешанный характер).

Разделение ТИР на острую и отсроченную хотя и является условным по временной границе в 24 ч, однако хорошо отражает различные механизмы развития ТИР в зависимости от времени, прошедшего с момента введения цитостатиков. Впервые

этот феномен был описан для одного из самых высокоэметогенных препаратов – цисплатина, когда в рамках регистрационного исследования введение первого из антагонистов серотониновых рецепторов 3-го типа (5-НТЗ-антагонисты) – ондансетрона значительно снизило интенсивность и частоту развития рвоты в первые 24 ч после применения [10]. Однако оказалось, что препарат (как и вся группа 5-НТЗ-антагонистов при дальнейших исследованиях) недостаточно эффективно предотвращает отсроченную рвоту даже при дополнительных введениях, и для ее профилактики требуются препараты с другим механизмом действия [11]. Обращает на себя внимание то, что рекомендации COG включают разделы, посвященные всем вариантам ТИР (острая, предшествующая, прорывная и рефрактерная), кроме отсроченной, в то время как «взрослые» рекомендации уделяют проблеме отсроченной ТИР очень большое внимание, отмечая, что это гораздо более проблемный вид в отношении эффективности профилактики.

Также выделяют так называемую предшествующую ТИР, или ТИР ожидания (в английской литературе – anticipatory emesis), – клиническую ситуацию, при которой ТИР возникает до введения противоопухолевых препаратов и предположительно не связана с выделением биологически активных субстанций, а носит психогенный (условно-рефлекторный) характер. Предшествующая ТИР чаще всего возникает в ответ на стимулы, ассоциированные с индивидуальным опытом введения цитостатиков – визит в клинику или даже мысли о нем, больничная палата, внутривенное введение чего-либо, обонятельные раздражители и др. Данная реакция преимущественно развивается у пациентов, имевших неадекватный контроль ТИР на предшествующих курсах терапии. Как было сказано выше, условно-рефлекторный компонент может присутствовать и в развитии острой или отсроченной ТИР у пациентов, не имевших их адекватного контроля ранее. Таким образом, в связи с тем, что неадекватный инициальный контроль острой и отсроченной ТИР значительно повышает риск развития и тяжесть этих осложнений при следующих циклах терапии, проведение адекватной противорвотной профилактики с первого же курса лечения является крайне важным, что отмечается как во «взрослых», так и в «педиатрических» рекомендациях.

Также существуют понятия прорывной и рефрактерной ТИР. Под прорывной понимаются ТИР, возникающие, несмотря на прописанную в рекомендациях стандартную профилактику. Рефрактерная – сохранение ТИР, несмотря на использование дополнительных препаратов для купирования прорывной ТИР и/или усиление противорвотной профилактики

на последующих курсах. В данном случае классификация проводится не по механизму развития (прорывная и рефрактерная ТИР может быть как острой, так и отсроченной или предшествующей), а по факту неудачи стандартных профилактических мер. Механизм развития прорывной и рефрактерной ТИР не изучен, однако можно предположить, что в основе лежит либо меньшая чувствительность рецепторов-мишеней к стандартно используемым для профилактики препаратам (соответственно, в качестве терапии «спасения» эмпирически могут быть использованы дополнительные дозы тех же препаратов или другие препараты из той же группы), либо в их развитии задействованы альтернативные эметогенные пути, не «перекрываемые» стандартной профилактикой (в этом случае логично использование препаратов с альтернативным механизмом действия). Чаще всего при рефрактерной рвоте эмпирически используют оба подхода, хотя, к сожалению, за редким исключением эффект подобной терапии «спасения» невелик.

Факторы риска развития тошноты и рвоты

Кроме дозы, вида и режима введения цитостатиков существуют и другие факторы, ассоциированные с риском развития ТИР. Однако относительно хорошо они описаны лишь для взрослой популяции – женский пол, молодой возраст, неадекватный инициальный контроль ТИР, наличие ТИР у соседей по палате, отсутствие или малое употребление алкоголя в анамнезе и т. д. [12–14]. К сожалению, в педиатрии нам известно лишь одно достаточно большое исследование в этой области [15], выявившее, что фактором риска для развития острой ТИР является небелая раса, для отсроченной – неадекватный контроль острой рвоты, экстракраниальные опухоли и использование цисплатина.

Основные группы препаратов и подходы, применяемые для профилактики и лечения тошноты и рвоты

Основным направлением использования противорвотных препаратов у больных, получающих противоопухолевую терапию, является профилактика развития ТИР. Развитие ТИР и необходимость их лечения рассматриваются как неудача профилактической терапии. Так, согласно рекомендациям COG, основной целью применения антиэметиков является полное предотвращение развития ТИР – полный контроль ТИР, описываемый как «отсутствие тошноты, рвоты, сухих позывов на рвоту, потребности в дополнительной (кроме входящей в режим профилактики) противорвотной терапии, а также отсутствие изменений аппетита и диеты вследствие этих осложнений».

Как уже говорилось ранее, использование стандартно рекомендованной (в зависимости от уровня эметогенности) противорвотной профилактики является оптимальным подходом и должно начинаться с первого же цикла терапии, так как лечение уже развившихся ТИР гораздо менее эффективно, чем их профилактика. И во взрослой, и в детской практике базовыми средствами для профилактики и лечения ТИР до недавнего времени являлись 3 группы препаратов: 5-НТЗ-антагонисты, кортикостероиды и антагонисты нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK-1-антагонисты). Это обусловлено их высокой эффективностью и широким терапевтическим индексом, подтвержденным в рамках многочисленных исследований у взрослых, а в последующем и у детей. Однако в настоящее время к стандартной трехкомпонентной профилактике ТИР после высокоэметогенной терапии (5-НТЗ-антагонист, NK-1-антагонист и кортикостероид) у взрослых был добавлен четвертый компонент – оланзапин (препарат из группы атипичных нейролептиков), показавший способность значимо потенцировать ее эффективность.

Антагонисты серотониновых рецепторов 3-го типа

В настоящее время выделено большое число медиаторов, отвечающих за развитие ТИР, однако наиболее важным из них является серотонин (5-гидрокситриптамиин, 5-НТ), что обусловлено и подтверждается высокой эффективностью 5-НТЗ-антагонистов в отношении ТИР [16, 17]. В мире зарегистрировано для клинического применения 5 препаратов из этой группы – ондансетрон, тропisetрон, гранisetрон, доласетрон и палонсетрон, однако, как показали индивидуальные клинические исследования (некоторые частично или полностью состоящие из пациентов детского возраста) и их систематический анализ, в рекомендованных дозах все эти препараты имеют сопоставимые эффективность и безопасность [18]. Возможно, наиболее длительно действующий представитель класса – палонсетрон имеет определенные преимущества при проведении многодневной химиотерапии или невозможности использовать кортикостероиды и/или NK-1-антагонисты [19–21], однако в большинстве случаев они не являются решающими при выборе 5-НТЗ-антагониста в педиатрической практике. Современные педиатрические рекомендации перечисляют этот препарат наравне с другими 5-НТЗ-антагонистами, не отдавая предпочтения, за исключением ситуаций, когда для профилактики ТИР, обусловленной высоко- или среднеэметогенной терапией, не могут быть использованы ни кортикостероиды, ни NK-1-антагонисты. С момента регистрации для лечения взрослых пациентов в 1991 г.

ондансетрона 5-НТЗ-антагонисты остаются базовыми препаратами для профилактики ТИР. Их использование позволило значимо сократить риск развития и выраженность ТИР по сравнению с отсутствием профилактики и оказалось гораздо более переносимым, чем ранее использовавшиеся подходы (например, высокие дозы метоклопрамида). Однако для большинства больных монотерапии 5-НТЗ-антагонистами оказалось недостаточно даже для полной профилактики острой рвоты (в отношении которой они наиболее эффективны), вызываемой высоко- и среднеэметогенной химиотерапией. Отсроченные же ТИР, в большей степени обусловленные другими медиаторами, вообще достаточно плохо контролируются препаратами из этой группы [11].

Кортикостероиды

Хотя точные механизмы противорвотной активности кортикостероидов до настоящего времени неизвестны, с 1980-х годов и по сей день эти препараты активно используются для профилактики ТИР, индуцированных противоопухолевой терапией. Кортикостероиды (наиболее часто дексаметазон или метилпреднизолон) могут применяться в качестве самостоятельного средства профилактики у больных, получающих низкоэметогенную химиотерапию, однако при более эметогенных режимах их самостоятельной активности недостаточно и они входят в комбинацию с другими базовыми препаратами (5-НТЗ- и NK-1-антагонистами). Несмотря на небольшую самостоятельную противорвотную активность эти препараты обладают значимым потенцирующим воздействием на эффективность 5-НТЗ-антагонистов, обуславливая до 20–30% дополнительного шанса на предотвращение развития ТИР [22, 23]. При этом в отличие от 5-НТЗ-антагонистов, высокоактивных только при острой ТИР, кортикостероиды активны в отношении как острых, так и отсроченных ТИР [24–26]. В дозировке, необходимой для реализации противорвотного эффекта, эти препараты обладают хорошей переносимостью, что позволяет безопасно использовать их у большинства пациентов.

Антагонисты нейрокининовых рецепторов 1-го типа

NK-1-антагонисты являются относительно новым классом противорвотных препаратов, первый представитель которого – апрепитант был зарегистрирован для клинического применения у взрослых только в 2003 г., регистрация для использования у детей произошла гораздо позднее. В большом количестве исследований препараты из этой группы показали противорвотную эффективность в комбинации с ранее использовавшейся терапией (5-НТЗ-антагонисты и кортикостероиды), особенно в отношении профилактики отсроченной ТИР [27–29]. Препараты

из этой группы хорошо переносятся, однако в связи с воздействием на систему цитохрома могут иметь выраженные лекарственные взаимодействия. Клинически важной является необходимость 50% редукции дозы кортикостероидов при совместном использовании с NK-1-антагонистами [30]. Также необходимо помнить о возможном лекарственном взаимодействии NK-1-антагонистов с ифосфамидом, широко применяемым в детской практике, с увеличением риска нейротоксичности последнего.

Другие препараты и методики, применяемые для профилактики и лечения тошноты и рвоты

Кроме вышеперечисленных групп препаратов существует еще ряд лекарственных средств, также обладающих определенной противорвотной активностью (блокатор допаминовых рецепторов метоклопрамид, нейролептики, каннабиноиды, анксиолитики). Однако современная профилактика ТИР, основанная на 3 ранее перечисленных базовых группах препаратов, обладает достаточно высокой эффективностью, позволяя добиться контроля ТИР у многих больных. Одновременно препараты из других групп, обладающие противорвотной активностью, имеют гораздо более узкий терапевтический индекс, чем 5-HT₃-антагонисты, NK-1-антагонисты и кортикостероиды. В связи с этим препараты из других групп не используются в качестве средств для рутинной инициальной профилактики ТИР даже при проведении высокоэметогенной терапии, а рассматриваются в качестве вариантов спасения при ее неудаче. Также в качестве терапии прорывной и рефрактерной ТИР применяются различные немедикаментозные методики – акупунктура, психотерапия, гипноз, изменение пищевого поведения и т. д. К сожалению, эффективность как медикаментозной, так немедикаментозной терапии «спасения» при неудаче стандартной антиэметической профилактики за редким исключением крайне невелика. Таким исключением стал один из представителей группы нейролептиков – оланзапин, изначально рассматривавшийся в качестве терапии «спасения», однако в последующем (по мере накопления информации о его достаточно высокой активности, а также после доказательства эффективности низкой дозы, обладающей гораздо меньшей выраженностью побочных эффектов, но схожей противорвотной эффективностью [31]) вошедший в рекомендации в качестве стандартного компонента профилактики ТИР после высокоэметогенной терапии у взрослых. К сожалению, на пути широкого использования этого препарата в качестве профилактики ТИР даже у взрослых в нашей стране стоит отсутствие регистрации по этому показанию и исходно «психиатрический» профиль показаний, относящий его к спискам лекарств с ограниченной доступностью («наркотический список»). Однако

ряд клиник и в Российской Федерации разработали алгоритм, позволяющий назначать препарат в целях рутинной профилактики ТИР в рамках существующего законодательства.

Противорвотная терапия в зависимости от уровня эметогенности

Высокоэметогенная терапия

В настоящее время для профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии в педиатрии рекомендуется использовать тройную комбинацию, состоящую из 5-HT₃-антагониста, дексаметазона и NK-1-антагониста (апрепитант). Подобная комбинация достаточно эффективна и безопасна, так как препараты из этих групп имеют разный механизм действия, обладают аддитивным противорвотным эффектом и при этом не имеют перекрещивающейся токсичности. В целом педиатрические рекомендации во многом до сих пор повторяют «взрослые» рекомендации ASCO, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Society of Medical Oncology (ESMO) и Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) 2006–2007 гг. по использованию тройной профилактики при проведении высокоэметогенной и некоторых вариантов среднеэметогенной терапии [32–35]. Однако теперь это уже не просто копирование за неимением собственных исследований, а самостоятельно выработанные рекомендации на основе анализа результатов «детских» протоколов. Несмотря на то, что «детские» исследования показали ту же тенденцию, что и «взрослые» в отношении взаимного потенцирования эффекта 3 основных групп противорвотных препаратов при совместном применении, они же показали, что даже при использовании тройной комбинации эффективность профилактики ТИР у детей значимо ниже, чем у взрослых. Согласно данным исследований, во взрослой популяции использование тройной комбинации у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию с включением высоких доз цисплатина, позволило добиться полного контроля острой ТИР у 80–90% больных (по сравнению с 70–80% при использовании только 5-HT₃-антагонистов в комбинации с дексаметазоном). Эффективность контроля отсроченной рвоты была ниже как для тройной комбинации (70–75%), так и для группы контроля (50–55%), однако и здесь добавление NK-1-антагониста давало статистически значимое преимущество. В целом можно сказать, что во «взрослых» исследованиях использование NK-1-антагонистов позволило увеличить частоту достижения полного контроля острой ТИР примерно на 10%, а отсроченной – примерно на 20%. Однако из этих же исследований видно, что даже тройной комбинации не хватает для того, чтобы полностью предотвратить развитие

острой ТИР у 10–20% взрослых пациентов, неудача в отношении профилактики отсроченной ТИР наблюдается у 25–30% больных [36, 37]. Большой метаанализ 17 рандомизированных исследований, посвященных роли апрепитанта в профилактике ТИР после высокоэметогенной терапии у взрослых, показал, что суммарно (в период от 0 до 120 ч после введения цитостатиков) полного контроля ТИР удается добиться у 72% больных, получающих тройную комбинацию, против 54%, принимающих лишь 5-НТЗ-антагонист и кортикостероид [38]. В связи с тем, что длительное время эффективность и безопасность апрепитанта у детей были неизвестны, в первых педиатрических руководствах использование тройной комбинации ограничивалось детьми 12 лет и старше [39]. Однако в 2015 г. были опубликованы результаты 2 самостоятельных педиатрических исследований, которые показали эффективность и безопасность использования апрепитанта у детей младшего возраста (6 месяцев и более). В первое из них, проведенное индийскими авторами [40], были включены 93 ребенка в возрасте от 5 до 18 лет, получавших высокоэметогенную терапию. Все пациенты ранее не получали противоопухолевую терапию, в рамках исследования проводились однодневные (> 60% больных) или трехдневные режимы химиотерапии, цисплатин-содержащую терапию получали лишь около 30% больных. В качестве профилактики развития ТИР пациенты методом рандомизации распределялись на получение ондансетрона и дексаметазона (в/в до введения цитостатиков с последующей пероральной терапией этими же препаратами до 48 ч от окончания химиотерапии) с дополнительным назначением апрепитанта или плацебо. Первичной целью исследования было сокращение частоты развития острой умеренной и тяжелой рвоты (более 2 эпизодов в сутки в течение цикла химиотерапии и первых 24 ч после ее окончания). Добавление апрепитанта позволило значительно улучшить эффективность в отношении этого показателя – умеренная или выраженная острая рвота наблюдалась у 72% больных из контрольной группы против 38% больных, получавших апрепитант ($p > 0,001$). Также апрепитант повысил частоту достижения полного контроля над рвотой (отсутствие рвоты и сухих позывов на рвоту на протяжении всего цикла химиотерапии) с 12% в контрольной группе до 48% в группе апрепитанта. Таким образом, было показано, что частота контроля ТИР при проведении высокоэметогенной химиотерапии (в рамках существовавшего на тот момент ее определения) была значимо выше в группе тройной комбинации, хотя как в контрольной, так и в экспериментальной группах достигалась значительно реже, чем в аналогичных «взрослых» исследованиях, несмотря на то, что в них в отличие от педиатриче-

ских исследований 100% больных получали высокие дозы цисплатина. Во второе, более крупное ($n = 307$) исследование [41], проведенное в европейских и американских центрах, включались пациенты в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, получавшие средне- или высокоэметогенную химиотерапию (согласно классификации NCCN для взрослых), которые методом рандомизации распределялись на профилактику ондансетроном в стандартных возрастных дозировках в комбинации с апрепитантом или плацебо. Профилактическое использование дексаметазона и продолжение терапии ондансетроном в последующие дни введения цитостатиков (при многодневных режимах) и после окончания химиотерапии оставалось на усмотрение врача. Добавление апрепитанта существенно повысило шанс достижения полного контроля отсроченной рвоты (51% против 26% в контрольной группе), что являлось первичной целью исследования, а также острой рвоты (66% против 32%). С 20 до 40% увеличилась и доля больных с полным контролем ТИР на протяжении всего цикла химиотерапии (имелся полный контроль острой и отсроченной ТИР на протяжении 120 ч с момента начала введения цитостатиков). Очевидно, что и в этом исследовании, несмотря на явный выигрыш от добавления апрепитанта, частота достижения полного контроля ТИР была значимо ниже, чем у взрослых. Разумеется, прямое сравнение затруднено в связи с особенностями педиатрической популяции и дизайна исследования. Так, например, во втором цитируемом педиатрическом исследовании более 80% больных получали многодневные циклы химиотерапии (большинство – трехдневные), в то время как во «взрослых» исследованиях все пациенты получали однодневные циклы лечения. Кроме того, возможностью добавить кортикостероиды к 5-НТЗ-антагонистам в рамках исследования воспользовались лишь у 29% больных. Таким образом, в большей степени это исследование представляет собой сравнение монотерапии 5-НТЗ-антагонистами и двойной комбинации 5-НТЗ-антагониста и NK-1-антагониста, причем в режиме, предусмотренном для однодневных, а не многодневных циклов химиотерапии (во взрослой практике при проведении многодневных циклов химиотерапии в каждый день введения цитостатиков предусматривается профилактика и острой, и отсроченной ТИР, кроме того, профилактика отсроченной ТИР продолжается в течение 2–3 дней с момента окончания химиотерапии). Вероятно, именно поэтому, даже несмотря на добавление апрепитанта, 60% детей в рамках этого исследования имели рвоту или требовали дополнительной противорвотной терапии на протяжении цикла. Возможно, дополнительным фактором, обуславливающим столь значимую частоту неудачи

профилактики ТИР, могло быть и то, что во «взрослые» исследования включались только пациенты, ранее не получавшие цитостатическую терапию, в то время как подавляющее большинство больных из второго педиатрического исследования были уже предлечены цитостатиками (как было сказано выше, неполный контроль ТИР на предшествующих курсах может быть фактором, увеличивающим шанс на их развитие в дальнейшем). Однако хотя и меньшее по объему индийское исследование показало столь же (если не более) низкую частоту контроля ТИР, несмотря на то, что пациенты не были предлечены, большинство получали однодневные режимы химиотерапии, не включающие цисплатин, и аналогичную взрослым тройную (в основной группе) или двойную (в контроле) профилактику развития ТИР. Таким образом, как нам кажется, в целом эти исследования подтверждают ранее имевшиеся данные о том, что препараты, используемые для профилактики ТИР у взрослых, обладают противорвотным эффектом и у детей, однако на фоне аналогичной профилактики в детской популяции развитие ТИР встречается гораздо чаще, чем у взрослых [42–44]. Уже после составления рекомендаций COG второй препарат из группы NK-1-антагонистов – фосапрепитант показал свою эффективность и безопасность при использовании для профилактики ТИР у детей ($n = 163$), получающих средне- (70% больных) и высокоэметогенную химиотерапию в рамках рандомизированного исследования III фазы. Препарат (или плацебо) в качестве однократной инфузии перед проведением химиотерапии добавлялся к комбинации ондансетрона и дексаметазона, которые использовались на протяжении всего цикла химиотерапии и дополнительно в течение 48 ч после его окончания [45]. Частота полного контроля рвоты на протяжении всего цикла терапии в данном исследовании составила 70% в группе, получавшей фосапрепитант, против 40% в контрольной группе. В то же время, скорее всего, более высокая частота контроля (по сравнению с исследованиями с пероральным апрепитантом) обусловлена не типом NK-1-антагониста, а вариантом химиотерапии (большинство больных в исследовании с фосапрепитантом получали умеренно эметогенную терапию, практически никто не принимал цисплатин, обладающий наибольшим эметогенным эффектом) и адекватным для многодневных циклов режимом применения базовой антиэметической терапии (5-НТЗ-антагонист и дексаметазон). Это исследование позволило включить фосапрепитант в список препаратов, рекомендуемых ASCO (так как эти рекомендации были обновлены позже, чем рекомендации COG) для профилактики ТИР у детей, получающих высоко- и среднеэметогенную терапию, а также зарегистрировать препарат по педиатрическим показаниям в США.

Появление подобной опции является важным для детей в связи с возможностью более точного дозирования у детей с малой массой и применения у пациентов с нарушенным глотанием (в том числе из-за развития ТИР).

Таким образом, современным стандартом профилактики ТИР после проведения высокоэметогенной терапии у детей и подростков является тройная комбинация 5-НТЗ-антагониста, NK-1-антагониста и кортикостероида (рисунок 3). В случае невозможности использования апрепитанта или кортикостероида может быть использована двойная комбинация (5-НТЗ-антагонист с дексаметазоном или апрепитантом соответственно). В случае, если невозможно применение ни кортикостероидов, ни NK-1-антагонистов, профилактика проводится с использованием только 5-НТЗ-антагониста, в качестве которого в данной клинической ситуации рекомендовано использовать палонсетрон. Дозы и режимы противорвотных препаратов, используемых для профилактики ТИР после высокоэметогенной терапии, представлены в таблице 2.

Умеренно эметогенная терапия

Для профилактики ТИР после химиотерапии с умеренной эметогенностью у детей и подростков рекомендуется применение двойной комбинации, состоящей из 5-НТЗ-антагониста (ондансетрон, гранисетрон или палонсетрон) и дексаметазона. В отсутствие возможности применения кортикостероида в качестве альтернативы может быть использован апрепитант (рисунок 4). В основу выбора предпочтительной комбинации противорвотной терапии легли 5 педиатрических исследований [45–49], демонстрирующих достижение контроля над ТИР при применении 5-НТЗ-антагониста в сочетании с дексаметазоном. Апрепитант не включен в эту рекомендацию в качестве предпочтительного варианта терапии, а является лишь заменой дексаметазона при невозможности его применения, так как нет прямых качественных доказательств, свидетельствующих о превосходстве апрепитанта над кортикостероидами для профилактики ТИР у детей, получающих умеренно эметогенную терапию. Обоснованием его применения при невозможности использования кортикостероидов является рандомизированное исследование [41], в котором большая доля пациентов, получавших среднеэметогенную терапию, достигла контроля ТИР при добавлении апрепитанта к 5-НТЗ-антагонистам в сравнении с плацебо. При невозможности использования ни кортикостероидов, ни NK-1-антагонистов профилактика проводится с применением только 5-НТЗ-антагониста, в качестве которого рекомендуется использовать палонсетрон. Дозы и режимы вышеперечисленных комбинаций приведены в таблице 2.

