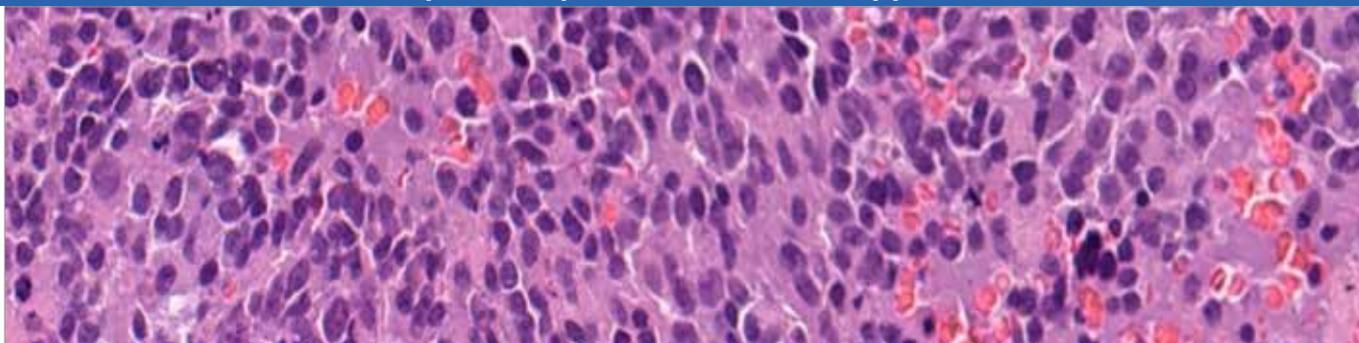


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 21 | 2022

научно-практический журнал



Низкодифференцированная нейробластома: клетки мелкие с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, окружены нейропилем. Из статьи Г.Б. Сагояна и соавт., с. 91

18

Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений

Comparative genetic profiling of neuroblastoma at the onset vs recurrence or progression of the tumor and determination of the prognostic role of genetic alterations

99

Циторедукция и гипертермическая химиоперфузия плевральной полости у ребенка с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью. Первый отечественный опыт

Cytoreductive surgery and hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity in a child with desmoplastic small round cell tumor. The first Russian experience

118

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с дизэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии

Chiasmatic gliomas with diencephalic syndrome in infants: challenges in the diagnosis and treatment

158

Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS

Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome



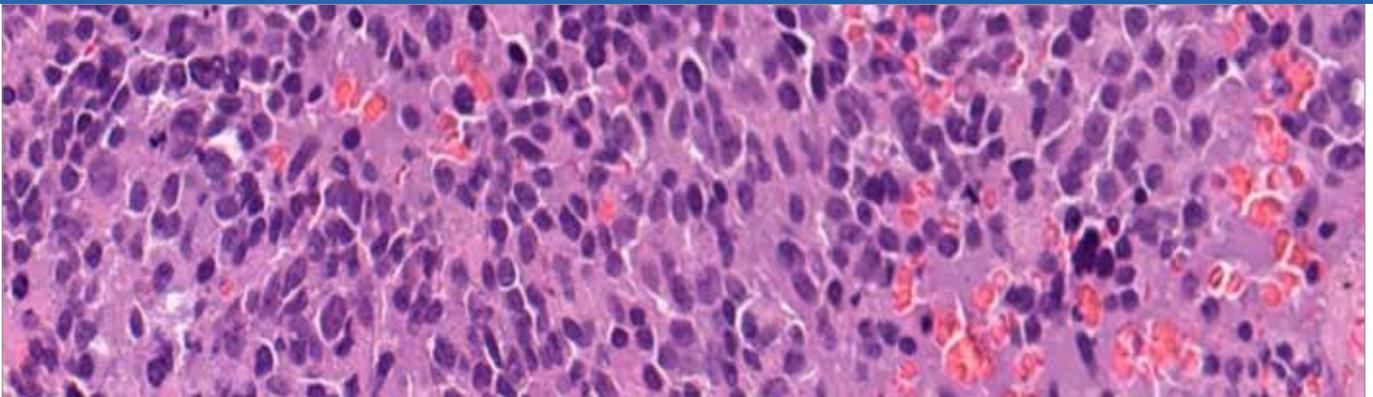
НАУКА –
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 21 | 2022

scientific and practical journal



Poorly differentiated neuroblastoma: small cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, surrounded by neuropil.
From the article by G.B. Sagoyan et al., p. 91

18

Comparative genetic profiling of neuroblastoma at the onset vs recurrence or progression of the tumor and determination of the prognostic role of genetic alterations

99

Cytoreductive surgery and hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity in a child with desmoplastic small round cell tumor. The first Russian experience

118

Chiasmatic gliomas with diencephalic syndrome in infants: challenges in the diagnosis and treatment

158

Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome



НАУКА —
ДЕТЯМ



ISSN 1726-1708 Print
ISSN 2414-9314 Online

ISSN 1726-1708 Print
ISSN 2414-9314 Online

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

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

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.