Таблица 2
Дозы и режимы противорвотных препаратов (рекомендации COG)

Table 2
The regimens and doses of antiemetic agents (COG guidelines)

Степень эметогенности Emetogenicity	Режимы Regimens	Дозы Doses
Высокая High	Оптимальная комбинация Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон + NK-1-антагонист The optimal combination Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone + NK-1 antagonist	I. Дексаметазон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 6 мг/м ² в/в/per os каждые 6 ч. При одновременном применении с апрепитантом уменьшение дозы дексаметазона на 50%. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: S тела ≤ 0,6 м ² : 2 мг в/в/per os каждые 12 ч; S тела > 0,6 м ² : 4 мг в/в/per os каждые 12 ч. При одновременном применении с апрепитантом необходимо уменьшение дозы дексаметазона на 50%. I. Dexamethasone 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 6 mg/m ² IV/per os every 6 h. If given concurrently with aprepitant, the dexamethasone dose should be reduced by 50%. 2. Children receiving moderately emetogenic chemotherapy: Body surface area ≤ 0.6 m ² : 2 mg IV/per os every 12 h; Body surface area > 0.6 m ² : 4 mg IV/per os every 12 h. If given concurrently with aprepitant, the dexamethasone dose should be reduced by 50%.
	При невозможности назначить NK-1-антагонист Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон If NK-1 receptor antagonists cannot be used Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone	II. 5-HT₃-антагонисты Гранисетрон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 40 мкг/кг в/в однократно. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной или низкой эметогенной активностью: 40 мкг/кг в/в однократно или 40 мкг/кг per os каждые 12 ч. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 40 мкг/кг в/в однократно или 40 мкг/кг per os каждые 12 ч. Ондансетрон 1. Дети, получающие высокоэметогенную химиотерапию: 5 мг/м ² (0,15 мг/кг) в/в/per os перед терапией однократно, а затем каждые 8 ч. 2. Дети, получающие химиотерапию с умеренной эметогенной активностью: 5 мг/м ² (0,15 мг/кг, максимум 8 мг) в/в/per os перед терапией однократно, а затем каждые 12 ч. 3. Дети, получающие химиотерапию с низкой эметогенной активностью: 10 мг/м ² (0,3 мг/кг, максимум 16 мг в/в или 24 мг per os) до начала терапии однократно. Палонсетрон 1. Дети от 1 месяца до 17 лет: 0,02 мг/кг, максимум 1,5 мг в/в однократно перед терапией. 2. Дети 17 лет и старше: 0,5 мг per os однократно перед терапией II. 5-HT₃ antagonists Granisetron 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose 2. Children receiving low or moderately emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose 40 mcg/kg per os every 12 h 3. Children receiving low emetogenic chemotherapy: 40 mcg/kg IV as a single dose or 40 mcg/kg per os every 12 h Ondansetron 1. Children receiving highly emetogenic chemotherapy: 5 mg/m ² (0.15 mg/kg) IV/per os as a single dose before therapy and then every 8 h 2. Children receiving moderately emetogenic chemotherapy: 5 mg/m ² (0.15 mg/kg, maximum: 8 mg) IV/per os as a single dose before therapy and then every 12 h 3. Children receiving low emetogenic chemotherapy: 10 mg/m ² (0.3 mg/kg, maximum: 16 mg IV or 24 mg per os) as a single dose before therapy.
	При невозможности назначить дексаметазон Палонсетрон (в качестве предпочтительного 5-HT ₃ -антагониста) +/- NK-1-антагонист (при возможности назначения) If dexamethasone cannot be used Palonosetron (the preferred 5-HT ₃ antagonist) +/- NK-1 antagonist (if possible)	III. NK-1-антагонисты Апрепитант Дети старше 6 месяцев: - 1-й день: 3 мг/кг (максимум 125 мг) per os 1 раз в сутки; - 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум 80 мг) per os 1 раз в сутки. Фосапрепитант (согласно инструкции для США и рекомендациям ASCO, не входит в рекомендации COG) 1. Дети от 6 месяцев до 2 лет: 5 мг/кг (максимум 150 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; 2. Дети от 2 до 12 лет: 4 мг/кг (максимум 150 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; 3. Дети от 12 до 17 лет: 150 мг в/в в течение 30 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день Комбинация апрепитант + фосапрепитант (согласно инструкции для США и рекомендациям ASCO, не входит в рекомендации COG) 1. Дети от 6 месяцев до 12 лет: - 3 мг/кг (максимум 115 мг) в/в в течение 60 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день; - 2 мг/кг (максимум 80 мг) per os, дни 2, 3; 2. Дети от 12 до 17 лет: - 115 мг в/в в течение 30 мин за 30 мин до начала химиотерапии в 1-й день - 80 мг per os, дни 2, 3 III. NK-1 antagonists Aprepitant Children > 6 months old: Day 1: 3 mg/kg (maximum: 125 mg) per os once a day; Days 2 and 3: 2 mg/kg (maximum: 80 mg) per os once daily Fosaprepitant (according to the U.S. prescribing information and ASCO guidelines; the drug is not included in the COG guidelines) 1. Children aged 6 months to < 2 years: 5 mg/kg (maximum: 150 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; 2. Children aged 2 to < 12 years: 4 mg/kg (maximum: 150 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; 3. Children aged > 12 to 17 years: 150 mg IV over 30 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1
Умеренная Moderate	Оптимальная комбинация Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + дексаметазон The optimal combination Any 5-HT ₃ antagonist + dexamethasone	
	При невозможности назначить дексаметазон Любой из 5-HT ₃ -антагонистов + NK-1-антагонисты If dexamethasone cannot be used Any 5-HT ₃ receptor antagonist + NK-1 antagonists	
	При невозможности назначить и дексаметазон, и NK-1-антагонист Палонсетрон (в качестве предпочтительного 5-HT ₃ -антагониста) If neither dexamethasone nor NK-1 receptor antagonists can be used Palonosetron (the preferred 5-HT ₃ antagonist)	

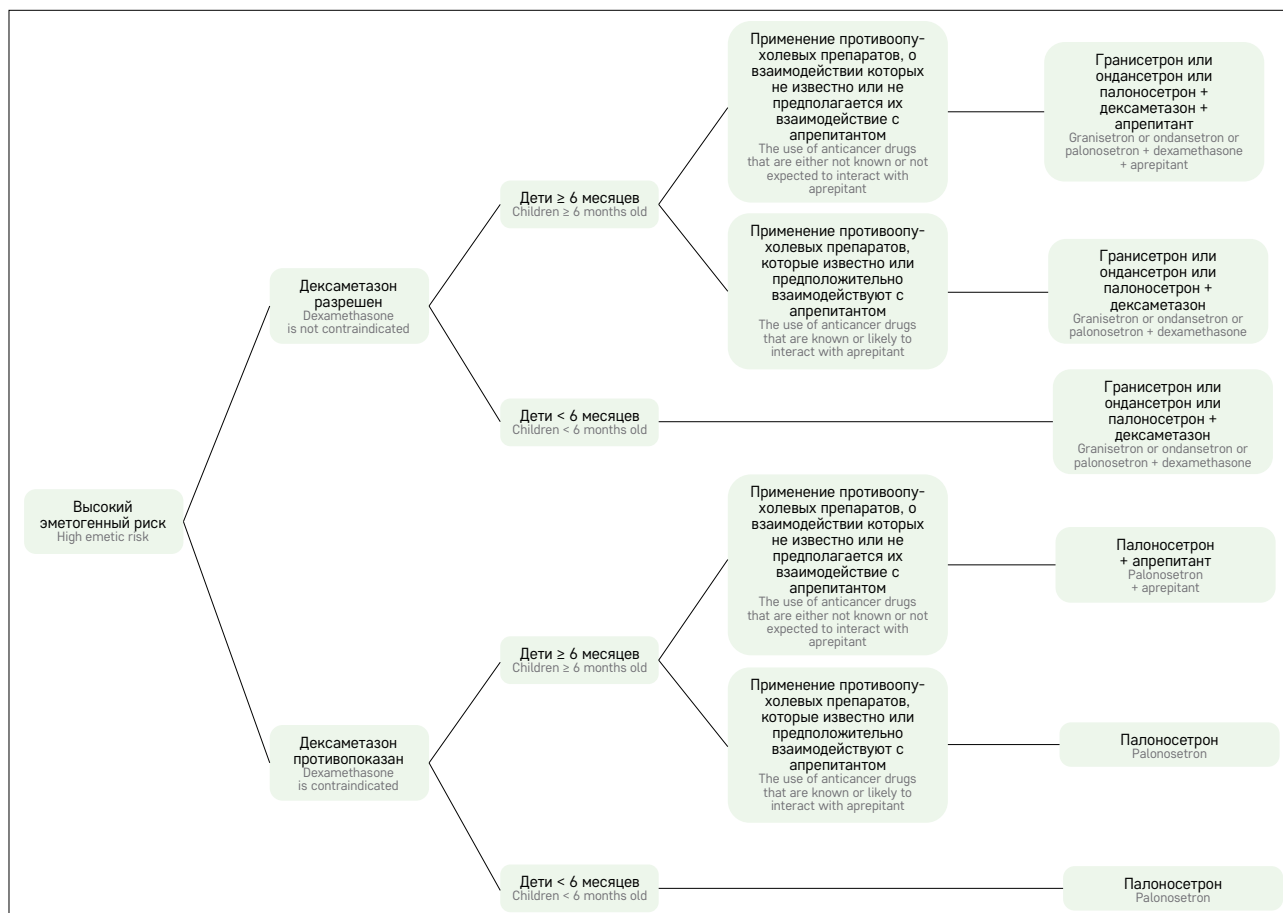
Низкая Low	Ондансетрон или гранисетрон Ondansetron or granisetron	Aprepitant + fosaprepitant (according to the U.S. prescribing information and ASCO guidelines; the combination is not included in the COG guidelines) 1. Children aged 6 months to < 12 years: - 3 mg/kg (maximum: 115 mg) IV over 60 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; - 2 mg/kg (maximum: 80 mg) <i>per os</i> on Days 2 and 3; 2. Children aged > 12 to 17 years: - 115 mg IV over 30 minutes, 30 minutes before the start of chemotherapy on Day 1; - 80 mg <i>per os</i> on Days 2 and 3
Минимальная Minimal	Не рекомендована рутинная профилактика Routine prophylaxis is not recommended	

Рисунок 3

Краткое изложение рекомендаций по выбору противорвотных средств для профилактики ТИР после химиотерапии с высокой эметогенной активностью у детей

Figure 2

A summary of recommendations for the choice of antiemetic drugs for the prevention of nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy in children



Низко- и минимально эметогенная терапия

Профилактика ТИР после низко- и минимально эметогенной химиотерапии изучена слабо, крупных педиатрических исследований в этой области до настоящего времени нет. Рекомендации по противорвотной терапии в этих группах в большей мере основаны на исследованиях, посвященных умеренно эметогенной химиотерапии, и включают в себя однокомпонентную профилактику при низкоэметогенной терапии или же вовсе ее отсутствие в случае химиотерапии с минимальной эметогенной активностью (таблице 2).

Прорывная и рефрактерная тошнота и рвота

Как видно из приведенных выше данных, а также рутинной клинической практики, развитие прорывной и рефрактерной ТИР у детей и подростков, получа-

ющих противоопухолевую терапию, является весьма частым событием. Доступные варианты профилактики ТИР не позволяют полностью избежать их развития у большинства пациентов. Возможно, именно поэтому руководство по лечению прорывной и рефрактерной ТИР выделено в самостоятельный раздел рекомендаций COG [7]. Однако, увы, он не столь богат возможными опциями, которые можно свести к следующим:

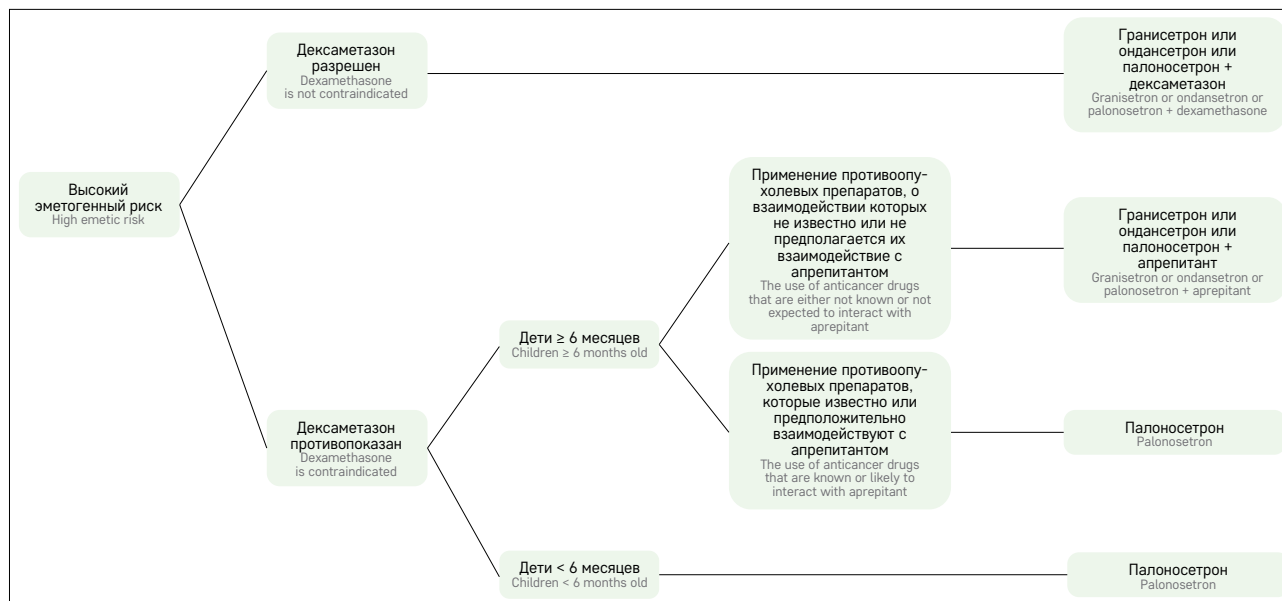
1. Если прорывная ТИР возникла на фоне цитостатической терапии (и соответственно профилактики), относящейся к минимально, низко- или среднеэметогенному уровню, то необходимо использовать препараты, предусмотренные следующим, более высоким уровнем профилактики. Например, если при проведении среднеэметогенной химиотерапии и соответствующего ей уровня профилактики

Рисунок 4

Краткое изложение рекомендаций по выбору противорвотных средств для профилактики ТИР после умеренной эметогенной химиотерапии у детей

Figure 4

A summary of recommendations for the choice of antiemetic drugs for the prevention of nausea and vomiting after moderately emetogenic chemotherapy in children



у пациента возникает ТИР, то он должен получить противорвотные препараты, предусмотренные для высокоэметогенной терапии.

2. Если пациент и так получает профилактику, предусмотренную для высокоэметогенной терапии, то при возникновении прорывной ТИР необходимо добавить оланзапин. При невозможности использовать оланзапин в качестве альтернативы может быть применен левомепромазин или метоклопрамид.

3. В случае, если у пациента наблюдается рефрактерная ТИР и он еще не получает максимальный уровень профилактики, то необходимо провести эскалацию противорвотной терапии. Если рефрактерная ТИР наблюдается на фоне максимального уровня профилактики, возможна замена используемого 5-HT₃-антагониста на палонсетрон. При неудаче этих подходов к профилактике рекомендуется на постоянной основе добавить оланзапин, метоклопрамид или другие препараты, показавшие у пациента эффективность при лечении прорывной рвоты. Также могут быть использованы немедикаментозные методы, например акупунктурное воздействие на точку Nei Guan (P6).

К сожалению, все эти рекомендации основаны в большей степени на консенсусном мнении экспертов, чем на результатах исследований, которые либо вообще отсутствуют, либо имеют очень низкий уровень доказательности (ретроспективные исследования, небольшие серии наблюдений и т. д.). Однако в свете ранее упомянутых особенностей взрослой практики особое внимание мы хотели бы обратить на использование оланзапина.

Оланзапин является атипичным антипсихотическим агентом, обладающим ингибирующей активностью в отношении 5-HT_{2A}-, 5-HT_{2C}-, 5-HT₃-, 5-HT₆-рецепторов, дофаминовых рецепторов (D1–4), H1-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. Препарат широко используется в терапии шизофрении, рефрактерной депрессии, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести [50, 51].

С учетом фармакодинамического профиля активности данного препарата (спектра ингибируемых им рецепторов, многие из которых задействованы в развитии ТИР), а также его хорошей переносимости при применении по основным показаниям во взрослой популяции были проведены серии клинических испытаний в целях оценки его эффективности и безопасности для профилактики и лечения ТИР после химиотерапии с высоким эметогенным потенциалом.

Одной из ключевых работ в этой области является рандомизированное исследование III фазы, результаты которого опубликованы в 2011 г. [52]. В данном исследовании сопоставлены эффективность и безопасность оланзапина и апрепитанта для профилактики ТИР после однодневной высокоэметогенной терапии во взрослой популяции ($n = 241$). В качестве базовой антиэметической терапии все больные, включенные в исследование, получали комбинацию палонсетрона и дексаметазона, к которым добавлялся либо оланзапин (10 мг/сут в дни 1–4 внутрь), либо апрепитант в стандартном режиме. Исследо-

вание показало равную эффективность обоих препаратов в отношении профилактики рвоты, полный ответ был зафиксирован у 77% пациентов в группе оланзапина и у 73% – в группе апрепитанта. Однако оланзапин, по результатам данного исследования, значимо превосходил апрепитант в контроле тошноты (полный контроль в течение всего цикла терапии – 69% и 38% соответственно), в первую очередь это было обусловлено лучшим контролем тошноты в отсроченном периоде.

В последующем были опубликованы результаты метаанализа 43 исследований, посвященных сравнению эффективности трехкомпонентных режимов, содержащих оланзапин или NK-1-антагонисты (апрепитант, касопитант, ролапиптан, нетупитант), для профилактики ТИР, индуцированной высокоэметогенной химиотерапией. Результаты метаанализа подтвердили, что оланзапин при сопоставимой с NK-1-антагонистами эффективности в отношении контроля рвоты значимо превосходит их в отношении профилактики развития тошноты [53].

В 2016 г. R.M. Navari и соавт. опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы, посвященного изучению эффективности добавления оланзапина к стандартной трехкомпонентной противорвотной профилактике [54]. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась терапия 5-НТЗ-антагонистами (палонсетрон, гранисетрон или ондансетрон) и дексаметазоном в сочетании с апрепитантом/фосапрепитантом. Рандомизация осуществлялась в группу оланзапина в дозе 10 мг/сут в дни 1–4 химиотерапии или соответствующего ему плацебо. Данное исследование показало выраженную эффективность в первой группе, получавшей помимо основной трехкомпонентной терапии и оланзапин. Показатели контроля тошноты в группе оланзапина в остром, отсроченном и общем периодах составили 73,8%, 42,2% и 37,3% соответственно по сравнению с 45,3%, 25,4% и 21,9% соответственно в группе плацебо. Полный контроль рвоты также статистически и клинически значимо чаще отмечался в группе, получавшей оланзапин – 86% против 65% в остром периоде, 67% против 52% в отсроченном, и 64% против 41% в течение всего цикла терапии суммарно ($p < 0,001$).

Основываясь на результатах этих исследований, четырехкомпонентный режим (NK-1-антагонист, 5-НТЗ-антагонист, кортикостероид и оланзапин) был рекомендован несколькими международными группами (NCCN, ASCO, ESMO) в качестве стандарта профилактики ТИР после высокоэметогенных схем противоопухолевой терапии у взрослых [55–58].

Стоит отметить, что у взрослых пациентов серьезные побочные явления, связанные с приме-

нением оланзапина, практически не отмечались. Наиболее частыми нежелательными явлениями в рамках клинических исследований были седация, усталость, запоры, анорексия, гипергликемия, гипертриглицеридемия, однако они в большинстве своем имели I–II степень выраженности и легко корректировались изменением дозы. Более того, в дальнейшем было проведено исследование, показавшее, что снижение дозы оланзапина вдвое (с 10 до 5 мг на прием) позволяет при сохранении противорвотной эффективности значимо снизить частоту развития и выраженность побочных эффектов препарата [59].

На момент создания последних педиатрических рекомендаций COG не существовало проспективных исследований, оценивающих оланзапин в профилактике ТИР, вызванных химиотерапией у детей и подростков. Безопасность препарата могла быть косвенно оценена по результатам исследований, проводившихся при его назначении по зарегистрированным у детей показаниям в психиатрической практике [60]. Систематический обзор, включивший данные 387 больных [61], показал, что основными побочными явлениями препарата у детей являлись увеличение массы тела (78%), седация (48%), значимо реже наблюдались экстрапирамидные явления (9%) и нарушения на электрокардиограмме (14%). В подавляющем числе случаев они, как и у взрослых, имели малую выраженность, хотя и встречались несколько чаще. До недавнего времени единственной работой, оценивающей эффективность и безопасность препарата у детей с онкологическими заболеваниями, было многоцентровое ретроспективное исследование, включавшее 60 пациентов, получавших оланзапин в целях профилактики и лечения индуцированных цитостатической терапией ТИР в различных клинических ситуациях (в подавляющем большинстве случаев – при прорывной или рефрактерной ТИР) [62]. Исследование подтвердило безопасность и удовлетворительную переносимость препарата, при этом, как и у взрослых, использование более низких доз не сопровождалось уменьшением эффективности, однако имело меньшую токсичность. Эффективность препарата была достаточно велика (особенно с учетом того, что речь шла о пациентах с прорывной или рефрактерной рвотой), полного контроля рвоты удалось добиться у 68% больных, получавших препарат с первого дня цитостатической терапии. На основании этого исследования препарат был включен в рекомендации COG по лечению прорывной и рефрактерной рвоты у детей.

При этом исследования, появившиеся уже после публикации рекомендаций COG, свидетельствуют о весьма высокой противорвотной активности и удовлетворительной переносимости препарата при использовании в качестве профилактики и лечения ТИР в детской популяции.

Прежде всего необходимо отметить большое (для педиатрии) рандомизированное исследование ($n = 80$) индийских авторов, сравнивающее эффективность и безопасность метоклопрамида (0,15 мг/кг, каждые 8 ч) и оланзапина 2,5–5 мг (в зависимости от массы тела) 1 раз в день в качестве терапии «спасения» при прорывной и рефрактерной рвоте у больных, уже получающих тройную комбинацию для профилактики ТИР. Исследование показало статистически и клинически значимое преимущество оланзапина – полного контроля рвоты удалось добиться у 72% больных против 39% в группе, получавшей метоклопрамид, полный контроль ТИР наблюдался у 59% и 34% больных соответственно [63]. Исследование не принесло новых данных в отношении безопасности оланзапина.

Кроме того, в 2018 г. J. Flank и соавт. опубликовали проспективное исследование ($n = 15$), основной задачей которого являлась оценка переносимости профилактической противорвотной терапии оланзапином у детей, однако в качестве вторичной цели оценивалась и эффективность препарата [64]. В качестве базовой профилактики все больные получали 5-НТЗ-антагонист, использование кортикостероидов и NK-1-антагонистов оставалось на усмотрение лечащего врача. Оланзапин назначался всем больным 1 раз в день из расчета 0,14 мг/кг (максимальная доза 10 мг) в период проведения химиотерапии и в течение максимум 4 дней после ее окончания. Из побочных эффектов «особого внимания» заслуживает седация I–II степени, развившаяся у 6 пациентов и разрешившаяся после снижения дозы оланзапина или введения его перед сном, незначительная ортостатическая гипотензия у 1 больного. У 2 пациентов препарат был отменен в связи с нежелательными явлениями (обратимые снижение четкости зрения I степени и увеличение уровня гамма-глутамилтрансферазы в крови III степени). Единственным побочным эффектом IV степени, развившимся у пациента, включенного в исследование, была гиперглицидемия. Несмотря на то, что лишь 3 из 15 больных, включенных в исследование, получили полную базовую антиэметическую профилактику (у 4 был использован только 5-НТЗ-антагонист, у 8 – в комбинации с дексаметазоном, но без апрепитанта), все больные были ранее предлечены и получали многодневные режимы химиотерапии, полного контроля рвоты удалось добиться у 8 (53%) из 15 больных.

Из вышеизложенного, как нам кажется, очевидна эффективность и безопасность оланзапина в лечении рефрактерной и прорывной ТИР (и отчасти в профилактике развития ТИР после высокоэметогенной терапии) у детей. Однако, к сожалению, до сих пор даже при лечении прорывной и рефрактерной

ТИР в Российской Федерации (как во взрослой, так и в детской практике) используют препараты с гораздо меньшей эффективностью или узким терапевтическим профилем (метоклопрамид, аминазин, бензодиазепины), но более «привычные». При этом многие из них, так же как и оланзапин, входят в «наркотический список» и не имеют такого показания, как профилактика или лечение ТИР, обусловленных цитостатической терапией у детей. Возможно, адаптация новых подходов, рекомендованных международными онкологическими организациями, для рутинной клинической практики позволила бы улучшить переносимость противоопухолевой терапии у многих наших пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на несомненные успехи, достигнутые в области профилактики и лечения ТИР, обусловленных противоопухолевой терапией у детей и подростков, эти осложнения продолжают представлять существенную клиническую проблему для наших пациентов, при этом зачастую оставаясь за пределами внимания детских онкологов. Эффективность стандартной антиэметической терапии не позволяет добиться полного контроля ТИР у половины или даже более детей, получающих высоко- и среднеэметогенную химиотерапию. В то же время даже адаптации уже имеющихся и доступных опций с доказанной эффективностью и безопасностью хватило бы для купирования прорывной и рефрактерной ТИР у многих из них. Кроме того, остро необходимо исследование переносимости и эффективности новых подходов к профилактике ТИР, уже адаптированных у взрослых, в педиатрической популяции.

И эти данные были получены к моменту, когда статья была уже дописана. В электронной версии *Journal of Clinical Oncology*, которая стала доступной членам ASCO до официальной публикации, приведены результаты рандомизированного контролируемого исследования R.D. Naik и соавт. [65], показавшего статистически и клинически значимое преимущество добавления оланзапина к трехкомпонентной профилактической противорвотной терапии (5-НТЗ-антагонист + дексаметазон в течение всего цикла химиотерапии и 2 дней после его окончания, апрепитант в стандартном 3-дневном режиме вне зависимости от длительности цикла химиотерапии) у детей в возрасте 5 лет и старше ($n = 240$), получающих высокоэметогенную терапию. Добавление оланзапина (0,14 мг/кг/сут, максимальная доза 10 мг, в течение всего цикла химиотерапии и 3 дней после его окончания) позволило увеличить полный контроль острой рвоты с 59 до 78%, отсроченной – с 47 до 74%. В течение всего цикла терапии (острая и отсроченная

фазы) рвота не наблюдалась у 64% больных, получавших профилактику с оланзапином, против 38% в контрольной группе (все различия $p \leq 0,001$). Полный контроль ТИР наблюдался практически с той же частотой – у 64% больных, получавших оланзапин, против 37% в контрольной группе ($p < 0,001$). Таким образом, очевидно, что дополнительно почти каждый третий маленький пациент не имел ТИР благодаря использованию оланзапина в составе режима антиэметической профилактики. Нежелательных явлений выше II степени выраженности, ассоциированных с приемом оланзапина, в рамках этого большого рандомизированного исследования отмечено не было, наиболее частым побочным явлением была сонливость I–II степени выраженности (35% против 11% в контрольной группе). Таким образом, теперь мы имеем однозначные доказательства эффективности и безопасности использования оланзапина в

качестве профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии у детей и, как нам кажется, в ближайшее время можно ожидать обновления международных клинических рекомендаций в этой области. В нашем учреждении также начата работа по изменению подходов к профилактике ТИР на основании новых исследований в этой области.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Kazakova L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

Литература

1. Жуков Н.В. Профилактика тошноты и рвоты, обусловленных проведением химиотерапии и лучевой терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2010; 9 (2): 13–22.
2. Baxter A., Watcha M., Baxter W., Leong T., Wyatt M. Development and validation of a pictorial nausea rating scale for children. Pediatrics 2011; 127 (6): e1542–9. DOI: 10.1542/peds.2010-1410
3. Dupuis L.L., Taddio A., Kerr E.N., Kelly A., MacKeigan L. Development and validation of a pediatric nausea assessment tool (PeNAT) for use by children receiving antineoplastic agents. Pharmacotherapy 2006; 26 (9): 1221–31. DOI: 10.1592/phco.26.9.1221
4. Paw Cho Sing E., Robinson P.D., Flank J., Holdsworth M., Thackray J., Freedman J., et al. Classification of the acute emetogenicity of chemotherapy in pediatric patients: A clinical practice guideline. Pediatr Blood Cancer 2019; 66 (5): e27646. DOI: 10.1002/pbc.27646
5. Patel P., Robinson P.D., Thackray J., Flank J., Holdsworth M.T., Gibson P., et al. Guideline for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric cancer patients: A focused update. Pediatr Blood Cancer 2017; 64 (10). DOI: 10.1002/pbc.26542
6. Dupuis L.L., Robinson P.D., Boodhan S., Holdsworth M., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the prevention and treatment of anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (8): 1506–12. DOI: 10.1002/pbc.25063
7. Flank J., Robinson P.D., Holdsworth M., Phillips R., Portwine C., Gibson P., et al. Guideline for the Treatment of Breakthrough and the Prevention of Refractory Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer. Pediatr Blood Cancer 2016; 63 (7): 1144–51. DOI: 10.1002/pbc.25955
8. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update [published online ahead of print, 2020 Jul 13]. J Clin Oncol 2020. DOI: 10.1200/JCO.20.01296
9. Dupuis L., Boodhan S., Sung L., Portwine C., Hain R., McCarthy P., et al. Guideline for the classification of the acute emetogenic potential of antineoplastic medication in pediatric cancer patients. Pediatr Blood Cancer 2011; 57 (2): 191–8. DOI: 10.1002/pbc.23114
10. De Mulder P.H., Seynaeve C., Vermorcken J.B., van Liessum P.A., Mols-Jevdevic S., Allman E.L., et al. Ondansetron compared with high-dose metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin-induced nausea and vomiting. Ann Intern Med 1990; 113 (11): 834–40. DOI: 10.7326/0003-4819-113-11-834
11. Olver I., Paska W., Depierre A., Seitz J.F., Stewart D.J., Goedhals L., et al. A multicentre, double-blind study comparing placebo, ondansetron and ondansetron plus dexamethasone for the control of cisplatin-induced delayed emesis. Ondansetron Delayed Emesis Study Group. Ann Oncol 1996; 7 (9): 945–52. DOI: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010798
12. Warr D.G., Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. Support Care Cancer 2011; 19 (6): 807–13. DOI: 10.1007/s00520-010-0899-5
13. Hesketh P.J., Aapro M., Street J., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy. Support Care Cancer 2010; 18 (9): 1171–7. DOI: 10.1007/s00520-009-0737-9
14. Roscoe J.A., Bushunnow P., Morrow G.R., Hickok J.T., Kuebler P.J., Jacobs A., et al. Patient experience is a strong predictor of severe nausea after chemotherapy: a University of Rochester Community Clinical Oncology Program study of patients with breast carcinoma. Cancer 2004; 101 (11): 2701–8. DOI: 10.1002/cncr.20718
15. Dupuis L.L., Tamura R.N., Kelly K.M., Krischer J.P., Langevin A.M., Chen L., et al. Risk factors for chemotherapy-induced nausea in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy. Pediatr Blood Cancer 2019; 66: e27584.
16. Leslie R.A., Shah Y., Thejomayen M., Murphy K.M., Robertson H.A. The neuropharmacology of emesis: the role of receptors

- in neuromodulation of nausea and vomiting. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68 (2): 279–88. DOI: 10.1139/y90-042
17. Endo T., Minami M., Hirafuji M., Ogawa T., Akita K., Nemoto M., et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis – the role of serotonin. *Toxicology* 2000; 153 (1–3): 189–201. DOI: 10.1016/S0300-483X(00)00314-0
 18. Tricco A.C., Blondal E., Veroniki A.A., Soobiah C., Vafaei A., Ivory J., et al. Comparative safety and effectiveness of serotonin receptor antagonists in patients undergoing chemotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med* 2016; 14 (1): 216. DOI: 10.1186/s12916-015-0379-3
 19. Kovács G., Wachtel A.E., Basharova E.V., Spinelli T., Nicolas P., Kabickova E. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, noninferiority study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (3): 332–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00520-3
 20. Chaudhary N.K., John R.R., Boddu D., Mahasampath G., Nesadeepam N., Mathew L.G. Palonosetron is a better choice compared with ondansetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a resource-limited pediatric oncology center: results from a randomized control trial. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41 (4): 294–7. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001357
 21. Tan J., Wang S., Liang X., Li C.C., Zhang J., Zhao Z., et al. Palonosetron is noninferior to ondansetron in acute phase but provides superior antiemetic control in delayed phase for pediatric patients administered highly emetogenic chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (2). DOI: 10.1002/pbc.26815
 22. Alvarez O., Freeman A., Bedros A., Call S.K., Volsch J., et al. Randomized double-blind crossover ondansetron-dexamethasone versus ondansetron-placebo study for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients with malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995; 17 (2): 145–50. DOI: 10.1097/00043426-199505000-00008
 23. Phillips R., Gopaul S., Gibson F., et al. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1–87. Art. No.: CD007786. DOI: 10.1002/14651858.CD007786.pub2
 24. The Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2937–42. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2937
 25. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22 (4): 725–9. DOI: 10.1200/JCO.2004.09.040
 26. Roila F., Ruggeri B., Ballatori E., del Favero A., Tonato M. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis in patients with breast cancer: a randomized double-blind study. *J Clin Oncol* 2014; 32 (2): 101–6.
 27. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4112–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
 28. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–30.
 29. Gore L., Chawla S., Petrilli A., Hemenway M., Schissel D., Chua V., et al. Aprepitant in adolescent patients for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and tolerability. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 242–7.
 30. Apro M.S., Walko C.M. Aprepitant: drug-drug interactions in perspective. *Ann Oncol* 2010; 21 (12): 2316–23.
 31. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., Mizutani H., Uchitomi Y., Yamaguchi T., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
 32. Kris M.G., Hesketh P.J., Somerfield M.R., Feyer P., Clark-Snow R., Koeller J.M., et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2932–47. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.9591
 33. Ettinger D.S., Bierman P.J., Bradbury B., Comish C.C., Ellis G., Ignoffo R.J., et al. Antiemesis. *J Natl Compr Cancer Netw* 2007; 5 (1): 12–33. DOI: 10.6004/jnccn.2007.0004
 34. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J.; Antiemetic Subcommittee of the Multina-
 - tional Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–8.
 35. Herrstedt J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 2): ii83–5.
 36. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21 (22): 4112–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
 37. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Ma G.J., Eldridge K., Hipple A., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97 (12): 3090–8. DOI: 10.1002/cncr.11433
 38. dos Santos L.V., Souza F.H., Brunetto A.T., Sasse A.D., da Silveira Nogueira Lima J.P. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (17): 1280–92. DOI: 10.1093/jnci/djs335
 39. Dupuis L., Boodhan S., Holdsworth M., Robinson P.D., Hain R., Portwine C., et al. Guideline for the prevention of acute nausea and vomiting due to antineoplastic medication in pediatric cancer patients. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1073–82. DOI: 10.1002/pbc.24508
 40. Bakhshi S., Batra A., Biswas B., Dhanwan D., Paul R., Sreenivas V. Aprepitant as an add-on therapy in children receiving highly emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2015; 23 (11): 3229–37. DOI: 10.1007/s00520-015-2714-9
 41. Kang H.J., Loftus S., Taylor A., DiCristina C., Green S., Zwaan C.M. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (4): 385–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6
 42. Small B.E., Holdsworth M.T., Raisch D.W., Winter S.S. Survey ranking of emetogenic control in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22: 125–32.
 43. Dupuis L.L., Nathan P.C. Optimizing emetic control in children receiving antineoplastic

- therapy: beyond the guidelines. *Paediatr Drugs* 2010; 12: 51–61.
44. Holdsworth M.T., Raisch D.W., Frost J. Acute and delayed nausea and emesis control in pediatric oncology patients. *Cancer* 2006; 106: 931–40.
 45. Kovacs G., Wachtel A.E., Basharova E.V., Spinelli T., Nicolas P., Kabickova E. Palonosetron versus ondansetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in paediatric patients with cancer receiving moderately or highly emetogenic chemotherapy: a randomised, phase 3, double-blind, double-dummy, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (3): 332–44.
 46. Nadaraja S., Mamoudou A.D., Thomassen H., Wehner P.S., Rosthøj S., Schroeder H. Palonosetron for the prevention of nausea and vomiting in children with acute lymphoblastic leukemia treated with high dose methotrexate. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 870–3.
 47. Patil V., Prasada H., Prasad K., Shenoy U.V. Comparison of antiemetic efficacy and safety of palonosetron vs ondansetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children. *J Community Support Oncol* 2015; 13 (6): 209–13.
 48. Ripaldi M., Parasole R., De Simone G., D'Amico M.R., Migliorati R., Zanotta G., et al. Palonosetron to prevent nausea and vomiting in children undergoing BMT: efficacy and safety. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45 (11): 1663–4. DOI: 10.1038/bmt.2010.23
 49. Varrasso G., De Grazia A., Mollace M.G., Megaro G., Paiano M., Suraci S. Antiemetic efficacy of palonosetron in children receiving moderately emetogenic chemotherapy: preliminary results. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 174.
 50. Bymaster F.P., Falcone J.F., Bauzon D., Kennedy J.S., Schenck K., DeLapp N.W., et al. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol* 2001; 430 (23): 341–9. DOI:10.1016/S0014-2999(01)01399-1
 51. Srivastava M., Brito-Dellán N., Davis M.P., Leach M., Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25 (6): 578–782. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00143-X
 52. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188–95.
 53. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist* 2018; 23 (5): 603–16.
 54. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375 (2): 134–142. DOI: 10.1056/NEJMoa1515725
 55. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35 (28): 3240–61. DOI:10.1200/JCO.2017.74.4789
 56. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J., Kris M.G., Feyer P.C., Somerfield M.R., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4189–98.
 57. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5 (1): 32–43. DOI: 10.1038/ncponc1021
 58. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E., et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v119–33. DOI: 10.1093/annonc/mdw270
 59. Hashimoto H., Abe M., Tokuyama O., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
 60. Samsel C., Kearney J., Meadows A.L., Abrams A., Hirst J.M., Muriel A.C. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea: Lessons learned from child and adolescent psychiatry. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (10): e27289. DOI:10.1002/pbc.27289
 61. Flank J., Sung L., Dvorak C.C., Spettigue W., Dupuis L.L. The safety of olanzapine in young children: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 2014; 37 (10): 791–804. DOI: 10.1007/s40264-014-0219-y
 62. Flank J., Thackray J., Nielson D., August A., Schechter T., Alexander S., et al. Olanzapine for treatment and prevention of acute chemotherapy-induced vomiting in: A retrospective, multi-center review. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 496–501.
 63. Radhakrishnan V., Pai V., Rajaraman S., Mehra N., Ganesan T., Dhanushkodi M., et al. Olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced vomiting in children: An open-label, randomized phase 3 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2020; e28532. DOI: 10.1002/pbc.28532.
 64. Flank J., Schechter T., Gibson P., Johnston D.L., Orsey A.D., Portwine C., et al. Olanzapine for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children and adolescents: a multi-center, feasibility study. *Support Care Cancer* 2018; 26: 549–55. DOI: 10.1007/s00520-017-3864-8
 65. Naik R.D., Vishnubhatla S., Singh V., Pillai A.S., Dhawan D., Bakhshi S. Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial. *J Clin Oncol* 2020; 38 (32): 3785–93. doi: 10.1200/JCO.20.00871

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 06.05.2020
Принята к печати 25.07.2020

Контактная информация:
Ахаладзе Дмитрий Гурамович,
канд. мед. наук, руководитель группы
торакоабдоминальной хирургии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-224-233

Технические особенности циторедуктивных операций и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии

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

В последние годы интерес к циторедуктивным оперативным вмешательствам с внутрибрюшной гипертермической химиоперфузией (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) в детской онкохирургии растёт. Во взрослой онкологии эти вмешательства зарекомендовали себя как «операция выбора» для определенных групп пациентов. Подходы к предоперационному обследованию и технические особенности выполнения подобных операций широко описаны для взрослых пациентов, тогда как для больных детского возраста таких работ нет, учитывая ограниченный мировой опыт выполнения циторедукции и HIPEC у детей. Настоящий обзор суммирует данные литературы о путях диссеминации опухолевого процесса, принципах его диагностики и выполнения перитонэктомии, исходя из локализации очагов диссеминации в различных анатомических областях брюшной полости у взрослых пациентов, а также демонстрирует анализ возможности использования этих подходов в педиатрической практике.

Ключевые слова: циторедукция, внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия, перитонэктомия, детская хирургия, детская онкология

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 224–233. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-224-233

Technical features cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

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

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

In recent years cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) became popular in pediatric oncologic surgery. This procedure is a "treatment of choice" for determined groups of adult patients. The approaches for preoperative diagnostics and surgical technique are well described in adult patients, but not for pediatric surgery, considering limited experience in cytoreductive surgery and HIPEC in children. This review summarizes literature data of tumor dissemination, diagnostics and technical features in peritonectomy based on tumor localization and analysis of possibility to use these techniques in pediatric patients.

Key words: cytoreduction, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritonectomy, pediatric surgery, pediatric oncology

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 224–233.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-224-233

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 06.05.2020
Accepted 25.07.2020

Correspondence:
Dmitry G. Akhaladze,
Cand. of med. sci., head
of thoracoabdominal surgery group, Dmitry
Rogachev National Medical Research
Center of Pediatric Hematology, Oncology,
Immunology, Ministry of Healthcare
of Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: d.g.akhaldze@gmail.com

Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) зарекомендовали себя как эффективный метод хирургического лечения злокачественных опухолей органов брюшной полости с диссеминацией по брюшине у взрослых пациентов. В последние годы такие операции находят все большее применение в детской популяции. Ограниченное число доступных публикаций, посвященных детскому контингенту пациентов, вынуждает обращаться к источникам литературы, описывающим методологию и особенности выполнения циторедуктивных операций у

взрослых больных. Множество диагностических тонкостей и хирургических приемов экстраполируется на детскую онкохирургию из имеющегося опыта лечения взрослых пациентов.

Для освоения циторедуктивных вмешательств и HIPEC необходимы представления об анатомии брюшины, принципах стадирования процесса, прогнозирования исходов заболевания и оценки пользы операции. Настоящий обзор суммирует представления о путях диссеминации опухолевого процесса, принципах его диагностики и выполнения перитонэктомии, исходя из локализации очагов диссеминации в различных анатомических областях у взрослых паци-

ентов, а также демонстрирует анализ возможности использования этих подходов в педиатрической практике.

Анатомо-физиологические предпосылки метастазирования по брюшине

Брюшина представляет собой серозную оболочку, выстилающую брюшную полость и частично или полностью покрывающую органы брюшной полости. Дубликатуры брюшины, образующие связочные аппараты различных органов, а также карманы и отлогие места отграничивают ряд пространств. Знание их анатомии позволяет выполнить адекватную санацию перитонеальных метастазов и обеспечить полноценную доставку перфузирующего раствора химиопрепарата (или химиопрепаратов).

Поперечная ободочная кишка условно делит брюшинную полость на 2 отдела: супрапелвикулярный и инфрапелвикулярный. Первый разделяется спереди от печени серповидной связкой на левое и правое поддиафрагмальные пространства. Последнее распространяется на правое парапелвикулярное пространство, медиально через отверстие Winslow – на сальниковую сумку [1]. Подпеченочное пространство включает малый сальник. Инфрапелвикулярный отдел делится корнем брыжейки тонкой кишки на левое и правое инфрапелвикулярные пространства и полость малого таза [2].

Правое и левое инфрапелвикулярные пространства ограничены сверху брыжейкой поперечной ободочной кишки, а слева и справа латерально восходящим и нисходящим отделами ободочной кишки. Два последних, в свою очередь, отграничивают левое и правое парапелвикулярные пространства. В отличие от правого парапелвикулярного пространства, соединяющегося с правым поддиафрагмальным пространством, левое отграничено от левого поддиафрагмального пространства диафрагмально-ободочной связкой. Ниже оба парапелвикулярных пространства сообщаются с полостью малого таза [3]. Полость малого таза содержит ретроперитонеальное пространство у мужчин и дугласово пространство у женщин.

Брюшина является барьером для абсорбции химиопрепаратов в системную циркуляцию. Считается, что барьер состоятелен даже после тотальной перитонэктомии, что позволяет применять большие дозы химиопрепаратов без системной токсичности [4, 5]. Важно также отметить основные функции брюшины, сформулированные рядом авторов, утрата которых в результате перитонэктомии объясняет ряд послеоперационных осложнений и последствий операции:

- мезотелиоциты секретируют жидкость, предотвращающую «трение» между собой органов, покрытых брюшиной;

- брюшина регулирует обмен жидкости, растворенных веществ и макромолекул из брюшной полости в микроциркуляторное русло, образуя так называемый плазменно-перитонеальный барьер [6];

- брюшина способствует восстановлению тканей, секретируя ряд факторов роста [7].

Пути распространения перитонеальных метастазов

В 2003 г. были сформулированы 4 пути распространения перитонеального канцероматоза [8].

1. Прямое распространение наблюдается при агрессивных опухолях, таких как рак желудка, толстой кишки и поджелудочной железы. Предрасполагающим фактором является распространение опухоли за серозную оболочку полого органа или капсулу поджелудочной железы, а также контакт с висцеральной и/или париетальной брюшиной. К прямому распространению относят и диссеминацию опухолевых клеток во время операции [9, 10]. Например, при колоректальном раке распространение опухоли после удаления первичного очага происходит путем портальной диссеминации, прогрессии в лимфатических узлах и при местном рецидиве. Если портальную диссеминацию хирург предотвратить не может, то остальные факторы риска могут быть нивелированы при тщательном выполнении оперативного вмешательства [11, 12].

2. Лимфогенное распространение подразумевает миграцию опухолевых клеток по субперитонеальным лимфатическим путям париетальной брюшины, а также по таковым, расположенным в толще связок и брыжейке различных участков кишечника. Такой путь реже встречается при железистых раках и чаще наблюдается при неходжкинских лимфомах [13].

3. Распространение по ходу движения асцитической жидкости (так называемый феномен перераспределения). Такой путь более характерен для псевдомиксомы брюшины и рака яичников. Асцитическая жидкость накапливается в малом тазу под действием силы тяжести, а дыхательные движения способствуют ее распространению в поддиафрагмальные пространства [14, 15]. С точки зрения авторов, перитонеальный канцероматоз бывает более выражен в правом поддиафрагмальном пространстве, так как селезеночно-ободочная связка ограничивает попадание жидкости из левого фланка живота. Считается, что тонкая кишка меньше подвержена канцероматозу из-за ее постоянной перистальтики и большей анатомической фиксации в отличие от менее подвижных участков кишечника – пилорического отдела желудка, терминального отдела подвздошной кишки и илеоцекального перехода.

4. Гематогенным путем распространяются опухоли, которые не являются показанием к пери-

тонэктомии и HIPEC либо становятся редким поводом к выполнению таких операций. Гематогенное распространение характерно для рака легких, молочной железы, меланомы, а также для опухолей гепатопанкреатобилиарной зоны [16].

Понимание механизмов и путей распространения метастазов по брюшине и органам брюшной полости нужно иметь в виду для оценки возможности достижения адекватной циторедукции и планирования оперативного вмешательства. Поэтому крайне важным является углубленное предоперационное обследование, в первую очередь визуализация на этапе отбора больных и планирования операции.

Предоперационная визуализация

Предоперационная визуализация критически важна в селекции пациентов по следующим параметрам:

- обнаружение или исключение наличия отдаленных метастазов;
- определение критериев резектабельности опухоли и очагов перитонеального канцероматоза;
- количественная оценка перитонеальных метастазов для предварительного прогнозирования Peritoneal Cancer Index (PCI).

Для реализации указанных задач могут быть выполнены компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) с внутривенным контрастным усилением, а также позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ) [17, 18]. Однако эти исследования обладают рядом ограничений, среди которых:

- недостаточная чувствительность в обнаружении перитонеальных очагов. Было показано, что чувствительность КТ в обнаружении перитонеальных метастазов размером < 1 см составляет 25–50% по сравнению с 85–95% при очагах большего размера. В ряде исследований продемонстрирована большая точность МРТ в выявлении образований < 1 см [19, 20];
- затруднение в обнаружении перитонеальных метастазов тонкой кишки и ее брыжейки. Очевидными признаками поражения тонкой кишки и брыжейки можно считать вовлечение петель кишечника в опухолевый конгломерат, наличие косвенных признаков тонкокишечной непроходимости и наличие на поверхности кишки очагов размером > 5 см;
- недостаточный опыт в интерпретации результатов визуализационных методов [21].

При оценке данных диагностической визуализации следует обратить внимание на ряд признаков, которые могут прогнозировать неполноценную циторедуктивную операцию и неблагоприятный прогноз. Эти признаки были классифицированы P. Sugarbaker в 2017 г. и отображены в таблице [22].

Peritoneal cancer index

PCI позволяет количественно оценить степень поражения опухолевым процессом брюшной полости и малого таза [23]. Индекс отражает локализацию перитонеальных метастазов и их суммарные размеры (рисунок 1). Брюшная полость и полость малого таза разделяют на 13 областей, для каждой из которых определяют показатель размера поражения (lesion size, LS). Результат оценки отражают в 4 степенях LS:

- LS-0 – при отсутствии перитонеальных очагов канцероматоза;
- LS-1 – при размере перитонеальных метастазов < 0,5 см;
- LS-2 – при размере перитонеальных метастазов 0,5–5,0 см;
- LS-3 – при размере перитонеальных метастазов > 5,0 см в любом измерении.

Таблица

Радиологические признаки, ассоциированные с высоким риском неполноценной циторедуктивной операции

Table

Radiological features associated with a high risk of incomplete cytoreductive surgery

Тонкая кишка и брыжейка The small intestine and its mesentery	- Обструкция тонкой кишки The obstruction of the small intestine - Вовлечение в опухолевый конгломерат брыжейки тонкой кишки A tumor conglomerate involving the mesentery of the small intestine - Опухолевые очаги, инфильтрирующие складки брыжейки Tumor lesions infiltrating the folds of the mesentery - Наличие опухоли > 4 см в области тонкой кишки A tumor measuring > 4 cm in the region of the small intestine
Забрюшинное пространство The retroperitoneum	- Мезентериальная и/или парааортальная лимфаденопатия Mesenteric and/or paraaortic lymphadenopathy - Мегауретер с одной или с обеих сторон Megaureter on one or both sides - Инвазия поясничной мышцы с одной или с обеих сторон The invasion of the psoas muscle on one or both sides
Малый таз The lesser pelvis	- Инвазия опухолью боковой стенки малого таза Tumor invasion of the lateral wall of the lesser pelvis - Инвазия семенных пузырьков The invasion of the seminal vesicles
Печеночно-двенадцатиперстная и печеночно-желудочная связки The hepatoduodenal and hepatogastric ligaments	- Вовлечение в опухолевый процесс ворот печени и/или обструкция желчных путей Tumor involvement of the porta hepatis and/or the obstruction of the bile ducts - Наличие опухоли > 5 см в области печеночно-желудочной связки или в субпилорическом отделе A tumor measuring > 5 cm in the region of the hepatogastric ligament or in the subpyloric part - Обструкция выходного отдела желудка Pyloric obstruction
Асцит Ascites	- Геморрагический асцит Hemorrhagic ascites - Серозный асцит у пациента с первичной гастроинтестинальной опухолью Serous ascites in the patient with a primary gastrointestinal tumor

Рисунок 1
PCI по P. Sugarbaker

Figure 1
P. Sugarbaker's peritoneal cancer index (PCI)

Область Region	Размер очагов Lesion Size	Шкала оценки размеров очагов Lesion Size Score
0 Центральная Central	_____	LS-0 Нет видимой опухоли No tumour seen
1 Правое подреберье Right Upper	_____	LS-1 Опухоль до 0,5 см Tumour up to 0.5 cm
2 Эпигастральная Epigastrium	_____	LS-2 Опухоль до 5,0 см Tumour up to 5.0 cm
3 Левое подреберье Left Upper	_____	LS-3 Опухоль более 0,5 см или сливающиеся очаги Tumour > 5.0 cm or confluence
4 Левый фланк Left Flank	_____	
5 Левая подвздошная Left Lower	_____	
6 Надлобковая Pelvis	_____	
7 Правая подвздошная Right Lower	_____	
8 Правый фланк Right flank	_____	
9 Верхний отдел тощей кишки Upper Jejunum	_____	
10 Нижний отдел тощей кишки Lower Jejunum	_____	
11 Верхний отдел подвздошной кишки Upper Ileum	_____	
12 Нижний отдел подвздошной кишки Lower Ileum	_____	

PCI

Учитывают размер самого большого опухолевого узла, а не количество узлов. Результаты оценки метастазов во всех 13 областях суммируют в PCI. Таким образом, минимально возможная оценка может составлять 1 балл, а максимальная – 39 (3 × 13) баллов [23].

PCI является независимым предиктором развития послеоперационных осложнений и низкой общей выживаемости [23–25]. Например, у пациентов с канцероматозом при колоректальном раке и раке желудка при прогнозируемом PCI, равном 17–20 баллов, от выполнения перитонэктомии и HIPEC следует воздержаться [23, 24]. Для рецидивирующего рака яичников PCI > 8 баллов ассоциировался с худшей выживаемостью, хотя такой индекс не является абсолютным противопоказанием к циторедукции. При мезотелиоме брюшины перитонэктомия и HIPEC выполняются независимо от величины PCI при условии, что может быть достигнута полная циторедукция, однако более высокий индекс является предиктором худших показателей выживаемости [25]. Следует учитывать, что в ситуации, когда рассчитывается низкий PCI, но присутствует инвазия опухоли, например, в желчные пути, мочевой пузырь или стенки малого таза, наличие остаточной опухоли в этих анатомических областях нивелирует благоприятное влияние на прогноз низкого показателя PCI [26].

Рабочими группами BIG-RENAPE и RENAPE разработано онлайн-приложение для автоматического расчета PCI – Peritoneal Malignancy Stage Evaluation

(PROMISE) (www.e-promise.org). При использовании этого приложения учитывают не только характеристики перитонеальных метастазов, но и другие показатели – утолщение брюшины, вовлечение жировой ткани и плотность жидкости, определяемые при диагностической визуализации [27].

Completeness of Cytoreduction Score

Completeness of Cytoreduction Score (CC Score) – шкала оценки полноты циторедукции, предложенная в 1999 г. P. Sugarbaker, которая, равно как и PCI, выражается в 4 степенях [28]:

– CC-0 score – отсутствие после циторедуктивной операции визуально определяемых перитонеальных очагов;

– CC-1 score – наличие резидуальных очагов после циторедукции < 2,5 мм. Считается, что перитонеальные метастазы < 2,5 мм поддаются токсическому воздействию при гипертермической химиоперфузии, поэтому CC-1 классифицируют как полную циторедукцию;

– CC-2 score – наличие остаточных перитонеальных метастазов размером от 2,5 мм до 2,5 см;

– CC-3 score – наличие очагов размером от 2,5 см или наличие сливных метастазов любой локализации в брюшной полости и/или малом тазу, не поддающихся циторедукции.