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.

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.

Подача рукописей

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

Advertising

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

Размещение рекламных материалов

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

Commercial Reprints

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

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. 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.

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.

Indexing

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

Индексирование

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

Copyright

Copyright © 2022 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPHOI»). 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.

Авторское право

© 2022 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.

Address for correspondence

Editorial office of *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357, Russia

Адрес для корреспонденции

Редакция журнала «Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии»: Россия, 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, комната 1

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

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

Founders

D. Rogachev NMRCPHOI,
Foundation «Science – for Children Benefit».

Publisher

LLC «Science and education».
Address: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357

Editorial office

Editor-in-Chief – G.A. Novichkova
Address: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357
Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
Advertising department: +7 (495) 211-04-82

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor). Registration number is ПИ № ФС77–69056 от 29.03.2017. The journal was founded in 2002. It is published in Russian and English.

Printing office

LLC «PRINT-M».
Address: 28 Podsosenskiy Lane, Bldg. 1, Room 18, Moscow 101000

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology, 2022
Vol. 21, No.4. Date of publication 26.12.2022
The circulation is 3000 copies. The price is free.

16+

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, комната 1

Редакция журнала

Главный редактор – Г.А. Новичкова
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, д. 17, пом. 311, комната 1
Tel.: +7 (495) 211-04-82
www.hemoncim.com
E-mail: journal@fnkc.ru
По вопросам рекламы: +7 (495) 211-04-82

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Регистрационный номер ПИ № ФС77–69056 от 29.03.2017. Журнал основан в 2002 году. Языки издания: русский, английский.

Типография

ООО «ПРИНТ-М».
Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., д. 28, стр. 1, офис 18

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022.
Том 21. №4. Дата выхода 26.12.2022
Тираж 3000 экз. Цена свободная.

16+



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, Чиба, Япония

Окс Г.
профессор, Сизтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

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

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

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

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

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

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

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия



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

Atullakhanov 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

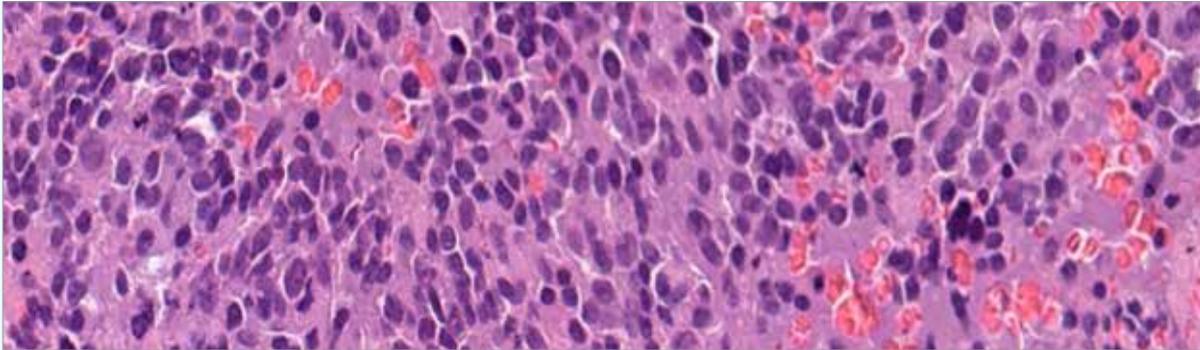
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2022, 21 (4)

Оформление обложки:



*Низкодифференцированная нейробластома: клетки мелкие с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, окружены нейропилем.
Из статьи Г.Б. Сагояна и соавт., с. 91*

Советуем прочесть – выбор главного редактора 14

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений 18

Н.А. Андреева, Т.В. Шаманская, Н.В. Гегелия, Р.Х. Абасов, Н.Ю. Усман, Д.Ю. Качанов, А.Е. Друй

Эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска 31

Р.А. Моисеенко, Д.Г. Ахаладзе, А.В. Филин, Э.Ф. Ким, Г.С. Рабаев, Е.В. Феоктистова, Н.Н. Меркулов, А.В. Метелин, Г.В. Терещенко, В.В. Щукин, Т.В. Шаманская, С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов

Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена *MYCN*: результаты ретроспективного мультицентрового исследования 45

М.Б. Белогурова, Т.В. Котлярова, Д.Ю. Качанов, Л.Г. Фечина, А.Н. Зайчиков, Е.С. Митрофанова, А.С. Слинин, Т.В. Шаманская

Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей до года с применением блинатумомаба и инфузии донорских лимфоцитов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток 53

О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, А.А. Осипова, К.А. Екушов, Е.Д. Добровольская, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

- Фармакоэкономическое исследование применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации** 60
Н.А. Авксентьев, М.Ю. Фролов, А.С. Макаров, Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, Д.С. Блинов, Ю.А. Шифрин, С.А. Демура, Р.А. Зинченко
- Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования** 70
Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов
- Предоперационная подготовка и раннее начало физической реабилитации пациентов детского возраста и подростков с опухолями костей на разных этапах эндопротезирования суставов нижних конечностей** 83
Е.А. Кошко, М.Ю. Жуков, Н.Н. Митраков, А.В. Корочкин, Н.А. Большаков, О.А. Лайшева

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Композитная феохромоцитома у ребенка. Редкое наблюдение и обзор литературы** 91
Г.Б. Сагоян, А.М. Сулейманова, И.В. Сидоров, С.А. Сардалова, М.В. Рубанская, А.С. Темный, О.А. Игнатенко, А.А. Оджарова, Д.М. Коновалов, О.Л. Косило, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева
- Циторедукция и гипертермическая химиоперфузия плевральной полости у ребенка с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью. Первый отечественный опыт** 99
Д.Г. Ахаладзе, Д.Ю. Качанов, Д.Н. Погорелов, Н.Г. Ускова, Г.С. Рабаев, А.А. Кривоносов, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, И.В. Твердов, Н.С. Грачев
- FOXO1*-негативная альвеолярная рабдомиосаркома: описание случая редкой опухоли** 105
В.Д. Белобокова, К.О. Кальченко, Т.М. Михалевская, Д.В. Кочубинский, М.В. Белевцев, Л.П. Киселев
- Редкий опыт лечения кальцифицирующей гнездовой стромальной опухоли печени у детей** 111
Д.Г. Ахаладзе, С.Н. Тупоногов, А.В. Чванова, Г.С. Рабаев, В.Н. Котов, Н.С. Грачев
- Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с дизэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии** 118
Л.И. Папуша, А.А. Меришавян, М.А. Зайцева, В.А. Дегтярев, Ю.А. Алымова, А.Е. Друй, А.И. Карачунский

- Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы)** 124
Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.В. Попа, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская
- Семейный случай *DICER1*-синдрома у пациента с плевропульмональной бластомой** 134
М.В. Телешова, Л.А. Ясько, Е.В. Маслёнкова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, М.А. Курникова, И.В. Доронина, Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов
- Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль** 142
П.В. Краличкин, М.В. Телешова, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, А.Е. Друй, Н.Н. Меркулов, Д.Г. Ахаладзе, А.П. Троицкая, И.Е. Волкова, Т.В. Шаманская, Н.В. Жуков, Н.В. Мякова, Д.Ю. Качанов
- Веретеноклеточная опухоль с транслокацией гена сигнального пути *MAPK* из спектра *NTRK*-перестроенной веретеноклеточной неоплазии** 152
А.В. Тараканова, А.С. Шарлай, А.В. Панферова, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов
- Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома *22q11.2DS*** 158
Е.Ю. Ефимова, А.А. Мухина, Н.В. Балинова, С.А. Матулевич, Д.Е. Першин, А.Л. Хорева, А.В. Марахонов, С.В. Воронин, Р.А. Зинченко, А.Ю. Щербина, С.И. Куцев

ШКОЛА ИММУНОЛОГА – МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

- Клинический случай синдрома аутовоспаления с *PLCγ2*-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией** 163
М.Е. Леонтьева, Д.В. Богданова, А.А. Моисеева, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, А.Ю. Меркушов, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Ю.А. Родина, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, И.В. Мерсиянова, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