Как показали множество исследований, CC score является важнейшим прогностическим фактором в лечении перитонеального канцероматоза [29, 30]. Недостатком CC score является ее конечная оценка

после завершения циторедуктивного вмешательства. Тем не менее на основе предоперационной визуализации необходимо стараться прогнозировать невозможность выполнения CC-0 score и CC-1 score, поскольку от проведения перитонэктомии и HIPEC у таких пациентов следует воздержаться. В то же время есть сообщения о выполнении паллиативной циторедукции и HIPEC в качестве симптоматической терапии или в целях незначительного продления периода выживаемости, однако исход и таких вмешательств необходимо прогнозировать заблаговременно [29, 30].

Стадирующая лапароскопия

Диагностическая лапароскопия позволяет визуально оценить поверхность брюшины, осмотреть участки, с трудом поддающиеся детальной оценке по данным визуализации. Как обсуждалось выше, к таковым участкам можно отнести тонкую кишку и ее брыжейку, а также мелкие перитонеальные метастазы. С точки зрения R.A. Seshadri и соавт., недостатком лапароскопии является невозможность оценки мочеточников и поджелудочной железы, сальниковой сумки, метастазов в печени и селезенке [31]. Однако и эти участки могут быть подвергнуты лапароскопической ревизии. A. Fagotti и соавт. оценивали роль лапароскопии в дополнение к клинической и рентгенологической оценке у 65 пациентов, перенесших лапаротомию по поводу рака яичников. Оптимальный объем циторедукции был достигнут у 34 (87%) из 39 пациентов. Чувствительность лапароскопического метода диагностики в прогнозировании оптимальной циторедукции составила 90%. Те же исследователи предложили прогностическую величину – Predictive Index Value (PIV), представляющую собой результат суммарной оценки степени поражения 7 областей брюшной полости, включая малый таз (Fagotti score) [32]. В проспективном исследовании было показано, что при $PIV \geq 8$ вероятность оптимальной циторедукции при лапаротомии оказалась равной 0 [32, 33]. Хотя чувствительность Fagotti score в обнаружении перитонеальных метастазов составляет приблизительно 100%, ее точность при оценке резектабельности, по данным K. Mohkam, ниже. В исследовании 533 пациентов примерно половина как в резектабельной, так и в неоперабельной группах подвергались этапной лапароскопии, что косвенно может указывать на неэффективность описанной величины в отборе в том числе пациентов детского возраста для циторедуктивной хирургии [21].

Несмотря на то, что диагностическая лапароскопия может иметь и технические ограничения (выраженный спаечный процесс и гигантские опухоли, способные затруднить полноценный осмотр брюшной полости и малого таза), она должна широко использоваться для предупреждения эксплоративной лапаротомии.

Лапароскопическая циторедуктивная операция и HIPEC

Лапароскопический доступ может быть использован для диагностики распространенности перитонеального канцероматоза (оценка PCI), а также для выполнения перитонэктомии. Рядом авторов описаны лапароскопическая циторедукция и гипертермическая химиоперфузия у тщательно отобранных пациентов с умеренно распространенным процессом ($PCI < 10$ баллов). Минимально инвазивный доступ позволял снизить частоту послеоперационных осложнений и сократить период пребывания в стационаре [34–36]. Удовлетворительные результаты таких операций иллюстрирует опыт у пациентов с рецидивным раком яичников с канцероматозом брюшины [37–40].

Недостатками лапароскопической циторедукции являются сложность адекватной оценки степени распространенности поражения в брыжейке тонкой кишки, технические трудности хирургического вмешательства у пациентов, оперированных прежде, при ожирении, а также продолжительность лапароскопической операции. Обсуждается также вопрос – является ли карбоксиперитонеум фактором, способствующим диссеминации опухолевых клеток во время операции [36]. По мере накопления опыта число лапароскопических циторедукций будет расти, равно как и будут улучшаться результаты подобных вмешательств. Мы не нашли работ, посвященных проведению циторедуктивных операций из лапароскопического доступа у детей, тем не менее постоянный рост количества эндоскопических операций в детской онкохирургии показывает, что подобные вмешательства имеют перспективы у пациентов детского возраста.

Перитонэктомия. Принципы и техника операции

Полноценная циторедукция у части больных может потребовать удаления/резекции соседних органов. Часто подобные операции сопровождаются пангистерэктомией с/без резекции ректосигмоидного отдела толстой кишки, резекцией других отделов ободочной кишки с тазовой перитонэктомией, субтотальной резекцией желудка или гастрэктомией, оментэктомией, резекцией различных участков тонкой кишки и т. д. [41–43].

Исходя из описанных анатомических предположений, перитонэктомия может включать все или некоторые из перечисленных вмешательств, сопровождаемых резекцией/удалением соответствующих конкретным областям органов:

- передняя париетальная перитонэктомия подразумевает удаление париетальной брюшины передней брюшной стенки, распространяющейся на оба латеральных канала, кверху на поддиафрагмальные пространства;

- перитонэктомия в левом верхнем квадранте брюшной полости сопровождается удалением брюшины в левом поддиафрагмальном пространстве, включая костальную париетальную брюшину и до серповидной связки медиально. Перитонэктомия в этой области, как правило, сопровождается оментэктомией и спленэктомией;

- перитонэктомия в правом верхнем квадранте брюшной полости включает удаление брюшины в правом поддиафрагмальном пространстве до серповидной связки печени медиально, спереди – удаление костальной брюшины, медиально снизу до правого края гепатодуоденальной связки (с/без удаления переднего листка последней), сзади и снизу удаляется брюшина над фасцией Герота. Перитонэктомия в этой области подразумевает удаление глассоновой капсулы печени и полное удаление ее круглой связки;

- тазовая перитонэктомия включает удаление брюшины сзади от условного уровня – устья нижней брыжеечной артерии с удалением брюшины, покрывающей поясничные мышцы, а также брюшинного покрова тазовых органов. Спереди необходимо удаление париетальной брюшины передней брюшной стенки. При необходимости тазовая перитонэктомия требует удаления матки с придатками и резекции ректосигмоидного отдела толстой кишки;

- оментобурсостомия должна включать удаление брюшины, покрывающей желчный пузырь, брюшину гепатодуоденальной связки, печеночно-желудочную связку, сопровождается обнажением спигелевой доли первого сегмента печени, удалением брюшины между первым сегментом печени и нижней полой веной. Спереди удаляют листок висцеральной брюшины между поджелудочной железой и задней стенкой желудка. Соответственно, этот этап операции будет сопровождаться холецистэктомией и удалением малого сальника. По мнению P. Sugarbaker, одной из самых частых причин неполной циторедукции является неполноценное удаление брюшины именно задней стенки отверстия Winslow. Для облегчения перитонэктомии в этой области авторы предлагают выполнять маневр Кохера и ротацию двенадцатиперстной кишки на 180°, что обеспечивает адекватный обзор задней стенки входа в сальниковую сумку [44].

Оптимальным доступом считается срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобкового симфиза. При планировании левой или правой поддиафрагмальной перитонэктомии рекомендуется выполнение ксифоидэктомии [44]. Возможно использование экстраперитонеального доступа, когда париетальная брюшина на доступных участках отсепааровывается без вскрытия брюшинной полости. Методика оправдана в случае уверенности в объеме предстоящей циторедукции. Альтернативой является интраперитонеальный доступ [44].

Удаление метастатических очагов тонкой кишки

P. Sugarbaker с соавт. в 2008 г. классифицировали поражение тонкой кишки при перитонеальном канцероматозе на 5 подтипов (рисунки 2) [45]:

Тип 1 (рисунок 2А): неинвазивные очаги на поверхности серозной оболочки тонкой кишки, которые могут быть удалены без вскрытия просвета органа.

Тип 2 (рисунок 2Б): очаги на противобрыжеечном крае тонкой кишки с незначительной инвазией серозно-мышечного слоя кишечной стенки, которые требуют эксцизионного удаления и ушивания полученного дефекта в поверхностных слоях кишки.

Тип 3 (рисунок 2В): очаги на противобрыжеечном крае тонкой кишки, которые требуют эксцизионного удаления, сопровождающегося вскрытием просвета органа и его восстановления.

Тип 4 (рисунок 2Г): очаги, локализованные на брыжеечном крае тонкой кишки, которые могут быть удалены без повреждения брыжеечных сосудов.

Тип 5 (рисунок 2Д): обширные инвазивные очаги, удаление которых требует сегментарной резекции тонкой кишки.

Необходимость формирования илеостомы по-прежнему остается предметом дискуссий. В настоящее время превентивная илеостомия может быть рекомендована при наличии более 2 межкисечных анастомозов, наложенных в процессе циторедуктивной операции. Отдельным показанием к илеостомии служит резекция прямой кишки, даже если анастомоз наложен на уровне ее средней трети [46]. Согласно данным исследования PRODIGE 7, частота гастроинтестинальных фистул была выше в группе пациентов, перенесших HIPEC, по сравнению с теми, кому ее не выполняли. Несмотря на то, что разница оказалась статистически недостоверной, формирование свищей отмечено даже у стомированных пациентов.

Резекция диафрагмы

Поверхностные очаги канцероматоза на диафрагме удаляют при перитонэктомии в левом и/или правом поддиафрагмальном пространствах. При более глубокой инвазии опухоли в мышечный слой диафрагмы они должны быть удалены в пределах здоровых тканей. Необширные дефекты диафрагмы ушивают. Большие по площади дефекты диафрагмы могут быть замещены с использованием синтетических материалов. Необходимо помнить о мерах профилактики пневмоторакса.

Резекция желудка и гастрэктомия

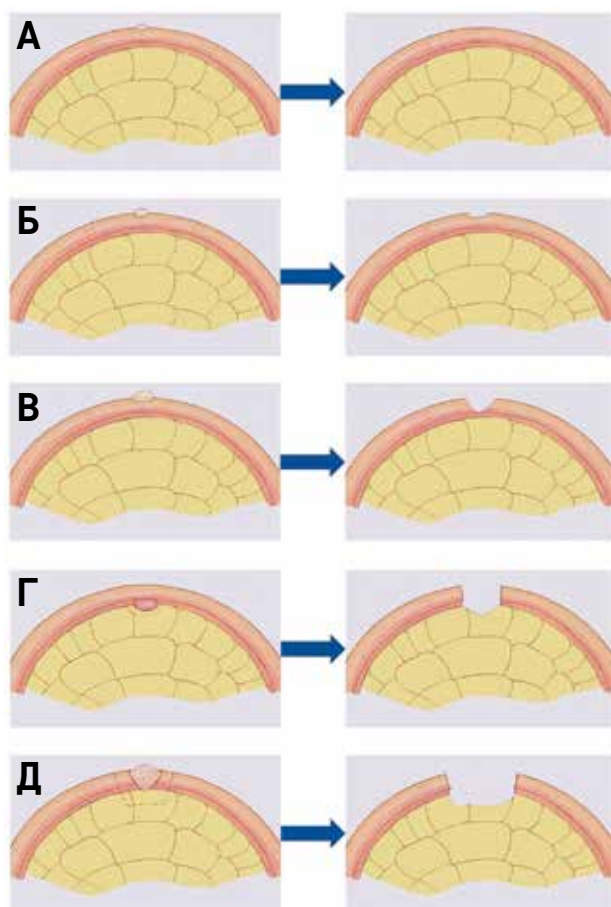
Наличие перитонеального канцероматоза, вовлекающего желудок и левую желудочную артерию, может стать поводом к выполнению резекции желудка

Рисунок 2

Классификация перитонеальных метастазов тонкой кишки по P. Sugarbaker. Объяснение в тексте

Figure 2

Classification of peritoneal metastases in the small intestine as proposed by P. Sugarbaker. The explanations can be found in the text



или гастрэктомии. Однако следует иметь в виду, что пациентам, перенесшим обширную резекцию кишечной трубки, выполнение гастрэктомии нежелательно [47]. У взрослых пациентов, которым необходимы такие вмешательства, D. Elias и соавт. предлагают соблюдение следующих условий:

- сохранить проксимальную треть желудка;
- сохранить 2/3 тонкой кишки, если данному пациенту необходимо выполнить колэктомия;
- сохранить более половины длины тонкой кишки пациентам, которым планируется удаление половины и более длины ободочной кишки.

Дистальная резекция поджелудочной железы

Показаниями к дистальной резекции поджелудочной железы служат вовлечение тела/хвоста органа в опухолевый процесс с/без инвазии ворот селезенки, а также повреждение капсулы, в том числе ятрогенное [48]. Такие операции способны увеличивать количество послеоперационных осложнений, но, по данным некоторых публикаций, не повышают летальность [49, 50].

Резекции печени

Метастазы в печени необходимо дифференцировать от перитонеального канцероматоза, поражающего глиссонову капсулу. Истинные метастазы в печени, как правило, окружены здоровой паренхимой полностью либо на 2/3 окружности. При предоперационном определении резектабельности метастазов в печени они должны быть удалены радикально. Как правило, речь идет об атипичных перипухолевых резекциях, однако в литературе встречаются сообщения и об обширных резекциях печени с удовлетворительными результатами [51, 52].

Урологические операции

Метастатическое поражение урогенитального тракта встречается редко, а упоминания в литературе ограничиваются незначительными по объему сериями наблюдений [53]. Поражение мочеточников вторичными очагами чаще наблюдают у пациентов, однажды перенесших циторедуктивное вмешательство, и может быть представлено имплантационными метастазами. В ряде случаев в целях достижения адекватной циторедукции могут быть выполнены резекции почки (почек), мочеточников, мочевого пузыря, нефрэктомия [54, 55].

Выполнение цистэктомии в рамках циторедукции и HIPEC большинством авторов не рекомендуется в связи с высокой частотой развития осложнений, в частности мочевых затек и фистул, однако существует и противоположное мнение [55–57]. Так или иначе описания цистэктомии при циторедуктивных вмешательствах у детей в литературе отсутствуют.

Овариэктомия

Тазовая перитонэктомия подразумевает под собой удаление матки и ее придатков. Поскольку удалить серозный покров яичников не представляется возможным, достижение адекватной циторедукции, как правило, сопровождается овариэктомией. В связи с очевидными последствиями таких операций для женщин репродуктивного возраста C. Eveno с соавт. описали возможность органосохранных хирургических вмешательств у 106 женщин в возрасте младше 41 года [58]. Авторами были сформулированы следующие показания к овариэктомии:

- макроскопическая инвазия яичника опухолью;
- подозрение на наличие вторичных очагов на яичниках при макроскопической оценке;
- удаление 1 яичника, вовлеченного в опухолевый процесс, в ходе предшествующей операции;
- удаление первичной опухоли невозможно без овариэктомии;
- пациентка не планирует беременность.

Из представленных показаний видно, что первые 4 могут быть экстраполированы на детскую

популяцию пациентов, однако последнее требует мультидисциплинарного решения и подробного информирования родственников пациентки.

Методология выполнения HIPEC

Существует 2 основных техники выполнения циторедукции – открытая и закрытая. Открытая техника носит название «Колизей» и подразумевает после перитонэктомии фиксацию кожи пациента по краям разреза с тракцией вверх и воздействие химиопрепарата (или химиопрепаратов) на органы брюшной полости без предварительного ушивания раны передней брюшной стенки [59]. Основным преимуществом данной методики является обеспечение доставки раствора химиопрепарата во все отделы брюшной полости. Для удаления пара используется аспиратор.

Основным недостатком техники «Колизей» считается воздействие химиопрепаратов, прямое или в испаренной форме, на медицинский персонал. В ряде исследований проводилась оценка уровня платины в пробах крови и мочи персонала, а также из окружающей среды. Установлено, что при соблюдении правил техники безопасности риск токсического воздействия на медицинский персонал отсутствует [60–62]. Кроме того, А. Саргон и соавт. доказали, что двойные перчатки в достаточной степени предупреждают проникновение химиотерапевтических препаратов при температуре раствора, равной 43°C [63].

Закрытая техника заключается в установке силиконовых дренажей в брюшную полость после перитонэктомии, закрытии операционной раны и осуществлении гипертермической химиоперфузии. Как правило, ушивается только кожа (для обеспечения контакта раствора химиопрепарата с толщиной брюшной стенки по краям разреза), а после завершения процедуры HIPEC брюшная полость открывается вновь, проводятся ее ревизия и санация, формируются необходимые анастомозы, после чего послеоперационная рана ушивается послойно [64].

Существует полностью закрытая техника HIPEC, при которой анастомозы формируются до химиоперфузии и лапаротомный доступ закрывается полноценно. После химиоперфузии приточные дренажи извлекаются из брюшной полости через собственные контрапертуры и операция завершается [65, 66].

К основным преимуществам закрытой техники HIPEC можно отнести простоту в поддержании должной температуры раствора и отсутствие прямого контакта химиопрепаратов с медицинским персоналом. В экспериментальном исследовании Р. Ortega-Deballon и соавт. было показано, что при закрытой брюшной полости при химиоперфузии создается умеренная интраабдоминальная гипертензия, способствующая лучшему проникновению химиопрепаратов

в ткани по сравнению с открытой [67]. К обратному заключению пришел О. Фасу, доказавший в экспериментальной модели на свиньях, что концентрация оксалиплатина в тканях выше при открытой технике. Кроме того, авторами показано, что при закрытой технике выше риск рецидива в области послеоперационного шва [68].

На основании анализа различных параметров проведения процедуры HIPEC обоими способами у пациентов с перитонеальным канцероматозом Е. Halkia и соавт. пришли к выводу, что методики одинаково эффективны и имеют сопоставимую частоту осложнений. В заключение авторы предлагают рассматривать в качестве метода выбора закрытую методику HIPEC, поскольку она в меньшей степени оказывает влияние на параметры гемодинамики пациента [69].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватная циторедукция, направленная на удаление всех макроскопически определяемых очагов канцероматоза в ряде случаев сопровождается вмешательствами на нескольких органах брюшной полости. Несмотря на то, что описанная выше хирургическая стратегия и литературные данные в первую очередь касаются взрослых пациентов, выполнение многих из представленных операций может потребоваться пациенту детского возраста. Накопленный в мировой практике опыт проведения циторедукции и HIPEC у детей ограничен небольшим количеством работ, но показывает, что техники оперативного вмешательства, используемые у взрослых, могут быть транслированы в детскую практику. Профиль и частота осложнений у детей не отличаются от таковых у взрослых пациентов и связаны в первую очередь с полнотой предоперационного обследования и селекцией пациентов для этой процедуры, а также опытом хирургической бригады [70, 71]. Тем не менее необходимо дальнейшее накопление опыта для разработки операционных техник для детского возраста.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Akhaladze D.G. ORCID: <https://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

- Kim S., Kim T.U., Lee J.W., Lee T.H., Lee S.H., Jeon T.Y. The perihaptic space: comprehensive anatomy and CT features of pathologic conditions. *Radiographics* 2007; 27 (1): 129–43 DOI: 10.1148/rg.271065050
- Solass W., Struller F., Horvath P., Königsrainer A., Sipos B., Weinreich F. Morphology of the peritoneal cavity and pathophysiological consequences. *Pleura Peritoneum* 2016; 1 (4): 193–201 DOI: 10.1515/pp-2016-0023
- Han S.S., Sugarbaker P.H. Kocher maneuver to facilitate cytoreduction within the foramen of Winslow. *J Surg Oncol* 2017; 115 (7): 788–90. DOI: 10.1002/jso.24587
- Dedrick R.L. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985; 12: 1–6.
- Cho H.K., Lush R.M., Bartlett D.L., Alexander H.R., Wu P.C., Libutti S.K., et al. Pharmacokinetics of cisplatin administered by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP) to patients with peritoneal carcinomatosis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 394–401. DOI: 10.1177/00912709922007967
- Dedrick R.L., Myers C.E., Bungay P.M., DeVita V.T. Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1–11.
- Lemoine L., Sugarbaker P., Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (34): 7692–707. DOI: 10.3748/wjg.v22.i34.7692
- Sheth S., Horton K.M., Garland M.R., Fishman E.K. Mesenteric neoplasms: CT appearances of primary and secondary tumors and differential diagnosis. *Radiographics* 2003; 23: 457–73; quiz 535–6. DOI: 10.1148/rg.232025081
- Oliphant M., Berne A.S. Computed tomography of the subperitoneal space: demonstration of direct spread of intraabdominal disease. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6: 1127–37. DOI: 10.1097/00004728-198212000-00014
- Levy A.D., Arnáiz J., Shaw J.C., Sobin L.H. From the archives of the AFIP: primary peritoneal tumors: imaging features with pathologic correlation. *Radiographics* 2008; 28: 583–607; quiz 621–2. DOI: 10.1148/rg.282075175
- Sugarbaker P.H. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000; 67: 5–8. DOI: 10.1272/jnms.67.5
- Renzulli P., Lowy A., Maibach R., Egeli R.A., Metzger U., Laffer U.T. The influence of the surgeon's and the hospital's caseload on survival and local recurrence after colorectal cancer surgery. *Surgery* 2006; 139: 296–304. DOI: 10.1016/j.surg.2005.08.023
- Karaosmanoglu D., Karcaaltincaba M., Oguz B., Akata D., Ozmen M., Akhan O. CT findings of lymphoma with peritoneal, omental and mesenteric involvement: peritoneal lymphomatosis. *Eur J Radiol* 2009; 71: 313–7. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.04.012
- Sugarbaker P.H. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 1994; 219 (2): 109–11
- Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol* 2010; 177 (3): 1053–64. DOI: 10.2353/ajpath.2010.100105
- Le O. Patterns of peritoneal spread of tumor in the abdomen and pelvis. *World J Radiol* 2013; 5 (3): 106–12. DOI: 10.4329/wjrv.v5.i3.106
- Verwaal V.J., Kusamura S., Baratti D., Deraco M. The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 220–3 DOI: 10.1002/jso.21060
- Yan T.D., Morris D.L., Shigeki K., Dario B., Marcello D. Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 224–7. DOI: 10.1002/jso.21069
- Low R.N. Preoperative and surveillance MR imaging of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2016; 2: 58–71. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.11
- Torkzad M.R., Casta N., Bergman A., Ahlström H., Pählman L., Mahteme H. Comparison between MRI and CT in prediction of peritoneal carcinomatosis index (PCI) in patients undergoing cytoreductive surgery in relation to the experience of the radiologist. *J Surg Oncol* 2015; 111 (6): 746–51. DOI: 10.1002/jso.23878
- Mohkam K., Passot G., Cotte E., Bakrin N., Gilly F.N., Ledochowski S. Resectability of peritoneal carcinomatosis: learnings from a prospective cohort of 533 consecutive patients selected for cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 1261–70. DOI: 10.1245/s10434-015-5005-2
- Sugarbaker P.H., Sardi A., Brown G., Dromain C., Rousset P., Jelinek J.S. Concerning CT features used to select patients for treatment of peritoneal metastases, a pictorial essay. *Int J Hyperth* 2017; 33 (5): 497–504. DOI: 10.1080/02656736.2017.1317368
- Jacquet P., Sugarbaker P.H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker P.H., editor. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston: Kluwer; 1996. Pp. 359–74.
- Goéré D., Souadka A., Faron M., Cloutier A.S., Viana B., Honoré C., et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (9): 2958–64. DOI: 10.1245/s10434-015-4387-5
- Coccolini F., Catena F., Glehen O., Yone-mura Y., Sugarbaker P.H., Piso P. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (7): 911–9. DOI: 10.1016/j.ejso.2015.03.231
- Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery and perioperative chemotherapy: textbook and video atlas. Connecticut: Cimed Publishing; 2013
- Villeneuve L., Thiviolet A., Bakrin N., Mohamed F., Isaac S., Valette P.J., et al. BIG-RENAPE and RENAPE Working Groups. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. *Peritoneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application. Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (6): 877–82. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.03.015
- Sugarbaker P.H. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43: 15–25.
- Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg* 2004; 240 (2): 278–85. DOI: 10.1097/01.sla.0000133183.15705.71
- Dayal S., Taflampas P., Riss S., Chandrakumar K., Cecil T.D., Mohamed F., Moran B.J. Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei is optimal but maximal tumor debulking may be beneficial in patients in whom complete tumor removal cannot be achieved. *Dis Colon Rectum* 2013; 56 (12): 1366–72. DOI: 10.1097/DCR.0b013e3182a62b0d
- Seshadri R.A., Hemanth R.E. Diagnostic laparoscopy in the preoperative assessment of patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal surface malignancies. *Indian J Surg Oncol* 2016; 7: 230. DOI: 10.1007/s13193-015-0486-9
- Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F., Ercoli A., Lorusso D., Rossi M., et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1156–61. DOI: 10.1245/ASO.2006.08.021
- Brun J.L., Rouzier R., Uzan S., Darai E. External validation of a laparoscopic-based score to evaluate resectability of advanced ovarian cancers: clues for a simplified score. *Gynecol Oncol* 2008 110: 354–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.04.042
- Esquivel J., Averbach A., Chua T.C. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with limited peritoneal surface malignancies: feasibility, morbidity and outcome in an early experience. *Ann Surg* 2011; 253 (4): 764–8. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31820784df
- Esquivel J., Averbach A. Laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC in patients with limited pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 5. DOI: 10.1155/2012/981245
- Passot G., Bakrin N., Isaac S., Decullier E., Gilly F.N., Glehen O., et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (8): 957–62. DOI: 10.1016/j.ejso.2013.10.002
- Gallotta V., Fagotti A., Fanfani F., Ferrandina G., Nero C., Costantini B., et al. Laparoscopic surgical management of localized recurrent ovarian cancer: a single-institution experience. *Surg Endosc*

- 2014; 28 (6): 1808–15. DOI: 10.1007/s00464-013-3390-9
38. Trinh H., Ott C., Fanning J. Feasibility of laparoscopic debulking with electrosurgical loop excision procedure and argon beam coagulator at recurrence in patients with previous laparotomy debulking. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1394–7. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.034
 39. Nezhat F.R., Denoble S.M., Cho J.E., Brown D.N., Soto E., Chuang L., et al. Safety and efficacy of video laparoscopic surgical debulking of recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers. *JSL* 2012; 16 (4): 511–8. DOI: 10.4293/108680812X13462882736691
 40. Magrina J.F., Cetta R.L., Chang Y.H., Guevara G., Magtibay P.M., et al. Analysis of secondary cytoreduction for recurrent ovarian cancer by robotics, laparoscopy, and laparotomy. *Gynecol Oncol* 2013; 129: 336–40. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.01.015
 41. Carmignani C.P., Sugarbaker T.A., Bromley C.M., Sugarbaker P.H. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22: 465–72. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.02.034
 42. Sugarbaker P.H. The subpyloric space: an important surgical and radiologic feature in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 443–6. DOI: 10.1053/ejso.2001.1238
 43. Sugarbaker P.H. Cytoreductive surgery using peritonectomy and visceral resections for peritoneal surface malignancy. *Transl Gastrointest Cancer* 2013; 2 (2): 54–74. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4778.2013.01.02
 44. Han S.S., Sugarbaker P.H. Kocher maneuver to facilitate cytoreduction within the foramen of Winslow. *J Surg Oncol* 2017; 115 (7): 788–90. DOI: 10.1002/jso.24587
 45. Bijelic L., Sugarbaker P.H. Cytoreduction of the small bowel surfaces. *J Surg Oncol* 2008; 97: 176–9. DOI: 10.1002/jso.20912
 46. Sugarbaker P.H. Avoiding diverting ileostomy in patients requiring complete pelvic peritonectomy. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (5): 1481–5. DOI: 10.1245/s10434-015-4961-x
 47. Benhaim L., Honoré C., Goéré D., Delhorme J.B., Elias D. Huge pseudomyxoma peritonei: surgical strategies and procedures to employ to optimize the rate of complete cytoreductive surgery. *Eur J Surg Oncol* 2016; 42 (4): 552–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.01.015
 48. Hertel H., Diebold H., Herrmann J., Köhler C., Kühne-Heid R., Possover M., et al. Is the decision for colorectal resection justified by histopathologic findings: a prospective study of 100 patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83 (3): 481–4. DOI: 10.1006/gyno.2001.6338
 49. Schwarz L., Votanopoulos K., Morris D., Yonemura Y., Deraco M., Piso P., et al. Is the combination of distal pancreatectomy and cytoreductive surgery with HIPEC reasonable? Results of an international multicenter study. *Ann Surg* 2016; 263 (2): 369–75. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001225
 50. Mahdi H., Rose P.G., Gonzalez S., DeBernardo R., Knight J., Michener C., et al. Postoperative complications after distal pancreatectomy performed during cytoreductive surgery for gynecologic malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25 (6): 1128–33. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000455
 51. Chi D.S., Temkin S.M., Abu-Rustum N.R., Sabbatini P., Jarnagin W.R., Blumgart L.H. Major hepatectomy at interval debulking for stage IV ovarian carcinoma: a case report. *Gynecol Oncol* 2002; 87 (1): 138–42. DOI: 10.1006/gyno.2002.6717
 52. Loizzi V., Rossi C., Cormio G., Cazzolla A., Altomare D., Selvaggi L. Clinical features of hepatic metastasis in patients with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15 (1): 26–31. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2005.14406.x
 53. Darrad M., Harper S., Verghese A., Leveckis J., Pathak S. Synchronous and metachronous ureteric metastases from adenocarcinoma of the colon. *Int J Clin Oncol* 2012; 17 (2): 185–8. DOI: 10.1007/s10147-011-0274-7
 54. Honore C., Souadka A., Goere D., Dumont F., Deschamps F., Elias D. HIPEC for peritoneal carcinomatosis: does an associated urologic procedure increase morbidity? *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (1): 104–9. DOI: 10.1245/s10434-011-1820-2
 55. Leapman M.S., Jibara G., Tabrizian P., Fransen B., Yang M.Y., Romanoff A., et al. Genitourinary resection at the time of cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis is not associated with increased morbidity or worsened oncologic outcomes: a case-matched study. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (4): 1153–8. DOI: 10.1245/s10434-013-3393-8
 56. Smeenk R.M., Bex A., Verwaal V.J., Horenblas S., Zoetmulder F.A.N. Pseudomyxoma peritonei and the urinary tract: involvement and treatment related complications. *J Surg Oncol* 2006; 93 (1): 20–3. DOI: 10.1002/jso.20427
 57. Votanopoulos K.I., Randle R.W., Craven B., Swett K.R., Levine E.A., Shen P., et al. Significance of urinary tract involvement in patients treated with cytoreductive surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (3): 868–74. DOI: 10.1245/s10434-013-3354-2
 58. Eveno C., Goéré D., Dartigues P., Honoré C., Dumont F., Tzanis D., et al. Ovarian metastasis is associated with retroperitoneal lymph node relapses in women treated for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (2): 491–6. DOI: 10.1245/s10434-012-2623-9
 59. Sugarbaker P.H. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 703–27. DOI: 10.1016/s1055-3207(03)00048-6
 60. Konate A., Poupon J., Villa A., Garnier R., Hasni-Pichard H., Mezzaroba D., et al. Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure. *J Surg Oncol* 2011; 103: 6–9. DOI: 10.1002/jso.21740
 61. Schenk K.E., Schierl R., Angele M., Burkhart-Reichl A., Glockzin G., Novotny A., et al. Cisplatin and oxaliplatin surface contamination in intensive care units (ICUs) and hospital wards during attendance of HIPEC patients. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89 (6): 991–6. DOI: 10.1007/s00420-016-1137-3
 62. Villa A.F., El Balkhi S., Aboura R., Sageot H., Hasni-Pichard H., Pocard M., et al. Evaluation of oxaliplatin exposure of health-care workers during heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC). *Ind Health* 2015; 53: 28–37. DOI: 10.2486/indhealth.2014-0025
 63. Capron A., Destree J., Jacobs P., Wallemacq P. Permeability of gloves to selected chemotherapeutic agents after treatment with alcohol or isopropyl alcohol. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69: 1665–70. DOI: 10.2146/ajhp110733
 64. Boutros C., Somasundar P., Espat N.J. Early results on the use of biomaterials as adjuvant to abdominal wall closure following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 72. DOI: 10.1186/1477-7819-8-72
 65. Glehen O., Osinsky D., Cotte E., Kwiatkowski F., Freyer G., Isaac S., et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 863–9. DOI: 10.1245/aso.2003.01.018
 66. Kusamura S., Yonuan R., Baratti D., Costanzo P., Favaro M., Gavazzi C., et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106: 1144–5. DOI: 10.1002/cncr.21708
 67. Ortega-Deballon P., Facy O., Jambet S., Magnin G., Cotte E., Beltramo J.L., et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1957–63. DOI: 10.1245/s10434-010-0937-z
 68. Facy O., Combret C., Poussier M., Magnin G., Ladoire S., Ghiringhelli F., et al. High pressure does not counterbalance the advantages of open techniques over closed techniques during heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin. *Surgery* 2015; 157: 72–8. DOI: 10.1016/j.surg.2014.06.006
 69. Halkia E., Tsochris A., Vassiliadou D.T., Pavlakou A., Vaxevanidou A., Datsis A., et al. Peritoneal carcinomatosis: intraoperative parameters in open (coliseum) versus closed abdomen HIPEC. *Int J Surg Oncol* 2015; 2015: 6. DOI: 10.1155/2015/610597
 70. Hayes-Jordan A.A., Coakley B.A., Green H.L., Xiao L.C., 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. *Ann Surg Oncol* 2018; 25 (4): 872–7. DOI: 10.1245/s10434-018-6333-9
 71. 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. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (4): e26934. DOI: 10.1002/psc.26934

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 18.05.2020
Принята к печати 27.07.2020

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-234-242

Эритроцит как идеальный носитель для внутрисосудистой доставки лекарств

Л.Д. Колева^{1,2}, Ф.И. Атауллаханов¹⁻³, Е.И. Синауридзе^{1,2}

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

²ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва

³ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва

Доставка лекарств с использованием природных биологических носителей, в частности эритроцитов, является быстро развивающейся областью изучения. Эритроциты могут действовать как носители с постепенным высвобождением фармакологического агента, в качестве биореакторов с инкапсулированными ферментами или в качестве инструмента для направленной доставки лекарств в органы-мишени, прежде всего в тканевые макрофаги, печень и селезенку. На сегодняшний день эритроциты изучены в качестве носителей для широкого спектра лекарственных соединений, таких как ферменты, антибиотики, противовоспалительные, противовирусные препараты и т. д. Обзор посвящен преимуществам эритроцитов как носителей для доставки лекарств, загруженных в них, или связанных с их поверхностью, и определяет основные направления исследований эритроцитов-носителей биологически активных веществ. Особое внимание уделяется исследованиям *in vivo*, раскрывающим потенциал эритроцитов-носителей для клинического применения.

Ключевые слова: доставка лекарств, эритроцит-носитель, направленная доставка лекарств, эритроцит-биореактор, противоопухолевая терапия, фермент-заместительная терапия

Колева Л.Д. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 234–242.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-234-242

Erythrocyte as an ideal carrier for intravascular drug delivery

L.D. Koleva^{1,2}, F.I. Ataulakhanov¹⁻³, E.I. Sinauridze^{1,2}

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

²Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow

³Lomonosov Moscow State University, Moscow

Drug delivery using natural biological carriers, especially erythrocytes, is a rapidly developing field. Erythrocytes can act as carriers with the gradual release of a pharmacological agent, as bioreactors with encapsulated enzymes, or as a tool for targeted delivery of drugs to target organs especially tissue macrophages, liver and spleen. To date, red blood cells have been studied as carriers for a wide range of drug compounds, such as enzymes, antibiotics, anti-inflammatory, antiviral drugs, etc. The review is devoted to the advantages of erythrocytes as carriers for the delivery of drugs loaded into the erythrocyte, or related to its surface, and defines the main directions of research on erythrocytes carriers of biologically active substances. Particular attention is paid to *in vivo* studies that reveal the potential of carrier erythrocytes for clinical use.

Key words: antitumor therapy, carrier erythrocyte, drug delivery, enzyme replacement therapy, erythrocyte-bioreactor, targeted drug delivery

Koleva L.D., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 234–242.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-234-242

Контактная информация:
Колева Лариса Дмитриевна, младший научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: larulea@mail.ru

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 18.05.2020

Accepted 27.07.2020

Correspondence:
Larisa D. Koleva,
junior researcher of the Laboratory of Biophysics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: larulea@mail.ru

Эритроциты составляют самую большую популяцию клеток крови у млекопитающих. Их главной функцией является перенос кислорода в клетки и ткани организма [1]. У зрелых эритроцитов отсутствует клеточное ядро и большинство органелл, однако внутри содержится гемоглобин, способный связывать кислород. Двояковогнутая форма обеспечивает хорошую гибкость и способность эритроцита к деформации для прохождения по узким капиллярам. Время жизни эритроцитов в кровотоке составляет 100–120 дней, затем они утилизируются селезенкой. Указанные свойства делают эритроциты привлекательной доступной биосовместимой системой для внутрисосудистой доставки лекарственных средств (ЛС). Такое уникальное свойство эритроцитов, как способность обратимо образовывать поры в мембране

под действием различных внешних факторов, позволяет нагружать эти клетки биологически активными веществами разной молекулярной массы, используя различные методы.

История эритроцитов-носителей начинается с 1973 г. С тех пор количество выпускаемых статей на тему эритроцитов-носителей увеличивается с каждым годом, и в настоящее время общее их количество превышает 400. В другом нашем обзоре [2] представлен наиболее полный список всех биологических веществ, которые были включены в эритроциты, начиная с 1973 г. Интерес к использованию этих клеток для доставки лекарств объясняется наличием у них ряда преимуществ по сравнению с существующим арсеналом способов и систем доставки ЛС, в связи с чем эритроцит является идеальным кандидатом для

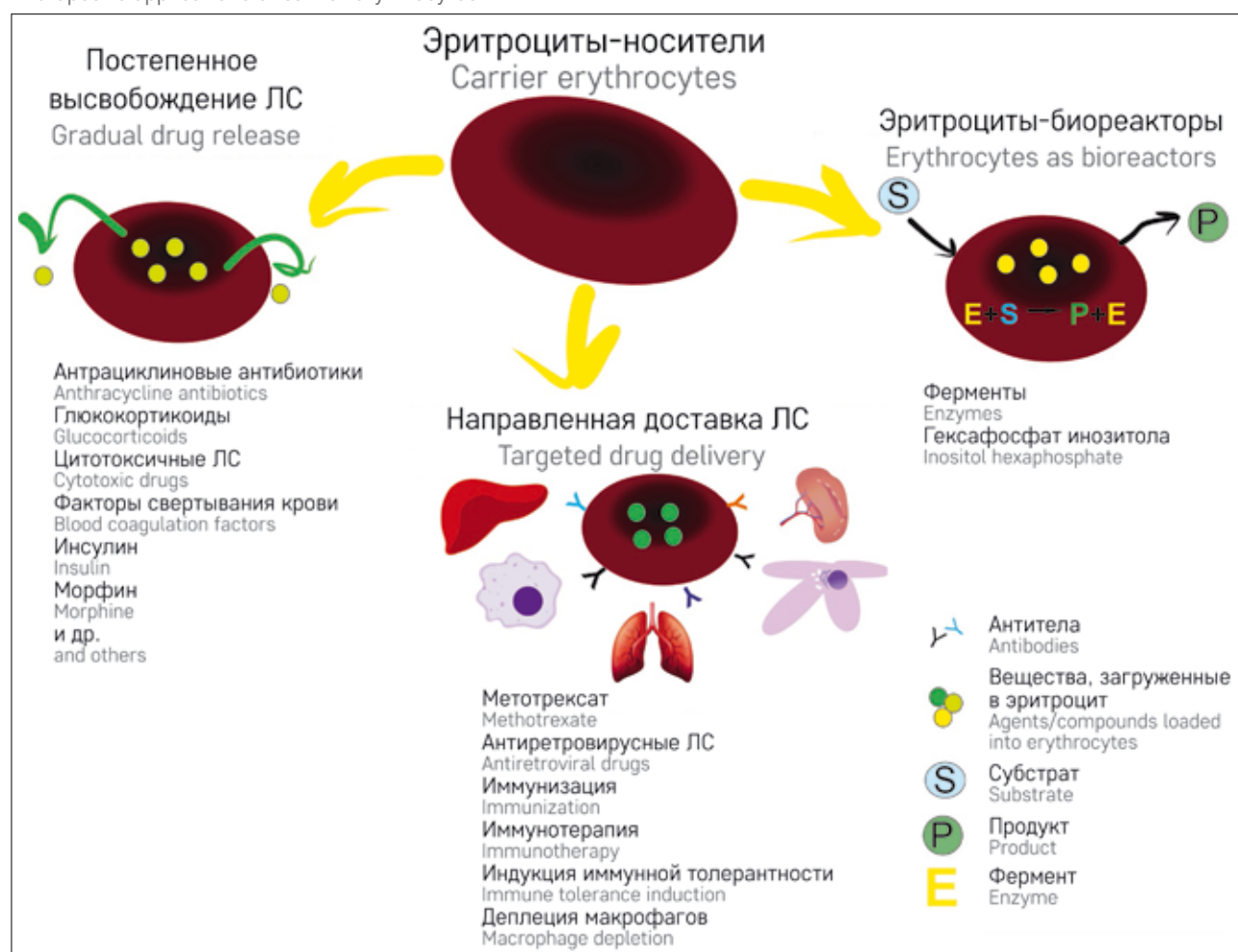
такой доставки. Эти клетки удовлетворяют всем требованиям, предъявляемым к системам доставки, среди которых биосовместимость (для терапии пациентов можно использовать как аутологичные, так и донорские эритроциты); биodeградируемость (старые или поврежденные эритроциты утилизируются естественным образом в селезенке); длительное время циркуляции в кровотоке (время жизни лекарства в кровотоке определяется временем жизни загруженных лекарством клеток); фармакокинетика и фармакодинамика препарата в эритроцитах позволяют сильно увеличить желаемый терапевтический эффект; снижение побочных эффектов препаратов (в кровотоке отсутствуют высокие пиковые концентрации свободного препарата); легкость получения и выделения клеток в большом количестве, возможность масштабирования производства.

Терапевтический препарат может быть включен внутрь эритроцита или связан с его поверхностью. В зависимости от вида препарата эритроцит может быть использован как носитель с постепенным высвобождением ЛС, как биореактор или как система направленной доставки препарата, в первую очередь к

тканевым макрофагам, печени и селезенке (рисунок) [3]. В первом случае в эритроцит загружается препарат, способный медленно диффундировать сквозь клеточную мембрану в кровоток, либо недиффундирующее пролекарство, которое в эритроците превращается в диффундирующее через мембрану активные компоненты, обладающие терапевтическим эффектом. Механизм работы эритроцитов-биореакторов основан на инкапсуляции в эритроцит ферментов, способных элиминировать токсические вещества и метаболиты, циркулирующие в кровотоке, при условии, что эти метаболиты-субстраты проникают внутрь эритроцита, загруженного ферментом, где происходит их расщепление на безопасные продукты. Для направленной доставки препарата с помощью эритроцитов-носителей проводят либо специальную обработку эритроцитов, вызывающую серьезные изменения их мембран (например, глутаровым альдегидом), либо связывание на их поверхности определенных антител к антигенам, присутствующим на поверхности различных видов опухолевых клеток. В результате такие эритроциты либо быстро распознаются и захватываются макрофагами печени и селезенки, либо избирательно связы-

Рисунок
Применение эритроцитов-носителей в терапии

Figure
Therapeutic applications of carrier erythrocytes



ваются с теми клетками организма, которые несут соответствующие антигены. В этом обзоре мы сосредоточили свое внимание на исследованиях, демонстрирующих преимущества эритроцитов как носителей лекарств.

Снижение иммуногенности лекарственного средства и увеличение его времени жизни в кровотоке

Многие заболевания человека связаны с отсутствием или сниженной активностью необходимых ферментов. Одним из методов решения этой проблемы является фермент-заместительная терапия (ФЗТ), основанная на введении недостающего фермента в организм. Ферменты используют также для лечения определенных видов опухолей для истощения в кровотоке аминокислот, которые не могут продуцироваться опухолевыми клетками. В результате такого истощения опухолевые клетки гибнут [4]. Селективность этих методов относительно опухолевых клеток определяется тем, что нормальные клетки организма способны самостоятельно синтезировать истощаемую аминокислоту. Однако лекарственный препарат фермента – это белок, чужеродный для организма, поэтому введение свободного фермента в кровоток, как правило, сопровождается ответной иммунной реакцией организма, включая острые аллергические реакции, образование антител и быстрое выведение препарата из кровотока, что сильно затрудняет или заставляет прекратить терапию [5, 6]. Например, методом лечения болезни Помпе является пожизненная ФЗТ с внутривенным введением рекомбинантного аналога алглюкозидазы- α (аналог кислой α -глюкозидазы человека), которая в конечном итоге вызывает устойчивый гуморальный ответ и заставляет прекратить лечение [6]. Чтобы снизить иммунный ответ на вводимый фермент, зачастую применяют ферменты, связанные с различными полимерными носителями, в первую очередь с полиэтиленгликолем (ПЭГ). Это частично снижает иммуногенность препарата, так как связывание молекулы белка с полимером блокирует ряд потенциальных иммуногенных эпитопов нативной молекулы фермента, а также экранирует его от присутствующих в плазме антител. Все это продлевает время жизни препарата, однако сильно повышает стоимость лечения. Кроме того, остается проблема иммуногенности и токсичности самого ПЭГ [7, 8].

Альтернативным решением в этой ситуации может оказаться инкапсуляция фермента в эритроцит, который изолирует и сохраняет препарат. В данном случае эритроцит работает как биореактор с ферментом, расщепляющим субстрат, проникающий внутрь эритроцита. В результате ферментный лекарственный препарат не попадает непосредственно в кровоток, что решает проблему его иммуногенности

и преждевременной инактивации и увеличивает его период полувыведения.

Применение эритроцитов-носителей в фермент-заместительной терапии

Различными группами авторов было показано, что нагруженные ферментом эритроциты могут быть альтернативой свободной или ПЭГ-форме фермента в ФЗТ [9–12]. В.Е. Вах и соавт. была продемонстрирована возможность инкапсуляции как нативного, так и ПЭГ-фермента аденозиндезаминазы (АДА) в эритроциты человека [9, 13]. Дефицит АДА приводит к тяжелому комбинированному иммунодефициту, в настоящее время для его эффективного лечения применяют трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток или генную терапию путем инфузии клеток костного мозга CD34⁺, трансдуцированных вектором, содержащим АДА. В качестве поддерживающей терапии до трансплантации зарекомендовала себя ФЗТ ПЭГ-АДА (PEG-ADA, Adagen®) [8]. Однако период полувыведения PEG-ADA из кровотока составляет от 3 до 6 дней, что требует частого введения препарата и увеличения дозы в случае образования нейтрализующих антител, это сильно увеличивает стоимость и без того очень дорогой поддерживающей терапии. В то же время было показано, что при введении пациенту с дефицитом АДА включенных в эритроциты нативной АДА или PEG-ADA периоды полувыведения препаратов составляли 12,5 и 16 дней соответственно, что значительно выше, чем для свободной формы PEG-ADA [9]. Эффективность включения в эритроциты была значительно выше для нативного фермента (50% против 9%). Было показано, что у взрослого пациента долгосрочная терапия АДА в эритроцитах может быть клинически и метаболически эффективной [14]. После 9 лет терапии АДА в эритроцитах наблюдалось значительное улучшение метаболических показателей, уменьшение частоты респираторных инфекций, восстановление уровня сывороточного иммуноглобулина. При этом не наблюдалось образования антител к АДА. Активность АДА в эритроцитах достигала 40–100 нмоль/ч на 1 мг гемоглобина, что соответствует норме.

Не менее привлекательным кажется применение эритроцитов-биореакторов, нагруженных ферментом тимидинфосфорилазой (ТР) для лечения митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломиопатии (МНГИЭ) – аутосомно-рецессивного заболевания, вызванного дефицитом активности ТР [15]. Сниженная активность ТР приводит к накоплению тимидина и дезоксиуридина, что вызывает нарушение функции митохондрий. В качестве поддерживающей терапии применяется инфузия тромбоцитов от здоровых доноров, частично восстанавливающая активность ТР или гемодиализ. Эффективным лечением МНГИЭ является аллогенная трансплантация

гемопоезических стволовых клеток [16], однако для нее тоже имеются ограничения. В настоящее время проводится II фаза клинических испытаний эритроцитов-биореакторов, нагруженных TP (EE-TP), в ходе которой планируется оценить безопасность, переносимость и эффективность повторных доз EE-TP (trials.gov: NCT03866954). Ранее биохимическая и клиническая терапевтическая эффективность EE-TP была показана у 3 пациентов с МНГИЭ [10]. У всех 3 больных наблюдалось снижение в плазме концентраций, связанных с болезнью метаболитов, – тимидина и дезоксиуридина, а также увеличение веса и улучшение показателей, изменяющихся при заболевании. Метод терапии МНГИЭ с применением EE-TP запатентован В.Е. Вах и М. Bain (Патент US2014/0219980A1).

Таким образом, ФЗТ с помощью эритроцитов-носителей следует рассматривать как поддерживающую терапию для пациентов до получения возможности проведения подходящей аллогенной трансплантации гемопоезических стволовых клеток или в качестве альтернативного лечения для пациентов с необратимой болезнью на конечной стадии и без оптимально подобранного донора, а также в качестве альтернативы существующим дорогостоящим методам ФЗТ.

Ферменты, используемые в противоопухолевой терапии

Было показано, что ферменты L-аспарагиназы, L-метиониназа и аргининдеиминаза (ADI) эффективны в отношении некоторых типов опухолевых клеток, чувствительных к истощению аспарагина, метионина и аргинина соответственно [4].

Положительные результаты клинических исследований L-аспарагиназы в эритроцитах (GRASPA) были получены в терапии острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей [11] и взрослых [12]. Период полувыведения препарата, инкапсулированного в эритроциты, составил 40 дней (для сравнения: он равен 1,24 дня для нативной L-аспарагиназы из *E. Coli* [5] и 5–6 дней для ПЭГ-аспарагиназы [7]). Кроме того, в III фазе клинических испытаний для пациентов с рецидивом ОЛЛ было показано значительное уменьшение частоты (0% против 46%) и степени тяжести аллергических реакций, вызванных GRASPA, по сравнению с нативным препаратом L-аспарагиназы из *E. coli*, вводимым внутривенно [17]. В данный момент компания Erytech проводит в США III фазу клинических испытаний эритроцитов-носителей аспарагиназы (Eryaspase) при метастатическом раке поджелудочной железы (исследование TRYbeCA1) и II фазу для лечения трижды негативного рака молочной железы (TRYbeCA-2). Ранее сообщалось об успешном проведении I и II фаз клинических испытаний Eryaspase в сочетании с химиотерапией для лечения метастатического рака поджелудочной железы [18, 19]. Исследование II фазы насчитывало 140 паци-

ентов. Было продемонстрировано, что препарат вызывает значительное повышение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Химиотерапия в комбинации с Eryaspase снижала риск смертности на 40% по сравнению с применением только химиотерапии. Это первый случай в клинической практике, когда терапия с применением L-аспарагиназы оказалась эффективной в лечении солидной опухоли.

Применение метиониназы, инкапсулированной в эритроцитах (Erymethionase), было продемонстрировано *in vivo* на мышах с глиобластомой [20] и с карциномой молочной железы [21]. В обоих случаях наблюдались значительное уменьшение объема опухоли, длительное истощение метионина и хорошая переносимость метиониназы, загруженной в эритроциты. Кроме того, K. S  n  cha и соавт. впервые продемонстрировали возможность и эффективность комбинации терапии Erymethionase и иммунотерапии раковых клеток путем блокирования точек иммунного контроля PD-1 (анти-PD-1) [21]. Ранее было известно, что эффективность иммунотерапии анти-PD-1 ограничивается высоким содержанием аденозина в микроокружении опухоли. Авторы предположили, что метиониназа помимо истощения метионина косвенно снизит количество аденозина в микроокружении опухоли и продемонстрировали на мышах преимущество такой комбинации. Отмечены значительное ингибирование роста опухоли и увеличенное время выживания для терапии Erymethionase в тандеме с иммунотерапией по сравнению с каждой из них в отдельности.

В 2015 г. Erytech Pharma запатентовала использование эритроцитов, содержащих ADI (ERY-ADI) для лечения, в частности, гепатокарциномы и злокачественной меланомы (Патент US9,125,876B2). На мышах было показано, что время истощения аргинина (5 дней) при лечении ERY-ADI было увеличено по сравнению с тем же временем для свободной формы ADI (24 ч) [22].

Таким образом, основными преимуществами использования эритроцитов как носителей ферментных лекарственных препаратов являются снижение их иммуногенности, токсических эффектов и увеличение срока жизни препарата в кровотоке. Это не только снижает нежелательные иммунологические реакции, но и позволяет сократить частоту введения препарата в ходе терапии при сохранении его эффективности и улучшении условий жизни пациентов.

Пролонгированное действие и снижение побочных эффектов препарата

В ряде случаев эритроцит, загруженный лекарственным препаратом, может действовать как система с постепенным его высвобождением в кровоток. Преимущество такого подхода заключается в длительном поддержании постоянной терапевтической концен-

трации ЛС в кровотоке и снижении его пиковой концентрации сразу после введения препарата для минимизации побочных эффектов. Как правило, такой принцип действия эритроцитов-носителей осуществляется в случае включения в них низкомолекулярных веществ, а также при связывании препарата с поверхностью эритроцита. К настоящему времени в эритроциты было включено множество низкомолекулярных препаратов, таких как метотрексат [23], глюкокортикоиды [24–26], антрациклиновые антибиотики [27, 28] и др. Последние 2 класса препаратов были применены в клинической практике. Известно, что оба эти класса препаратов обладают дозозависимыми кумулятивными побочными эффектами [29, 30]. Для антрациклиновых антибиотиков особенно выражена кардиотоксичность, а частые и высокие дозы глюкокортикоидов вызывают гормональную зависимость и серьезные побочные эффекты, такие как иммунологическое подавление и диабет. Поскольку глюкокортикоиды быстро выводятся из организма (3–4 ч), для поддержания терапевтической дозы требуется введение препарата несколько раз в день [30]. Хорошим решением проблемы в данной ситуации является создание носителя с постепенным высвобождением лекарственного препарата в кровоток. К настоящему времени компания EryDel провела многочисленные клинические испытания дексаметазон-21-фосфата (Dex-21-P) в аутологических эритроцитах (Ery-Dex), доказавшие преимущества использования дексаметазона в эритроцитах перед свободной формой препарата у пациентов с муковисцидозом [24], язвенным колитом [25] и болезнью Крона [26]. Во всех случаях наблюдались отсутствие побочных эффектов, клиническая ремиссия и отсутствие зависимости от стероидных препаратов. Была показана медленная продолжительная доставка дексаметазона в кровоток в течение 28 дней [24]. На данный момент компания EryDel проводит III фазу клинических испытаний Ery-Dex (trials.gov NCT02770807) для пациентов с редким наследственным заболеванием – атаксией-телеангиэктазией, для которого в настоящее время не существует эффективного лечения.

Группа российских авторов (Ф.И. Атауллаханов, О.А. Скороход и др.) продемонстрировала преимущество введения даунорубина и доксорубина в эритроциты по сравнению с введением свободной формы этих препаратов у пациентов с лейкозами и лимфомами [27, 28, 31]. Препараты в эритроцитах лучше переносились пациентами. При этом наблюдались уменьшенное количество побочных реакций, отсутствие кумулятивного эффекта и значительное снижение кардиотоксичности, а также уменьшение пиковой концентрации препаратов в плазме минимум в 2 раза и увеличение периода их полувыведения. Так, для свободной формы доксорубина наблюдалось быстрое снижение концентрации препарата в течение

10–30 мин после введения, а через 12–24 ч она падала до нуля, тогда как для доксорубина в эритроцитах в быстрой фазе наблюдалась аналогичная картина, но после снижения концентрации в плазме до 0,1 мкг/мл уровень препарата поддерживался практически постоянным до 3 дней [31].

Многообещающие результаты были получены V.R. Muzykantov и соавт., применившими эритроциты-носители тканевого активатора плазминогена (tPA) для тромбопрофилактики в случаях высокого риска возникновения тромбозов. Успешное профилактическое применение tPA, связанного с поверхностью эритроцитов, было показано на животных. В настоящее время tPA применяется в лечении заболеваний, сопровождающихся тромбообразованием (инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии и ишемический инсульт), однако он очень быстро выводится из кровотока (5–10 мин), способен диффундировать в ткани и вызывать нейротоксичность, не способен различать новообразующиеся патологические тромбы и зрелые гемостатические аналоги. В связи с этим профилактическое применение tPA сопряжено с большими рисками. На животных моделях венозного и артериального тромбоза было продемонстрировано, что связывание tPA с поверхностью эритроцитов (RBC/tPA) продлевает время циркуляции tPA в кровотоке в 10 раз, не нарушая выживаемость эритроцитов и гемостаз. Препарат преимущественно усиливает лизис зарождающихся тромбов, а большой размер комплекса RBC/tPA исключает его диффузию в ткани и зрелые гемостатические тромбы и таким образом обеспечивает эффективную тромбопрофилактику [32]. В то время как введение свободного tPA усугубляло воспаление, усиливало кровотечение, нейротоксичность и летальность, комплекс RBC/tPA активировал противовоспалительный путь, ослаблял повреждение головного мозга и вторичный тромбоз [33, 34]. Связывание tPA с поверхностью эритроцитов осуществляли с помощью биотинилирования эритроцитов и белков и последующей их конъюгации через стрептавидин [35, 36]. Эти исследования показывают потенциальные преимущества связывания тромболитических препаратов с эритроцитами для обеспечения эффективной и безопасной тромбопрофилактики, пока недостижимой существующими препаратами.

Таким образом, использование эритроцитов как контейнеров для низкомолекулярных ЛС, способных проникать через их мембрану или связанных с их поверхностью, позволяет создавать депо-формы препаратов, обеспечивающие постепенное их высвобождение в кровоток (или постоянную его концентрацию в случае связывания с поверхностью) в достаточной для терапии дозе, но без высоких пиковых концентраций в момент введения. Это пролонгирует действие ЛС и снижает его токсические эффекты, обусловленные

слишком высокой концентрацией свободного лекарства в кровотоке.

Возможность адресной доставки фармакологического агента

Целевая доставка лекарств с использованием эритроцитов может осуществляться в первую очередь в клетки, которые занимаются естественной утилизацией старых и поврежденных эритроцитов (т. е. в макрофаги, печень и селезенку, а также к дендритным клеткам печени (антигенпрезентирующие клетки)). Это может быть использовано для лечения опухолей этих тканей, заболеваний, связанных с макрофагами, а также для индукции иммунной толерантности, иммунотерапии рака и иммунизации, так как известно, что макрофаги способны облегчать презентацию пептидов Т-лимфоцитам [37]. Чтобы доставить эритроцит, загруженный лекарством, в эти клетки-мишени, его необходимо модифицировать, чтобы клетки-мишени воспринимали его как поврежденный. Существуют различные способы такой модификации. Все они сводятся к модификации мембраны эритроцитов. К таким способам относятся опсонизация эритроцитов антителами к естественным детерминантам клеточной мембраны, например, резус-антителами [38]; обработка эритроцитов ионофором кальция, приводящая к экстернализации фосфатидилсерина на поверхности клеток [39], и глутаровым альдегидом [40], что делает эритроцит более жестким за счет сшивания аминокислотных групп на поверхности мембраны. Другими методами являются обработка реагентами, которые вызывают кластеризацию белка полосы 3, например, бисульфосукцинимидилсубератом (BS³) в среде ZnCl₂ [41], или биотинилирование эритроцитов с помощью NHS-биотина [42].

Существует немало исследований, посвященных адресной доставке эритроцитов в макрофаги для терапии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [43–46], гепатита С [47], деплеции опухоль-ассоциированных макрофагов [48], злокачественных заболеваний [49], а также для индукции иммунной толерантности [6, 50], иммунизации [51, 52] и иммунотерапии рака [53, 54].

Многообещающие результаты продемонстрировала группа М. Magnani и соавт. для избирательного уничтожения ВИЧ-инфицированных макрофагов (STAT1-экспрессирующих клеток) путем инкапсуляции флударабина в эритроциты. Флударабин активен против STAT1-экспрессирующих макрофагов, но неактивен против неинфицированных макрофагов. Чтобы направить флударабин в макрофаги, его инкапсулировали в эритроциты, которые затем обрабатывали BS³/ZnCl₂. В этом исследовании *in vitro* был получен мощный избирательный (> 98%) и длительный (не менее 4 нед) эффект ингибирования высвобождения

вируса иммунодефицита из ВИЧ-инфицированных макрофагов [45]. Этой же группой авторов было обнаружено [46], что эритроциты, связанные с белком Tat ВИЧ-1 (RBC-Tat), который имеет важное значение для репликации вируса иммунодефицита, способны вызывать иммунный ответ против Tat ВИЧ-1 и таким образом обеспечивать гораздо более эффективную иммунизацию против ВИЧ, чем Tat в адьюванте Фрейнда. Выработка нейтрализующих Tat антител наблюдалась у всех 6 мышей при введении им RBC-Tat в отличие от 2 из 6 мышей при введении Tat в адьюванте Фрейнда.

Противоположным иммунизации направлением является стимуляция иммунной толерантности, т. е. «обучение» иммунной системы толерантности к какому-либо антигену для предотвращения его атаки. Такая стимуляция может применяться при аутоиммунных заболеваниях, пересадке аллотрансплантата или возникновении аллергии на лекарственный препарат. В работе М. Cremel и соавт. [6] было предложено использовать индукцию иммунной толерантности к ферменту α-глюкозидазе, который применяется в настоящее время в ФЗТ болезни Помпе путем введения эритроцитов, нагруженных антигеном (α-глюкозидаза) и обработанных BS³/ZnCl₂ для доставки к антигенпрезентирующим клеткам в печени и селезенке. Как уже было сказано выше, терапия болезни Помпе осуществляется частым внутривенным введением рекомбинантного аналога α-глюкозидазы, который в конечном итоге вызывает устойчивый гуморальный ответ, что зачастую приводит к необходимости прекращать лечение. Работа показала, что нагруженные α-глюкозидазой и обработанные BS³/ZnCl₂ эритроциты имеют толерогенные свойства, т. е. способны устранять гуморальный ответ на α-глюкозидазу и восстанавливать толерантность к заместительной терапии.

Интересной кажется стратегия использования эритроцитов, нагруженных опухолеспецифическими антигенами, в иммунотерапии рака, предложенная А. Banz и соавт. Иммунотерапия рака – это использование иммунной системы для уничтожения опухолевых клеток, которые обладают специфическими опухоль-ассоциированными антигенами (tumor-associated antigens, TAA) [55]. В настоящее время установлено, что иммунизация против TAA индуцирует TAA-специфические цитотоксические Т-лимфоциты, которые способны контролировать рост опухоли. Была продемонстрирована эффективность такой иммунизации путем доставки TAA эритроцитами на мышиных моделях меланомы: введение небольшого количества TAA (TRP-2), загруженного в эритроциты, обработанные антителом anti-TER119 mAb совместно с полиинозин-полицитидиловой кислотой (Poly (I:C) (лиганд к толл-подобным рецепторам III, активирующим CD4⁺-Т-клеточный ответ, специфичный для аллоантигена эритроцитов), вызывало антиген-специфический

T-клеточный ответ и контроль роста опухоли у мышей, тогда как инъекция такого же количества свободного антигена TRP-2 не вызывала подобного ответа [53].

Ограничения использования эритроцитов в качестве носителей лекарственных препаратов

Несмотря на то, что эритроциты перспективны для использования в качестве носителей фармакологических агентов, их применение имеет ряд ограничений.

1. Производство эритроцитов-носителей связано с необходимостью стерильной работы и сложностью крупномасштабного производства таких клеток. Создание автоматических устройств для включения лекарственных веществ в эритроциты может решить эти проблемы.

2. Для предотвращения быстрой утилизации эритроцитов-носителей и неуправляемого высвобождения лекарственного препарата в кровоток к качеству полученных клеток предъявляются высокие требования. Оно сильно зависит от выбора метода включения препарата. Однако есть возможность выбора щадящих методов включения (используемые в настоящее время методы являются достаточно мягкими и не оказывают сильного влияния на эритроциты). Существует набор физико-химических методов, позволяющих контролировать качество полученных клеток.

3. Далеко не любое вещество может быть включено в эритроциты. Некоторые низкомолекулярные соединения или, наоборот, соединения, имеющие слишком большую молекулярную массу, не могут быть помещены в эритроциты. Первые легко проходят через мембрану эритроцита, что делает невозможным создание долгосрочной эритроцитарной депо-формы этих соединений. Чтобы замедлить высвобождение таких веществ из эритроцитов, клетки можно обрабатывать различными сшивающими агентами (глутаровый альдегид, BS³ и т. д.) или включать фосфорилированную форму пролекарства в эритроциты, легко проходящую через мембрану только после дефосфорилирования фосфатазой внутри эритроцитов. В свою очередь, вещества, имеющие слишком большую молекулярную массу, не могут быть эффективно инкапсулированы в эритроциты без сильного повреждения мембраны, так как образующиеся во время инкапсуляции поры в мембране не могут превышать некий критический размер без ущерба для эритроцита.

4. В ряде случаев для эритроцитов-биореакторов возникают ограничения, связанные со скоростью транспорта необходимых субстратов (или продуктов) реакции через клеточную мембрану или с возможным воздействием загруженных в клетку ферментов на метаболизм эритроцитов, прежде всего гликолиз. Это взаимодействие может привести к истощению пулов некоторых метаболитов (например, NAD(P) и NAD(P)H),

если они используются одновременно гликолизом и ферментами, встроенными в эритроциты. В этом случае стационарное состояние гликолиза может быть потеряно, что приводит к быстрой гибели клеток. Чтобы справиться с этой ситуацией, можно использовать математические модели для расчета допустимых доз загруженных ферментов, не приводящих к потере стационарного состояния в гликолизе. Кроме того, можно загрузить в эритроциты помимо целевого фермента необходимые кофакторы (при условии, что они не проникают легко через мембрану клетки).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доставка лекарств посредством естественных биологических носителей является стремительно развивающейся областью изучения. Большое количество исследований доказывает безопасность и эффективность применения эритроцитов в качестве внутрисосудистой системы доставки ЛС и демонстрирует огромный потенциал эритроцитов в этой области.

Несмотря на такие положительные свойства и широкую популярность эритроцитов-носителей в научных исследованиях, лишь немногие препараты, включенные в эритроциты, дошли до клинического применения. Возможно, это связано со сложностью масштабирования производства таких препаратов, так как терапия эритроцитами, нагруженными ЛС, скорее, относится к персонализированной медицине и требует индивидуального подхода, хотя для конкретного пациента это можно отнести, скорее, к плюсам. Тем не менее существуют препараты, уже проходящие клинические испытания для внедрения в клиническую практику. Это препарат L-аспарагиназы в эритроцитах компании Erytech Pharma (Франция) (GRASPA) для лечения ОЛЛ и Eryaspase для терапии рака поджелудочной железы и трижды негативного рака молочной железы [56]. На стадии разработки и доклинических испытаний находятся метионин-γ-лиаза в эритроцитах (Erymethionase) для терапии солидных опухолей, иммунотерапии рака и инкапсуляция ферментов в эритроциты для ФЗТ.

Компания EryDel (Италия), в свою очередь, сосредоточила свое внимание на клинических испытаниях дексаметазона (Ery-Dex) для лечения атаксии-телангиэктазии. На стадии доклинических исследований находятся эритроциты, нагруженные фенилаланин-аммиачной лиазой для лечения фенилкетонурии, рекомбинантной уриказой для утилизации мочевой кислоты и гуанидинметилтрансферазой для ФЗТ. Европейское медицинское агентство уже предоставило статус орфанных препаратов дексаметазона фосфату в эритроцитах для лечения муковисцидоза (EU/3/04/230) [57] и L-аспарагиназе (EU/3/09/633) для лечения рака поджелудочной железы и ОЛЛ (EU/3/06/409).

Таким образом, можно ожидать, что в скором времени эритроциты-носители лекарственных препаратов получат широкое применение, особенно в ФЗТ и противоопухолевой терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом Российского фонда фундаментальных исследований для аспирантов второго года №19-34-90035 (для Коле-

вой Л.Д.), а также Министерством науки и высшего образования РФ (проекты АААА-А17-117112420087-0 и АААА-А19-119111690006-9).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Koleva L.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8803-5694>

Ataullakhanov F.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3403-181X>

Sinauridze E.I. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5948-3444>

Литература

1. Атауллаханов Ф.И., Борсакова Д.В., Протасов Е.С., Синауридзе Е.И., Зейналов А.М. Эритроцит: мешок с гемоглобином или живая, активная клетка? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (1): 108–116.
2. Koleva L., Bovt E., Ataullakhanov F., Sinauridze E. Erythrocytes as carriers: from drug delivery to biosensors. *Pharmaceutics* 2020; 12 (3): 276.
3. Pierigè F., Bigini N., Rossi L., Magnani M. Reengineering red blood cells for cellular therapeutics and diagnostics. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2017; 9 (5): e1454. DOI: 10.1002/wnan.1454
4. Fernandes H.S., Silva Teixeira C.S., Fernandes P.A., Ramos M.J., Cerqueira N.M.F.S.A. Amino acid deprivation using enzymes as a targeted therapy for cancer and viral infections. *Expert Opin Ther Pat* 2017; 27 (3): 283–97.
5. Rytting M.E. Role of L-asparaginase in acute lymphoblastic leukemia: focus on adult patients. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther* 2012; 2: 117–24.
6. Cremel M., Guerin N., Campello G., Barthe Q., Berlier W., Horand F., et al. Innovative approach in Pompe disease therapy: induction of immune tolerance by antigen-encapsulated red blood cells. *Int J Pharm* 2015; 491 (1–2): 69–77.
7. Minetto P., Bisso N., Guolo F., Clavio M., Coviello E., Guardo D., et al. Patient and therapy-related factors affecting the toxicity of pegylated-asparaginase for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): 1297.
8. Booth C., Gaspar B. Pegademase bovine (PEG-ADA) for the treatment of infants and children with severe combined immunodeficiency (SCID). *Biologics* 2009; 3: 349–58.
9. Bax B.E., Bain M.D., Fairbanks L.D., Chalmers R.A., Webster A.D.B. *In vitro* and *in vivo* studies with human carrier erythrocytes loaded with polyethylene glycol-conjugated and native adenosine deaminase. *Br J Haematol* 2000; 109 (3): 549–54.
10. Levene M., Bain M., Moran N., Nirmalanathan N., Poulton J., Scarpelli M., et al. Safety and efficacy of erythrocyte encapsulated thymidine phosphorylase in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *J Clin Med* 2019; 8 (4): 457.
11. Halfon-Domenech C., Thomas X., Chabaud S., Baruchel A., Gueyffier F., Mazingue F., et al. L-asparaginase loaded red blood cells in refractory or relapsing acute lymphoblastic leukaemia in children and adults: Results of the GRASPALL 2005-01 randomized trial. *Br J Haematol* 2011; 153 (1): 58–65.
12. Hunault-Berger M., Leguay T., Huguet F., Leprêtre S., Deconinck E., Ojeda-Urbe M., et al. A Phase 2 study of L-asparaginase encapsulated in erythrocytes in elderly patients with Philadelphia chromosome negative acute lymphoblastic leukemia: The GRASPALL/GRAALL-SA2-2008 study. *Am J Hematol* 2015; 90 (9): 811–8.
13. Bax B.E., Bain M.D., Fairbanks L.D., Simmonds H.A., Webster A.D., Ronald A. Carrier erythrocyte entrapped adenosine deaminase therapy in adenosine deaminase deficiency. *Adv Exp Med Biol* 2000; 486: 47–50.
14. Bax B.E., Bain M.D., Fairbanks L.D., Webster A.D.B., Ind P.W., Hershfield M.S., et al. A 9-yr evaluation of carrier erythrocyte encapsulated adenosine deaminase (ADA) therapy in a patient with adult-type ADA deficiency. *Eur J Haematol* 2007; 79 (4): 338–48. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2007.00927.x
15. Filosto M., Piccinelli S.C., Caria F., Casarino S.G., Baldelli E., Galvagni A., et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE-MTDP1). *J Clin Med* 2018; 7 (11): 389. DOI: 10.3390/jcm7110389
16. Halter J., Schupbach W., Casali C., Elhasid R., Fay K., Hammans S., et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46 (3): 330–7.
17. Baruchel A., Bertrand Y., Thomas X., Blin N., Tavernier E., Ducassou S., et al. Updated clinical activity of GRASPA versus native L-asparaginase in combination with coopral regimen in phase 3 randomized trial in patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126 (23): 3723.
18. Bachet J., Gay F., Maréchal R., Galais M., Adenis A., Salako D., et al. Asparagine synthetase expression and phase I study with L-asparaginase encapsulated in red blood cells in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2015; 44 (7): 1141–7.
19. Hammel P., Bachet J.-B., Portales F., Mineur L., Metges J.-P., de la Fouchardiere C., et al. 621PDA Phase 2b of eryaspase in combination with gemcitabine or FOLFFOX as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma (NCT02195180). *Ann Oncol* 2017.
20. Gay F., Agüera K., Sénéchal K., Tainturier A., Berlier W., Maucourt-Boulch D., et al. Methionine tumor starvation by erythrocyte-encapsulated methionine gamma-lyase activity controlled with per os vitamin B6. *Cancer Med* 2017; 6 (6): 1437–52.
21. Sénéchal K., Maubant S., Leblanc M., Ciré S., Gallix F., Andrivon A., et al. Erymethionase (methionine-gamma-lyase encapsulated into red blood cells) potentiates anti-PD-1 therapy in TNBC syngeneic mouse model [abstract]. *Proc Am Assoc Cancer Res Annu Meet* 2019; 2019 Mar 29–Apr 3; Atlanta, GA Philadelphia AACR. *Cancer Res* 2019; 79 (13 Suppl): Abstract nr 2258.
22. Gay F., Agüera K., Senechal K., Bes J., Chevrier A.-M., Gallix F., et al. Arginine deiminase loaded in erythrocytes: a promising formulation for L-arginine deprivation therapy in cancers. [abstract]. *Proc 107th Annu Meet Am Assoc Cancer Res* 2016 Apr 16–20; New Orleans, LA Philadelphia AACR. *Cancer Res* 2016; 76 (14 Suppl): Abstract nr 4812.
23. Yuan S.H., Ge W.H., Huo J., Wang X.H. Slow release properties and liver-targeting characteristics of methotrexate

- erythrocyte carriers. *Fundam Clin Pharmacol* 2009; 23 (2): 189–96.
24. Rossi L., Castro M., D'Orio F., Damonte G., Serafini S., Bigi L., et al. Low doses of dexamethasone constantly delivered by autologous erythrocytes slow the progression of lung disease in cystic fibrosis patients. *Blood Cells Mol Dis* 2004; 33 (1): 57–63.
 25. Bossa F., Latiano A., Rossi L., Magnani M., Palmieri O., Dallapiccola B., et al. Erythrocyte-mediated delivery of dexamethasone in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis, refractory to mesalazine: A randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103 (10): 2509–16.
 26. Castro M., Rossi L., Papadatou B., Bracci F., Knafelz D., Ambrosini M., et al. Long-term treatment with autologous red blood cells loaded with dexamethasone 21-phosphate in pediatric patients affected by steroid-dependent Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 423–6.
 27. Skorokhod O.A., Kulikova E.V., Galikina N.M., Medvedev P.V., Zybunova E.E., Vitvitsky V.M., et al. Doxorubicin pharmacokinetics in lymphoma patients treated with doxorubicin-loaded erythrocytes. *Haematologica* 2007; 92 (4): 570–1.
 28. Skorokhod O.A., Garmaeva T., Vitvitsky V.M., Isaev V.G., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., et al. Pharmacokinetics of erythrocyte-bound daunorubicin in patients with acute leukemia. *Med Sci Monit* 2004; 10 (4): 55–64.
 29. Sawyer D.B., Peng X., Chen B., Pentasuglia L., Lim C.C. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection? *Prog Cardiovasc Dis* 2010; 53 (2): 105–13.
 30. Czock D., Keller F., Rasche F.M., Ulla H. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (1): 61–98.
 31. Ataullakhanov F.I., Isaev V.G., Kohno A.V., Kulikova E.V., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G., et al. Pharmacokinetics of doxorubicin in patients with lymphoproliferative disorders after infusion of doxorubicin-loaded erythrocytes. In: Sprandel U., Way J.L. (ed.). *Erythrocytes as Drug Carriers in Medicine*. Boston, MA: Springer US; 1997. Pp. 137–142.
 32. Murciano J., Medinilla S., Eslin D., Atochina E., Cines D.B., Muzykantov V.R. Prophylactic fibrinolysis through selective dissolution of nascent clots by tPA-carrying erythrocytes. *Nat Biotechnol* 2003; 21 (8): 891–6.
 33. Stein S.C., Ganguly K., Belfield C.M., Xu X., Swanson E.W., Chen X.-H., et al. Erythrocyte-bound tissue plasminogen activator is neuroprotective in experimental traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2009; 26 (9): 1585–92.
 34. Armstead W.M., Ganguly K., Riley J., Kiessling W.J., Cines D.B., Higazi A.A.R., et al. Red blood cell-coupled tissue plasminogen activator prevents impairment of cerebral vasodilatory responses through inhibition of c-Jun-N-terminal kinase and potentiation of p38 mitogen-activated protein kinase after cerebral photothrombosis in the newborn. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (6): e369.
 35. Muzykantov V.R., Murciano J.C., Taylor R.P., Atochina E.N., Herraes A. Regulation of the complement-mediated elimination of red blood cells modified with biotin and streptavidin. *Anal Biochem* 1996; 241 (1): 109–19.
 36. Muzykantov V.R., Barnathan E.S., Atochina E.N., Kuo A., Danilov S.M., Fisher A.B. Targeting of antibody-conjugated plasminogen activators to the pulmonary vasculature. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 279 (2): 1026–34.
 37. Pozzi L.-A.M., Maciaszek J.W., Rock K.L. Both dendritic cells and macrophages can stimulate naive CD8 T cells in vivo to proliferate, develop effector function, and differentiate into memory cells. *J Immunol* 2005; 175 (4): 2071–81.
 38. Eichler H.G., Gasic S., Bauer K., Korn A., Bacher S. *In vivo* clearance of antibody-sensitized human drug carrier erythrocytes. Drug-carrier erythrocytes. 1986; 40 (3): 300–3. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40 (3): 300–3. DOI: 10.1038/clpt.1986.180
 39. Delaby C., Pilard N., Hetet G., Driss F., Grandchamp B., Beaumont C., Canonne-Hergaux F. A physiological model to study iron recycling in macrophages. *Exp Cell Res* 2005; 310 (1): 43–53.
 40. DeLoach J.R., Tangner C.H., Barton C. Hepatic pharmacokinetics of glutaraldehyde-treated methotrexate-loaded carrier erythrocytes in dogs. *Res Exp Med* 1983; 183 (3): 167–75.
 41. Bratosin D., Mazurier J., Tissier J.P., Sliomianny C., Estaquier J., Russo-Marie F., et al. Molecular mechanisms of erythrophagocytosis. Characterization of the senescent erythrocytes that are phagocytized by macrophages. *C R Acad Sci III* 1997; 320 (10): 811–8. DOI: 10.1016/S0764-4469(97)85017-2
 42. Mishra P.R., Jain N.K. Biotinylated methotrexate loaded erythrocytes for enhanced liver uptake. "A study on the rat". *Int J Pharm* 2002; 231 (2): 145–53. DOI: 10.1016/S0378-5173(01)00847-x
 43. Magnani M., Rossi L., Fraternale A., Casabianca A., Brandi G., Benatti U., De Flora A. Targeting antiviral nucleotide analogues to macrophages. *J Leukoc Biol* 1997; 62 (1): 133–7.
 44. Magnani M., Rossi L., Fraternale A., Silvotti L., Quintavalla F., Piedimonte G., et al. FIV infection of macrophages: in vitro and in vivo inhibition by dideoxycytidine 5'-triphosphate. *Vet Immunol Immunopathol* 1995; 46 (1): 151–8.
 45. Magnani M., Balestra E., Fraternale A., Aquaro S., Paiardini M., Cervasi B., et al. Drug-loaded red blood cell-mediated clearance of HIV-1 macrophage reservoir by selective inhibition of STAT1 expression. *J Leukoc Biol* 2003; 74 (5): 764–71.
 46. Dominici S., Laguardia M.E., Serafini G., Chiarantini L., Fortini C., Tripiciano A., et al. Red blood cell-mediated delivery of recombinant HIV-1 Tat protein in mice induces anti-Tat neutralizing antibodies and CTL. *Vaccine* 2003; 21: 2082–90.
 47. Franco R., Dufour E., Kosenko E., Bax B.E., Banz A., Skorokhod O.A., et al. International seminar on the red blood cells as vehicles for drugs. *Expert Opin Biol Ther* 2012; 12 (1): 127–33.
 48. Sabatino R., Antonelli A., Battistelli S., Schwendener R., Magnani M., Rossi L. Macrophage depletion by free bisphosphonates and zoledronate-loaded red blood cells. *PLoS One* 2014; 9 (6): e101260.
 49. Mishra P.R., Jain N.K. Surface modified methotrexate loaded erythrocytes for enhanced macrophage uptake. *J Drug Target* 2000; 8 (4): 217–24.
 50. Cremel M., Guérin N., Horand F., Banz A., Godfrin Y. Red blood cells as innovative antigen carrier to induce specific immune tolerance. *Int J Pharm* 2013; 443 (1–2): 39–49.
 51. Magnani M., Chiarantini L., Vittoria E., Mancini U., Rossi L., Fazi A. Red blood cells as an antigen-delivery system. *Biotechnol Appl Biochem* 1992; 16 (2): 188–94.
 52. Chiarantini L., Argnanit R., Zucchini S., Stevanat L., Grossi M.P., Magnani M., et al. Red blood cells as delivery system for recombinant HSV-1 glycoprotein B: immunogenicity and protection in mice. *Vaccine* 1997; 15 (3): 276–80.
 53. Banz A., Cremel M., Mouvant A., Guerin N., Horand F., Godfrin Y. Tumor growth control using red blood cells as the antigen delivery system and poly (I: C). *J Immunother* 2012; 35 (5): 409–17.
 54. Banz A., Cremel M., Rembert A., Godfrin Y. *In situ* targeting of dendritic cells by antigen-loaded red blood cells: A novel approach to cancer immunotherapy. *Vaccine* 2010; 28 (17): 2965–72.
 55. Renno T., Lebecque S., Renard N., Saeland S., Vicari A. What's new in the field of cancer vaccines? *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 (7): 1296–310.
 56. Pipeline Erytech. [Электронный ресурс]. URL: <https://erytech.com/pipeline/> (Дата обращения 28.11.2020)
 57. European Medical Agency [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en>. (Дата обращения 28.11.2020)

Новые направления в терапии и диагностике нарушений свертывания

А.М. Шибeko, А.Н. Баландина, М.А. Пантелеев

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Вслед за появлением новых подходов в исследовании свертывания крови, позволяющих выявлять механизмы регуляции, связанные с транспортными процессами, пространственной локализацией процессов, взаимодействием с системами иммунитета, комплемента, фибринолизом, меняются и диагностические и терапевтические подходы, используемые в клинико-лабораторной практике. В данном обзоре будут описаны современные методы диагностики нарушений гемостаза, основанные на интегральном подходе и оценивающие сразу множество аспектов состояния системы свертывания, чувствительные не только к проявлениям кровоточивости, но и к протромботическим состояниям, а также позволяющие производить мониторинг терапии различными лекарственными препаратами, как оральными антикоагулянтами, так и антигемофильными агентами. Также будет рассказано о новых подходах в терапии нарушений гемостаза, связанных с пониманием управляющих механизмов, таких как использование биспецифичных антител как альтернативы кофакторам свертывания, ингибирование ингибиторов и разработка новых методов доставки препаратов.

Ключевые слова: лабораторные тесты, мониторинг терапии, свертывание крови, антикоагулянты, гемофилия

Шибeko А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (4): 243–250.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250

New approaches to the diagnosis and treatment of coagulation disorders

A.M. Shibeko, A.N. Balandina, M.A. Panteleev

Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, Moscow
Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

With the advent of new approaches in coagulation studies capable of identifying regulatory mechanisms involved in transport processes, the spatial localization of processes and interaction between the coagulation system and the immune system, the complement system, and fibrinolysis, the existing diagnostic and treatment approaches used in clinical and laboratory practice are changing as well. This review describes modern diagnostic methods for hemostasis disorders that are based on an integrative approach and are used to assess many aspects of the coagulation system at once. The reviewed methods are sensitive not only to bleeding but also to prothrombotic states, and enable monitoring of treatment with various medications including both oral anticoagulants and antihemophilic agents. We will also cover new approaches to the treatment of hemostasis disorders made possible by the understanding of the involved control mechanisms, such as the use of bispecific antibodies as an alternative to coagulation cofactors, the inhibition of inhibitors and the development of new drug delivery techniques.

Key words: laboratory testing, treatment monitoring, coagulation, anticoagulants, hemophilia

Shibeko A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (4): 243–250.
DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-4-243-250

Смертность от проблем сердечно-сосудистой системы, таких как тромбозы и кровотечения, а также от сопутствующих им осложнений, инфарктов и инсультов, прочно занимает 1-е место в мире [1]. Своевременная диагностика нарушений свертывания крови, подбор лекарственного препарата, лабораторный контроль его эффективности необходимы для улучшения качества жизни и снижения смертности среди населения.

Трансляция фундаментальных представлений об устройстве системы свертывания, механизмах ее регуляции и взаимодействии с такими близкими системами, как комплемент и иммунитет, привела к

появлению новых подходов в разработке терапевтических препаратов – антикоагулянтов нового типа, препаратов против кровотечений, не вызывающих иммунного ответа, не требующих внутривенного введения, обладающих пролонгированным действием, или даже в рамках генной терапии потенциально способных излечить заболевание, а не временно купировать симптомы.

Одновременно с развитием терапии не стоят на месте и методы лабораторного контроля состояния гемостаза. Интегральные методики показывают не уровень отдельного фактора в крови безотносительно всего остального, а оценивают цельную картину. С их

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 19.03.2020
Принята к печати 20.05.2020

Контактная информация:

Шибeko Алексей Михайлович, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофизики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: alshibeko@gmail.com

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 19.03.2020

Accepted 20.05.2020

Correspondence:

Alexey M. Shibeko, PhD, leading researcher, laboratory of biophysics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: alshibeko@gmail.com

помощью можно определить риски кровоточивости или тромбоза, они обладают чувствительностью к большей части про- и антикоагулянтных препаратов и позволяют проводить персонализированный подбор препарата и его дозировки у пациента.

В данном обзоре будут освещены основные тенденции в разработке новых методов в лечении нарушений гемостаза и описаны методы лабораторной диагностики, позволяющие наиболее точно диагностировать состояние пациента и эффективно контролировать терапию.

Лекарственная регуляция системы свертывания крови

Механизмы нарушения свертывания крови и принципы их коррекции

Существует 2 основных типа нарушений свертывания крови: коагулопатия (гипокоагуляция, тенденция к кровоточивости) и протромботическое состояние (гиперкоагуляция, тенденция к образованию тромбов). Первое возникает при дефиците факторов свертывания, связанных с генетическими заболеваниями (гемофилии А и В, дефицит фактора VIII или IX соответственно), израсходовании факторов при больших кровопотерях или при диссеминированном внутреннем свертывании (коагулопатия потребления).

Стандартный способ лечения коагулопатии – заместительная терапия. Гемофилии А и В лечат переливанием отсутствующего фактора [2]; при коагулопатии потребления (дефицит множества факторов, возникающий, например, при диссеминированном внутрисосудистом свертывании) [3] или при массивных кровопотерях переливают плазму крови и ее компоненты – клетки: тромбоциты, эритроциты [4]. Заместительная терапия, однако, не всегда возможна: иногда при лечении гемофилии возникают антитела к переливаемому фактору (или они развиваются сами, приводя к приобретенной гемофилии), в таких случаях используют шунтирующую терапию, заключающуюся в инфузиях высоких концентраций активированного фактора VIIa или активированного протромбинового комплекса [5]. Смысл такой терапии в том, чтобы «обойти» неработающий участок системы свертывания и запустить генерацию тромбина через «шунт»: в случае терапии фактором VIIa его высокие концентрации напрямую активируют фактор X [6], что делает образование комплекса внутренней теназы (VIIIa:IXa) необязательным; в случае переливания активированного протромбинового комплекса он напрямую активирует тромбин.

Причина возникновения протромботических состояний не столь ясна. Она может быть связана как с дефицитом ингибиторов свертывания (довольно редко), так и с повышенным уровнем циркулирующих

в крови микровезикул с фосфолипидной поверхностью, на которых происходит сборка мембранных комплексов – теназы и протромбиназы. На везикулах могут присутствовать тканевый фактор (ТФ), фактор XIa и некоторые другие активные факторы, которые также усиливают свертывание [7]. Другой причиной возникновения протромботических состояний могут быть нарушения системы фибринолиза, например повышенный уровень ингибитора активатора плазминогена [8].

Поскольку при протромботических состояниях имеется избыток ферментов (активированных факторов свертывания), их терапия сложнее, чем при коагулопатиях. Один из вариантов – это уменьшение концентрации факторов свертывания в крови (варфарин и подобные ему антагонисты витамина К нарушают синтез ряда факторов свертывания в печени); другая опция – усиление ингибирования свертывания гепаринами (кофактор общего ингибитора системы свертывания крови антитромбина) или введением прямых ингибиторов тромбина (дабигатран, аргатробан) или фактора Ха (ривароксабан, апиксабан).

При этом избыток заместительной терапии при коагулопатии может привести к тромбозам или вызвать иммунный ответ (выработку антител к переливаемому фактору), а некорректная доза антикоагулянта при протромботическом состоянии – к кровотечениям. А использование прямых антикоагулянтов связано с такой проблемой, как отсутствие контроля за состоянием гемостаза. Несмотря на то, что производители препаратов и постулируют отсутствие необходимости мониторинга их эффективности, но, например, при терапии дабигатраном международное нормализованное отношение (МНО), которое используют для оценки гемостаза при терапии антагонистами витамина К, на пике активности повышается до 3,5, а уже через 12 ч после приема снижается до 1 у здоровых добровольцев [9]. В случае повышенного риска тромбоза МНО может быть меньше 1, и тогда на терапии дабигатраном состояние пациента будет в течение дня колебаться между гиперкоагуляцией (МНО < 1) и гипокоагуляцией (МНО > 1,5).

Разумным способом коррекции было бы точечное воздействие на систему гемостаза в целях устранения локального нарушения без воздействия на нее в целом.

Новые подходы в терапии

Одним из новых подходов в разработке препаратов для коррекции гемостаза стал поиск не прямых мишеней, на которые воздействует лекарство. Так, для лечения гемофилии одно время разрабатывался аптамер, связывающийся с ингибитором пути ТФ (ТФПИ) [10]. Этот олигонуклеотид связывается с

ТФПИ и предотвращает ингибирование фактора Ха и внешней теназы, тем самым улучшая свертывание в модели гемофилии на обезьянах. Однако он приводил к многократному повышению уровня свободного полноразмерного ТФПИ в организме и вызывал кровотечения [11], что стало причиной прекращения клинических испытаний. Но зато его аналог – человеческое моноклональное антитело к ТФПИ, которое связывается с доменом ТФПИ K2, предотвращая его взаимодействие с фактором Ха, показало безопасность, толерантность и благоприятную фармакокинетику и фармакодинамику у здоровых добровольцев [12], а исследования *ex vivo* на крови гемофиликов показали, что его способность восстанавливать гемостаз сопоставима с эффектом заместительной терапии [13].

Другим способом терапии гемофилии стала разработка биспецифичного антитела к активированному фактору IXa и фактору X, которое выполняет функцию отсутствующего при гемофилии A фактора VIIIa, связывая факторы IXa и X [14]. Вводимый подкожно этот препарат показал свою эффективность у пациентов с ингибиторной формой гемофилии [15].

Наблюдения показали, что дефицит факторов XI и XII приводит к легкому кровотечению по сравнению с дефицитом других факторов свертывания крови, а повышенные уровни фактора XI являются фактором риска тромбозов. Из этого возникла гипотеза, что ингибиторы факторов XIa и XIIa могут стать новым средством терапии тромбозов [16, 17]. Так, ингибитор фактора XIIa инфестин-4 предотвращает окклюзивные артериальные тромбозы, не оказывая влияния на кровотечения [18]. Схожими эффектами обладает и ингибитор фактора XIa, который останавливает образование тромбов в артериях и венах в модели тромбоза FeCl₃, не влияя на ТФ-зависимый гемостаз [19].

Помимо поиска новых целей и способов коррекции гемостаза имеются тренды, направленные на улучшение уже имеющихся методов. К ним можно отнести удлинение времени жизни препарата в организме. Это достигается пришивкой факторов к липосомам, модифицированным полиэтиленгликолем [20], что позволяет удвоить время действия препарата. Однако иногда терапия липосомными препаратами может сопровождаться увеличением частоты дыхания и приливов крови [21, 22]. Этот тип реакции гиперчувствительности известен как псевдоаллергия, связанная с активацией комплемента, и в отличие от IgE-опосредованных реакций они возникают при первом лечении и становятся более мягкими или исчезают при повторном воздействии [22, 23].

Использование сложных композитных молекул, таких как BIVV001 (rFVIIIc-VWF-XTEN), состоящих

из одноцепочечного фактора VIII, Fc-домена человеческого иммуноглобулина G1, FVIII-связывающего D'D3-домена фактора Виллебранда и 2 полипептидов XTEN (неструктурированных гидрофильных, биоразлагаемых белковых полимеров, предназначенных для увеличения времени жизни терапевтических пептидов и белков), дает четырехкратный выигрыш во времени защиты от кровотечений по сравнению с нативным фактором VIII, при этом такая терапия хорошо переносится и не приводит к развитию ингибиторных антител [24].

Другим способом увеличить время жизни и обеспечить адресную доставку лекарств может стать пришивка к магнитным наночастицам. Урокиназа, находящаяся на поверхности магнитных наночастиц, может быть сконцентрирована в области тромба, требующего лизиса, и осуществить этот лизис быстрее и эффективнее, чем свободная урокиназа [25].

Еще один вариант коррекции нарушений свертывания крови – исправление сломанного гена, отвечающего за синтез неработающего белка при помощи генной терапии. При генной терапии гемофилии происходит доставка вирусного вектора, кодирующего фактор VIII или IX. В качестве средства доставки в большинстве случаев используют аденовирусные или лентивирусные векторы. Более 30 различных клинических испытаний в фазах I и II проводятся сейчас в мире. Результаты этих клинических испытаний демонстрируют безопасность и эффективность генной терапии. За последнее десятилетие было сообщено о многих положительных наблюдениях. Однако долговременная экспрессия трансгена была существенно ниже, чем в доклинических исследованиях. Помимо этого, в ряде случаев развивается токсическое поражение печени и происходит образование ингибиторов. Для борьбы с этим используют тканеспецифичные промоторы, нацеленные на тромбоциты или эндотелиальные клетки, или преднизолон для предварительного кондиционирования перед генной терапией для снижения токсического поражения печени. Использование оптимизированной формы гена фактора VIII или IX для генной терапии также может повлиять на период полужизни *in vivo* и уровень экспрессии трансгена [26].

Как мы видим, у внешней (лекарственной) регуляции системы свертывания крови существует 2 задачи, требующие решения. И если первая – подбор или разработка препарата, корректирующего гемостаз нужным образом в нужном месте, – это задача по большей части научная, то вторая проблема – контроль эффективности препарата, определяемый его фармакодинамикой, подбор индивидуальной дозировки – это задача лабораторная.

Лабораторная диагностика

Диагностика нарушений свертывания

Отправной точкой в вопросе лечения и/или диагностики нарушений свертывания крови в большинстве случаев является факт тромбоза (инфаркт, ишемический инсульт, венозный тромбоз, тромбоэм-

болия легочной артерии и т. д.) или кровотечения, как правило, многократного или же вызванного внешними факторами, такими как травма.

При кровоточивости важно, в каком именно отделе системы гемостаза присутствует поломка. Для выяснения этого врач ориентируется на клиниче-

Таблица

Методы диагностики и терапии различных нарушений гемостаза

Table

Diagnostic and treatment methods for various hemostasis disorders

Принцип измерения Principle of measurement	Тест Test	Чувствительность Sensitivity					
		крово́точи́вость bleeding tendency	протромбо́тические состоя́ния prothrombotic states	наруше́ние фибрино́лиза fibrinolysis disorders	гемоста́тическая терапия hemostatic therapy	антикоагуля́нтная терапия anticoagulant therapy	фибрино́литическая терапия fibrinolytic therapy
Механическая плотность Mechanical density	Тромбоэластография/ тромбоэластометрия Thromboelastography/ thromboelastometry	+	+	–	+	+	+
Оптическая плотность Optical density	АЧТВ aPTT	Дефицит факторов внутреннего и общего пути Deficiency of intrinsic and common pathway factors	–	–	+	НФГ UFH	–
	ПВ PT	Дефицит факторов внешнего и общего пути Deficiency of extrinsic and common pathway factors	–	–	+	АВК VKA	–
	ТВ TT	–	–	–	–	Дабигатрана этексилат Dabigatran etexilate	–
	Тромбодинамика Thrombodynamics	+	+	–	+	НМГ, НФГ, АВК LMWH, UFH, VKA	+
	Тромбодинамика-4D Thrombodynamics-4D	+	+	–	+	НМГ, НФГ, АВК, ингибиторы тромбина, ингибиторы фактора Ха LMWH, UFH, VKA, thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors	+
	Общий гемостатический потенциал Overall hemostatic potential	+	+	–	+	+	+
	Анализ формы кривой АЧТВ aPTT waveform analysis	+	?	–	+	+	–
Хромогенные/ флюорогенные тесты Chromogenic/fluorogenic tests	T-TAS	+	+	–	+	+	?
	Тест генерации тромбина Thrombin generation assay	+	+	–	+	НМГ, НФГ, АВК, ингибиторы фактора Ха LMWH, UFH, VKA, factor Xa inhibitors	–
	Маркеры тромбообразования и лизиса (ТАТ-комплекс, F1+2 фрагменты, D-димеры, РФМК) Markers of thrombus formation and lysis (TAT complex, F1+2 fragments, D-dimers, SFMC)	–	–	–	–	–	–
	Анти-Ха-активность Anti-Xa activity	–	–	–	–	НМГ, ингибиторы фактора Ха LMWH, factor Xa inhibitors	–

Примечание. ТАТ-комплекс – тромбин-антиромбин III комплекс; РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс; НМГ – низкомолекулярный гепарин; НФГ – нефракционированный гепарин; АВК – антагонисты витамина К; T-TAS – система полного анализа тромбообразования; «+» – тест информативен, «–» – тест неинформативен

Notes. aPTT – activated partial thromboplastin time; PT – prothrombin time; TT – thrombin time; TAT complex – thrombin-antithrombin III complex; SFMC – soluble fibrin monomer complex; LMWH – low-molecular-weight heparin; UFH – unfractionated heparin; VKA – vitamin K antagonists; T-TAS – Total Thrombus-Formation Analysis System; «+» – the test is informative; «–» – the test is not informative

скую картину заболевания, а также назначает проведение диагностической панели лабораторных тестов [2]. Первый этап диагностики включает в себя тесты, позволяющие определить, в каком блоке присутствует нарушение. Для этого определяют время свертывания при активации его по внешнему и по внутреннему пути. Второй этап позволяет выделить конкретный белок. На сегодняшний день в большинстве случаев удается установить точный диагноз в случае проблемы с плазменным гемостазом.

Несколько хуже дело обстоит с диагностикой причин тромботических осложнений. Причиной является то, что и среди исследователей нет четкого понимания механизмов развития тромбоза. К таким причинам относят: повышенное содержание везикул в крови (в том числе фосфатидилсерин-положительных или ТФ-положительных), повышенное содержание липопротеидов (преимущественно высокой плотности), наличие онкопроцесса, воспалительных реакций и т. д. Известен ряд генетических мутаций/полиморфизмов, ассоциированных с повышенным риском развития тромбоза [27]. Кроме этого, в развитии тромбоза играют роль антифосфолипидные антитела [28]. По-видимому, единой для всех и единственной у конкретного пациента причины тромбоза не существует. Зачастую для реализации тромбоза необходима провокация. Так, риск тромбоза повышен во время беременности, после проведения операции, при химиотерапии, при ограниченной подвижности. Кроме проблем дифференциальной диагностики причин тромбоза существует проблема собственно выявления гиперкоагуляции в лабораторных тестах. Собственно тестов для диагностики гиперкоагуляции, рекомендованных международными или отечественными гайдлайнами, не существует.

Второй, но не менее важной задачей лабораторных тестов является контроль за эффективностью и безопасностью проводимой терапии. Доля осложнений, связанных с неэффективностью и небезопасностью терапии все еще составляет, по разным оценкам, до 5% [29]. Привлечение лаборатории для подбора терапии диктует свои условия: наличие соответствующих лабораторных тестов и высокая подготовка в сфере гемостаза у лечащего врача.

Лабораторные тесты системы свертывания

На сегодняшний день существует более сотни тестов гемостаза. Для того, чтобы уверенно ориентироваться в этом многообразии, важно понимать принципы, на которых данные тесты основаны, и, соответственно, их диагностические возможности (таблица).

В результате работы системы свертывания крови образуется сгусток, и оценка его качества является основным способом определить, нормально ли функционирует система в целом.

Фибриновый сгусток обладает рядом характеристик, которые определяют качество сгустка. Одна из них – механическая плотность, способность сгустка сопротивляться механическим деформациям, вызываемым в организме, как правило, потоком. Увеличенная жесткость сгустка ассоциируется с повышением риска инфаркта миокарда [30]. Множество факторов, таких как pH, ионный состав, концентрация белков в плазме, влияют на структуру и механические свойства сгустка, изменяя скорости протекания различных этапов полимеризации фибрина [31, 32]. Сгустки, стабилизированные фактором XIIIa, менее эластичны [33]. Механические свойства тромба определяют вероятность окклюзии сосуда, склонность тромба к эмболизации и эффективность лечения при ангиопластике. Этот параметр можно измерить при помощи тестов тромбоэластографии/тромбоэластографии.

Другим параметром фибринового сгустка является литическая плотность – способность сопротивляться лизису. Этот параметр используется в очень ограниченном ряде тестов [34] в том числе и из-за сложности интерпретации результатов. Он может меняться из-за тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза (ТАФИ), фактора XIIIa, контракции тромбоцитами. Структура сгустка влияет не только на его механические свойства, но и на резистентность к лизису: более плотный сгусток с тонкими фибриллами лизирует медленнее, чем более рыхлый [35]. Тромбин активирует фактор XIII, который стабилизирует сгусток, создавая в нем поперечные сшивки и пришивая к нему α 2-антиплазмин [36], который инактивирует плазмин и защищает сгусток от лизиса. ТАФИ, активируемый тромбином в присутствии тромбомодулина ингибитора фибринолиза, отрезает от фибрина с-концевые лизины, через которые к сгустку прикрепляются плазминоген и его тканевый активатор [37], что также приводит к ухудшению лизиса. Аномально высокая резистентность сгустка к лизису может приводить к увеличению риска тромбоза и к уменьшению эффективности тромболитической терапии при инсультах и инфарктах.

Самым широко используемым параметром является оптическая плотность, которая характеризует свойство фибриновой сети рассеивать и/или пропускать свет. Этот параметр не влияет напрямую на протекание свертывания, но является очень важным, так как именно его измеряют во всех клоттинговых тестах и в ряде глобальных тестов. Чем тоньше фибриновые нити и плотнее они упакованы, тем меньше светорассеяние [38]. Параметры фибриновой сетки, в свою очередь, зависят от концентрации тромбина, активировавшего фибрин [35]: тромбин в высокой концентрации (> 10 нМ) делает сгусток, состоящий из более тонких фибрилл, которые более

плотно упакованы и чаще ветвятся, чем тромбин в низкой концентрации (< 1 нМ).

Наиболее распространенные тесты этого ряда – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) и тромбиновое время (ТВ). Область применения АЧТВ – выявление дефицита факторов внутреннего и общего пути, а также контроль терапии нефракционированным гепарином. ПВ и его вариации (протромбиновый индекс, МНО) используют для выявления дефицита факторов внешнего и общего пути и контроля терапии варфарином и другими антагонистами витамина К. Ряд тестов на основе АЧТВ и ПВ позволяет определить функциональную активность тех или иных факторов свертывания [2]. ТВ позволяет выявить некоторые нарушения превращения фибриногена в фибрин и его последующей полимеризации, а также в модификации используется для контроля терапии ингибиторами тромбина [39].

Сравнительно молодой класс тестов свертывания – глобальные тесты. В них можно воспроизвести процесс свертывания крови приближенно к тому, что происходит в организме, это позволяет получить информацию о нарушениях различных участков системы. Также в отличие от большинства рутинных тестов гемостаза в глобальных тестах измеряется кинетика процесса свертывания, что также позволяет получить больше информации. К глобальным тестам относят: тест генерации тромбина, тромбоэластограмму/тромбоэластометрию, тромбодинамику/тромбодинамику-4D, некоторые типы проточных систем.

Самый распространенный глобальный тест – тест генерации тромбина – регистрирует динамику образования основного регуляторного белка свертывания – тромбина. Несмотря на отсутствие явной связи с реальным результатом свертывания – сгустком – этот тест является высокочувствительным к нарушениям свертывания в обе стороны [40]. Однако уже многие годы этот тест не может перешагнуть некий барьер, отделяющий область научного исследования от области клинической рутинной диагностики. Причины этого схожи для всех глобальных тестов: 1) отсутствие единого стандарта проведения и, как следствие, высокая межлабораторная вариабельность; 2) использование полуавтоматических методов, влекущих за собой ошибки; 3) фактическая невозможность набрать достаточное число пациентов для клинического испытания вследствие сравнительно низкой частоты неблагоприятных исходов при современных методах лечения и недостаточного финансового обеспечения компаний-производителей. Существенным минусом теста в стандартном варианте является его нечувствительность к ингибиторам тромбина [41]. Анализ формы кривой светопропускания в тесте АЧТВ можно в некотором приближении

рассматривать как фибриновый аналог теста генерации тромбина [42].

Тромбодинамика позволяет учитывать процессы диффузии факторов свертывания, отделяя процесс активации от процесса роста сгустка [43]. Кроме того, благодаря геометрии кюветы тест позволяет наблюдать за собственным патологическим прокоагулянтным потенциалом системы свертывания – формированием спонтанных сгустков фибрина за счет наличия активных частиц [44]. Тест показал высокую чувствительность к нарушениям свертывания в сторону гипо- и гиперкоагуляции [45, 46], а также к антикоагулянтной терапии гепаринами [47]. Модификация этого теста (тромбодинамика-4D) позволяет одновременно наблюдать рост фибринового сгустка и генерацию тромбина [48]. Этот вариант теста кажется перспективным для диагностики коагулопатий [49] и контроля терапии прямыми ингибиторами тромбина и фактора Ха [50].

Общий гемостатический потенциал позволяет оценить как формирование, так и лизис сгустка [34], но в целом изучен слабо. Проточные системы в большинстве своем рассчитаны на изучение тромбоцитарных агрегатов, однако есть разновидности, использующие в качестве активатора ТФ, такие как T-TAS [51]. К сожалению, данных клинических исследований по этому методу практически нет.

Кроме теста генерации тромбина существуют следующие классы тестов, которые не связаны с оценкой формирования фибринового сгустка: определение ферментативной активности факторов и ингибиторов свертывания, концентрации маркеров тромбообразования (D-димеров, тромбин-антитромбин-комплексов, фрагментов F1+2, растворимых фибрин-мономерных комплексов) и ингибирующей активности при терапии гепаринами или ингибиторами фактора Ха. Первые используются для детальной диагностики коагулопатий. D-димеры в основном используются для исключения тромбоза. Кроме этого, некоторые исследователи рассценивают их как маркеры риска тромбоза [52]. Однако тут есть логическая ловушка – эти маркеры появляются всегда в процессе разрушения ранее сформированного тромба и «запаздывают» [53]. Другие маркеры образуются в процессе активации системы свертывания и в этом смысле являются предикторами тромбоза [54], однако так как формирование тромба – процесс достаточно быстрый, то клиническая значимость этих тестов спорна. Определение активности анти-Ха далеко не всегда информативно лишь для оценки эффективности и безопасности терапии, так как позволяет оценить напрямую концентрацию ингибитора, но не суперпозицию состояния системы свертывания на фоне проводимой терапии [55].

Таким образом, можно заключить, что с точки зрения научного подхода революция лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза уже совершилась, тогда как с точки зрения практической медицины она еще только предстоит.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие лабораторно-диагностических методов привело к появлению глобальных тестов, способных выявлять не только тенденции к кровоточивости, но и к тромботическим состояниям. Более того, с их помощью можно локализовать нарушения и оценить эффективность корректирующей терапии.

Внедрение этих методов во врачебную практику, переход к персонализированному подбору терапии, учет состояния всех взаимодействующих со свертыванием

крови систем позволит значительно повысить эффективность лечения и снизить количество побочных эффектов, связанных с нарушениями гемостаза у пациентов с широким спектром заболеваний.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана грантом РФФИ №19-115-50174. Funding. The reported study was funded by RFBR, project number 19-115-50174.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Shibeko A.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1494-3125>

Balandina A.N. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7032-6951>

Panteleev M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8128-7757>

Литература

- GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392 (10159): 1736-88. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32203-7
- Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., Key N.S., Kitchen S., Llinas A., et al.; Treatment Guidelines Working Group on Behalf of The World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
- Wada H., Matsumoto T., Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines. *J Intensive Care* 2014; 2 (1): 15. DOI: 10.1186/2052-0492-2-15
- Mannucci P.M., Levi M. Prevention and treatment of major blood loss. *N Engl J Med* 2007; 356 (22): 2301-11. DOI: 10.1056/NEJMra067742
- Huth-Kühne A., Baudo F., Collins P., Ingerslev J., Kessler C.M., Lévesque H., et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. *Haematologica* 2009; 94 (4): 566-75. DOI: 10.3324/haematol.2008.001743
- Shibeko A.M., Woodle S.A., Lee T.K., Ovanesov M.V. Unifying the mechanism of recombinant FVIIa action: dose dependence is regulated differently by tissue factor and phospholipids. *Blood* 2012; 120 (4): 891-9. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393371
- Lipets E.N., Antonova O.A., Shustova O.N., Losenkova K.V., Mazurov A.V., Ataullakhanov F.I. Platelet, erythrocyte, endothelial, and monocyte microparticles in coagulation activation and propagation. *PLoS One* 2020; 15 (5): e0227932. DOI: 10.1371/journal.pone.0227932
- Ribo M., Montaner J., Molina C.A., Arenillas J.F., Santamarina E., Alvarez-Sabín J. Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost* 2004; 91 (6): 1146-51. DOI: 10.1160/TH04-02-0097
- Stangier J., Rathgen K., Stähle H., Gansser D., Roth W. The pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of dabigatran etexilate, a new oral direct thrombin inhibitor, in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64 (3): 292-303. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02899.x
- Waters E.K., Genga R.M., Schwartz M.C., Nelson J.A., Schaub R.G., Olson K.A., et al. Aptamer ARC19499 mediates a procoagulant hemostatic effect by inhibiting tissue factor pathway inhibitor. *Blood* 2011; 117: 5514-22.
- Dockal M., Pachlinger R., Hartmann R., Knappe S., Sorensen B., Wong W.Y., et al. Biological Explanation of Clinically Observed Elevation of TFPI Plasma Levels After Treatment with TFPI-Antagonistic Aptamer BAX 499. *Blood* 2012; 120: 1104.
- Cardinal M., Kantaridis C., Zhu T., Sun P., Pittman D.D., Murphy J.E., Arkin S. A first-in-human study of the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of PF-06741086, an anti-tissue factor pathway inhibitor mAb, in healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 2018; 16 (9): 1722-31. DOI: 10.1111/jth.14207
- Patel-Hett S., Martin E.J., Mohammed B.M., Rakhe S., Sun P., Barrett J.C., et al. Marstacimab, a tissue factor pathway inhibitor neutralizing antibody, improves coagulation parameters of ex vivo dosed haemophilic blood and plasmas. *Haemophilia* 2019; 25 (5): 797-806. DOI: 10.1111/hae.13820
- Kitazawa T., Igawa T., Sampei Z., Muto A., Kojima T., Soeda T., et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med* 2012; 18 (10): 1570-4. DOI: 10.1038/nm.2942
- Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068
- Schumacher W.A., Luetgen J.M., Quan M.L., Seiffert D.A. Inhibition of factor XIa as a new approach to anticoagulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010; 30 (3): 388-92. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.197178
- Müller F., Gailani D., Renné T. Factor XI and XII as antithrombotic targets. *Curr Opin Hematol* 2011; 18 (5): 349-55. DOI: 10.1097/MOH.0b013e3283497e61
- Hagedorn I., Schmidbauer S., Pleines I., Kleinschnitz C., Kronthaler U., Stoll G., et al. Factor XIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation* 2010; 121 (13): 1510-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924761
- Schumacher W.A., Seiler S.E., Steinbacher T.E., Stewart A.B., Bostwick J.S., Hartl K.S., et al. Antithrombotic and hemostatic effects of a small molecule factor XIa inhibitor in rats. *Eur J Pharmacol* 2007; 570 (1-3): 167-74. DOI: 10.1016/j.ejphar.2007.05.043
- Yatuv R., Robinson M., Dayan-Tarshish I., Baru M. The use of PEGylated liposomes in the development of drug delivery applications for the treatment of hemophilia. *Int J Nanomedicine* 2010; 5: 581-91. DOI: 10.2147/ijn.s8603
- Powell J.S., Nugent D.J., Harrison J.A., Soni A., Luk A., Stass H., Gorina E. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII with pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (2): 277-83. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02856.x
- Martinowitz U., Lalezari S., Luboshitz J., Lubetsky A., Spira J. Infusion rates of

- recombinant FVIII-FS with PEGylated liposomes in haemophilia A. *Haemophilia* 2008; 14 (5): 1122–4. DOI: 10.1111/J.1365-2516.2008.01699.X
- 23 Szebeni J. Complement activation-related pseudoallergy: a new class of drug-induced acute immune toxicity. *Toxicology* 2005; 216 (2–3): 106–21. DOI: 10.1016/j.tox.2005.07.023
 - 24 Konkle B.A., Shapiro A., Quon D., Staber J., Suzuki T., Poloskey S., et al. BIVV001: The First Investigational Factor VIII Therapy to Break Through the VWF Ceiling in Hemophilia A, with Potential for Extended Protection for One Week or Longer. *Blood* 2018; 132: 636.
 - 25 Prilepskii A.Y., Fakhardo A.F., Drozdov A.S., Vinogradov V.V., Dudanov I.P., Shtil A.A., et al. Urokinase-Conjugated Magnetite Nanoparticles as a Promising Drug Delivery System for Targeted Thrombolysis: Synthesis and Preclinical Evaluation. *ACS Appl Mater Interfaces* 2018; 10 (43): 36764–75. DOI: 10.1021/acsami.8b14790
 - 26 Guo X.-L., Chung T.-H., Qin Y., Zheng J., Zheng H., Sheng L., et al. Hemophilia Gene Therapy: New Development from Bench to Bed Side. *Curr Gene Ther* 2019; 19 (4): 264–73. DOI: 10.2174/1566523219666190924121836
 - 27 Martinelli I., Mannucci P.M., De Stefano V., Taioli E., Rossi V., Crosti F., et al. Different risks of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998; 92 (7): 2353–8.
 - 28 Sammaritano L.R. Antiphospholipid syndrome: review. *South Med J* 2005; 98 (6): 617–25; quiz 626–7, 645. DOI: 10.1097/01.CMH.0000166748.90089.65
 - 29 Xue Z., Zhou Y., Wu C., Lin J., Liu X., Zhu W. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in Asian patients with atrial fibrillation: evidences from the real-world data. *Heart Fail Rev* 2019; 5 (6): 957–964. DOI: 10.1007/s10741-019-09878-y
 - 30 Scrutton M.C., Ross-Murphy S.B., Bennett G.M., Stirling Y., Meade T.W. Changes in clot deformability—a possible explanation for the epidemiological association between plasma fibrinogen concentration and myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5 (5): 719–23. DOI: 10.1097/00001721-199410000-00007
 - 31 Carr M.E., Hardin C.L. Fibrin has larger pores when formed in the presence of erythrocytes. *Am J Physiol* 1987; 253 (5 Pt 2): H1069–73. DOI: 10.1152/ajpheart.1987.253.5.H1069
 - 32 Carr M.E., Gabriel D.A., McDonagh J. Influence of Ca²⁺ on the structure of reptilase-derived and thrombin-derived fibrin gels. *Biochem J* 1986; 239 (3): 513–6. DOI: 10.1042/bj2390513
 - 33 Roberts W.W., Lorand L., Mockros L.F. Viscoelastic properties of fibrin clots. *Biorheology* 1973; 10 (1): 29–42. DOI: 10.3233/bir-1973-10105
 - 34 Curnow J. The Overall Hemostatic Potential (OHP) Assay. *Methods Mol Biol* 2017; 1646: 523–31. doi: 10.1007/978-1-4939-7196-1_38
 - 35 Collet J.P., Park D., Lesty C., Soria J., Soria C., Montalescot G., Weisel J.W. Influence of fibrin network conformation and fibrin fiber diameter on fibrinolysis speed: dynamic and structural approaches by confocal microscopy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (5): 1354–61. DOI: 10.1161/01.atv.20.5.1354
 - 36 Sakata Y., Aoki N. Significance of cross-linking of alpha 2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. *J Clin Invest* 1982; 69: 536–42.
 - 37 Wang W., Boffa M.B., Bajzar L., Walker J.B., Nesheim M.E. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273 (42): 27176–81. DOI: 10.1074/jbc.273.42.27176
 - 38 Carr M.E., Hermans J. Size and density of fibrin fibers from turbidity. *Macromolecules* 1978; 11 (1): 46–50. DOI: 10.1021/ma60061a009
 - 39 Avecilla S.T., Ferrell C., Chandler W.L., Reyes M. Plasma-diluted thrombin time to measure dabigatran concentrations during dabigatran etexilate therapy. *Am J Clin Pathol* 2012; 137 (4): 572–4. DOI: 10.1309/AJCPAU7Q0M0SRPZQ
 - 40 Tripodi A. Thrombin Generation Assay and Its Application in the Clinical Laboratory. *Clin Chem* 2016; 62 (5): 699–707. DOI: 10.1373/clinchem.2015.248625
 - 41 Gribkova I.V., Lipets E.N., Rekhtina I.G., Bernakevich A.I., Ayusheev D.B., Ovsepyan R.A., et al. The modification of the thrombin generation test for the clinical assessment of dabigatran etexilate efficiency. *Sci Rep* 2016; 6: 29242. DOI: 10.1038/srep29242
 - 42 Matsumoto T., Shima M., Takeyama M., Yoshida K., Tanaka I., Sakurai Y., et al. The measurement of low levels of factor VIII or factor IX in hemophilia A and hemophilia B plasma by clot waveform analysis and thrombin generation assay. *J Thromb Haemost* 2006; 4 (1): 377–84. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.01730.x
 - 43 Balandina A.N., Koltsova E.M., Shibeko A.M., Kuprash A.D., Ataulkhanov F.I. Thrombodynamics: a new method to the diagnosis of hemostasis system disorders. *Pediatr Hematol Immunopathol* 2018; 17: 114–26.
 - 44 Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., Ostapushchenko O., et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One* 2014; 9: e87692.
 - 45 Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Tarandovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V., et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015; 56: 3418–25.
 - 46 Tarandovskiy I.D., Balandina A.N., Kopylov K.G., Konyashina N.I., Kumsikova M.A., Pantelev M.A., Ataulkhanov F.I. Investigation of the phenotype heterogeneity in severe hemophilia A using thromboelastography, thrombin generation, and thrombodynamics. *Thromb Res* 2013; 131 (6): e274–80. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.04.004
 - 47 Balandina A.N., Serebriyskiy I.I., Poletaev A.V., Polokhov D.M., Gracheva M.A., et al. Thrombodynamics-A new global hemostasis assay for heparin monitoring in patients under the anticoagulant treatment. *PLoS One* 2018; 13 (6): e0199900. DOI: 10.1371/journal.pone.0199900
 - 48 Dashkevich N.M., Ovanesov M.V., Balandina A.N., Karamzin S.S., Shestakov P.I., Soshitova N.P., et al. Thrombin activity propagates in space during blood coagulation as an excitation wave. *Biophys J* 2012; 103 (10): 2233–40. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.10.011
 - 49 Kuprash A.D., Shibeko A.M., Vijay R., Nair S.C., Srivastava A., Ataulkhanov F.I., et al. Sensitivity and Robustness of Spatially Dependent Thrombin Generation and Fibrin Clot Propagation. *Biophys J* 2018; 115 (12): 2461–73. DOI: 10.1016/j.bpj.2018.11.009
 - 50 Dashkevich N., Pivovarova E., Ataulkhanov F. Propagation of thrombin generation in space reveals difference in effects of heparin, dabigatran and rivaroxaban: CA37. *J Thromb Haemost* 2016; 14: 24–5.
 - 51 Al Ghaithi R., Mori J., Nagy Z., Maclachlan A., Hardy L., Philippou H., et al. Evaluation of the Total Thrombus-Formation System (T-TAS): application to human and mouse blood analysis. *Platelets* 2019; 30 (7): 893–900. DOI: 10.1080/09537104.2018.1535704
 - 52 Kleinegris M.-C.F., ten Cate H, ten Cate-Hoek A.J. D-dimer as a marker for cardiovascular and arterial thrombotic events in patients with peripheral arterial disease. A systematic review. *Thromb Haemost* 2013; 110 (2): 233–43. DOI: 10.1160/TH13-01-0032
 - 53 Soshitova N.P., Karamzin S.S., Balandina A.N., Fadeeva O.A., Kretchetova A.V., Galstian G.M., et al. Predicting prothrombotic tendencies in sepsis using spatial clot growth dynamics. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23 (6): 498–507. doi: 10.1097/MBC.0b013e328352e90e
 - 54 Estivals M., Pelzer H., Sie P., Pichon J., Boccalon H., Boneu B. Prothrombin fragment 1 + 2, thrombin-antithrombin III complexes and D-dimers in acute deep vein thrombosis: effects of heparin treatment. *Br J Haematol* 1991; 78 (3): 421–4. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1991.tb04458.x
 - 55 Lobastov K., Dementieva G., Soshitova N., Bargandzhiya A., Barinov V., Laberova L., Rodoman G. Utilization of the Caprini score in conjunction with thrombodynamic testing reduces the number of unpredicted postoperative venous thromboembolism events in patients with colorectal cancer. *J Vasc surgery Venous Lymphat Disord* 2020; 8: 31–41.

Резолюция Совета экспертов по вопросу лабораторной диагностики у пациентов с гемофилией А, получающих препарат эмицизумаб

27 июня 2020 г. в Москве в онлайн-формате состоялся Экспертный совет по вопросу лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у пациентов с гемофилией А.

В Совете приняли участие 11 экспертов:

1. Зозуля Надежда Ивановна (председатель/модератор), д-р мед. наук, заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

2. Коняшина Надежда Ивановна, канд. мед. наук, врач клинической лабораторной диагностики отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

3. Андреева Татьяна Андреевна, канд. мед. наук, заведующая Городским центром по лечению больных гемофилией (Санкт-Петербург)

4. Климова Нина Ивановна, врач клинической лабораторной диагности-

ки Городского центра по лечению больных гемофилией (Санкт-Петербург)

5. Крашенинникова Ольга Алексеевна, врач клинической лабораторной диагностики Городского центра по лечению больных гемофилией (Санкт-Петербург)

6. Мамаев Андрей Николаевич, д-р мед. наук, заведующий лабораторией патологии гемостаза КГБУЗ «Краевая клиническая больница» (Барнаул)

7. Полянская Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, врач-травматолог-ортопед отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

8. Самойленко Вера Владимировна, врач клинической лабораторной ди-

агностики ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы» (Москва)

9. Полетаев Александр Владимирович, заведующий лабораторией клинического гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва)

10. Шиллер Екатерина Эдуардовна, заведующая отделением гематологии Одинцовской детской городской больницы (Одинцово)

11. Gili Kenet – профессор, руководитель Национального центра по лечению гемофилии клиники Шиба при Университете Тель-Авива (Израиль)

Лекарственный препарат эмицизумаб, являющийся миметиком фактора свертывания крови VIII (FVIII), был зарегистрирован в Российской Федерации 15 октября 2018 г. для применения в качестве рутинной профилактики в целях предотвращения или снижения частоты кровотечений у пациентов с гемофилией А (наследственный дефицит FVIII) с ингибиторами к FVIII, а с 11 декабря 2019 г. – и для пациентов с тяжелой формой гемофилии А (FVIII < 1%) без ингибиторов к FVIII.

Эмицизумаб включен как в международные, так и в национальные клинические рекомендации по лечению гемофилии А. На основании решения комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации от 07.11.2019, рекомендовавшей эмицизумаб к включению в «Перечень лекарственных препаратов, предназначенных для обеспечения лиц, больных гемофилией, муковисцидозом, гипофизарным нанизмом, болезнью Гоше, злокачественными новообразованиями лимфоидной, кроветворной и родственных им тканей, рассеянным склерозом, лиц после трансплантации органов и (или) тканей», с 2021 г. обеспечение пациентов эмицизумабом будет осуществляться по Программе высокотратных нозологий.

Эмицизумаб, являясь миметиком FVIII, выполняет его функцию, однако не имеет с ним структурного сходства и не требует активации тромбином для начала работы. Соответственно, результаты лабораторных тестов, основанных на времени образования фибринового сгустка, одним из слагаемых которого является время активации FVIII, при использовании эмицизумаба будут приближены к нормальным или даже завышены. Как следствие, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и результаты основанных на нем анализов: клоттинговые тесты для определения титров ингибиторов к FVIII, одноэтапные, основанные на АЧТВ, определение активности FVIII, будут искажаться и их не следует использовать для оценки гемостаза у пациентов, получающих эмицизумаб.

Существует ряд лабораторных тестов, на результаты которых эмицизумаб не влияет: хромогенный анализ для определения титров ингибиторов к FVIII (с использованием бычьих факторов свертывания), тромбиновое время, протромбиновое время, иммунные анализы (например, иммуноферментный анализ, турбидиметрический метод).

Хромогенные анализы активности FVIII могут проводиться с использованием 2 различных наборов реагентов: с человеческими и бычьими коагуляционными белками. Наборы, в которых используются человеческие факторы свертывания, чувствительны к эмицизумабу, таким образом, определяемая в этом случае FVIII-прокоагулянтная активность приблизительно соответствует гемостатической активности, обеспечиваемой эмицизумабом. Наборы, в которых используются бычьи факторы свертывания, нечувствительны к эмицизумабу (не измеряют его активность) и их можно использовать для контроля активности эндогенного или введенного FVIII.

Эмицизумаб не имеет структурного сходства или гомологичных последовательностей с FVIII и, соответственно, не индуцирует и не усиливает образование прямых ингибиторов к FVIII. Поскольку эмицизумаб сохраняет активность в присутствии ингибиторов к FVIII, следовательно, как уже было сказано выше, при использовании клоттинговых тестов Бетесда для определения функционального ингибирования FVIII будут наблюдаться ложноотрицательные результаты. Для измерения титра ингибитора к FVIII у пациентов, получающих эмицизумаб, следует использовать тест Бетесда с использованием хромогенного анализа на основе бычьего FVIII, который нечувствителен к эмицизумабу и будет достоверным.

Согласно результатам программы клинических исследований HAVEN и инструкции по применению, регулярный мониторинг концентрации эмицизумаба в крови пациентов не требуется. Однако определение концентрации эмицизумаба необходимо в случае появления клинических признаков снижения эффективности данного препарата, что может быть обусловлено развитием антител к нему, недостаточной приверженностью пациента лечению, несоблюдением рекомендованной частоты введения и дозировок. Концентрация эмицизумаба может быть определена с помощью специальным образом откалиброванного одностадийного метода с применением калибратора, производимого компанией R2 Diagnostics (США), не зарегистрированного в России в настоящее время. Кроме того, по сообщению профессора Д. Кеннет о концентрации эмицизумаба в крови можно косвенно судить по АЧТВ. Известно, что на фоне терапии эмицизумабом значение АЧТВ приближается к нормальному, когда концентрация препарата в плазме крови достигает 2–5 мкг/мл (что не является концентрацией, необходимой для терапевтического эффекта), а затем выходит на плато и не опускается ниже нижней границы нормы (21с). Соответственно, удлинение АЧТВ также может свидетельствовать о недостаточной эффективности препарата.

Экспертами были обсуждены приведенные выше данные, текущая сложившаяся в стране практика,

опыт зарубежных коллег, представленный профессором Д. Кеннет из Израиля, клинические ситуации, при которых могут потребоваться те или иные измерения параметров гемостаза, влияние полученных результатов на тактику ведения пациентов с гемофилией А.

Учитывая перспективы широкого внедрения эмицизумаба с 2021 г., особенности лабораторных показателей у пациентов, принимающих данный препарат, а также накопленный клинический опыт, Советом экспертов был рассмотрен вопрос организации лабораторной диагностики при применении препарата эмицизумаб у пациентов с гемофилией А.

На основании обсуждения участники Экспертного совета приняли следующие решения:

1. С 2021 г. необходимо внедрить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов.

2. Проводить определение активности FVIII, наличия и титра ингибитора FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов в референсных лабораториях на базе государственных медицинских учреждений.

3. Определить минимальный перечень лабораторий с возможностью последующего расширения списка, которые будут оснащены необходимым оборудованием и реагентами для проведения хромогенного анализа активности FVIII, наличия и титра ингибитора к FVIII хромогенным методом с использованием бычьих компонентов; провести обучение персонала.

4. Среди клинических ситуаций, при которых может потребоваться проведение вышеупомянутых исследований, выделить следующие:

- при проведении хирургических вмешательств;
- при купировании серьезных и жизнеугрожающих кровотечений в условиях стационара;
- в рамках ежегодного мониторинга коагулограммы, предписанного действующими национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению гемофилии.

5. Для подтверждения комплаентности пациента и исключения наличия антител к эмицизумабу при снижении эффективности препарата в среднесрочной перспективе после 2021 г. необходимо внедрение хромогенного метода с использованием человеческих компонентов и метода измерения концентрации эмицизумаба с использованием специальным образом откалиброванного одностадийного метода.

Председатель/модератор
Зозуля Н.И.