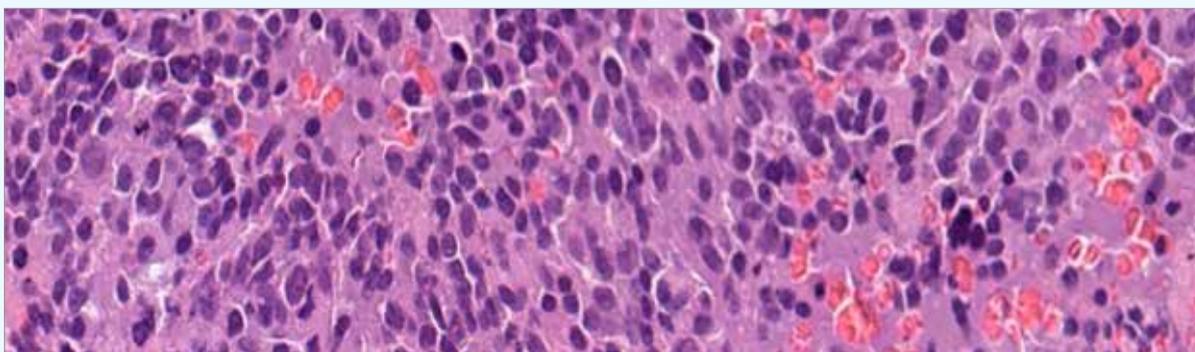
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- Эпидемиологические особенности в системах учета онкологических заболеваний в международной и отечественной практике** 169
А.С. Слинин, О.И. Быданов

Content

© 2022 «D. Rogachev NMRCPHOI», 2022, 21 (4)

Cover design:



Poorly differentiated neuroblastoma: small cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, surrounded by neuropil.

From the article by G.B. Sagoyan et al., p. 91

Recommended: Chief Editor's Choice

14

ORIGINAL ARTICLE

Comparative genetic profiling of neuroblastoma at the onset vs recurrence or progression of the tumor and determination of the prognostic role of genetic alterations

18

N.A. Andreeva, T.V. Shamanskaya, N.V. Gegelia, R.Kh. Abasov, N.Yu. Usman, D.Yu. Kachanov, A.E. Druy

Effectiveness of cisplatin monotherapy in standard-risk hepatoblastoma

31

R.A. Moiseenko, D.G. Akhaladze, A.V. Filin, E.F. Kim G.S. Rabaev, E.V. Feoktistova, N.N. Merkulov, A.V. Metelin, G.V. Tereshchenko, V.V. Shchukin, T.V. Shamanskaya, S.R. Varfolomeeva, D.Yu. Kachanov

MYCN-amplified stage 1 neuroblastoma: results of a retrospective multicenter study

45

M.B. Belogurova, T.V. Kotlyarova, D.Yu. Kachanov, L.G. Fechina, A.N. Zaychikov, E.S. Mitrofanova, A.S. Slinin, T.V. Shamanskaya

Immunotherapy of high-risk infant acute lymphoblastic leukemia using blinatumomab and infusion of donor lymphocytes

53

O.V. Paina, L.A. Tsvetkova, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokhar, A.S. Frolova, A.A. Osipova, K.A. Ekushov, E.D. Dobrovolskaya, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

A pharmaco-economic study of pegaspargase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Russia

60

N.A. Avxentyev, M.Yu. Frolov, A.S. Makarov, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy, Yu.V. Rummyantseva, D.S. Blinov, Yu.A. Shifrin, S.A. Demura, R.A. Zinchenko

Efficacy and safety of low doses of olanzapine for the prevention of nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. The interim results of a randomized trial

70

N.V. Zhukov, L.L. Rabaeva, D.V. Litvinov

Preoperative and early postoperative rehabilitation of children and adolescents with bone tumors at different stages lower of limb joint replacement

83

E.A. Koshko, M.Yu. Zhukov, N.N. Mitrakov, A.V. Korochkin, N.A. Bolshakov, O.A. Laysheva

CLINICAL OBSERVATION

- A clinical case of composite pheochromocytoma in a child and a literature review** 91
G.B. Sagoyan, A.M. Suleymanova, I.V. Sidorov, S.A. Sardalova, M.V. Rubanskaya, A.S. Temnyy, O.A. Ignatenko, A.A. Odzharova, D.M. Konovalov, O.L. Kosilo, A.P. Kazantsev, S.R. Varfolomeeva
- Cytoreductive surgery and hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity in a child with desmoplastic small round cell tumor. The first Russian experience** 99
D.G. Akhaladze, D.Yu. Kachanov, D.N. Pogorelov, G.S. Rabaev, A.A. Krivososov, N.G. Uskova, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, I.V. Tverdov, N.S. Grachev
- FOXO1-negative alveolar rhabdomyosarcoma: a case report of a rare tumor** 105
V.D. Belobokova, K.O. Kalchenko, T.M. Mikhalevskaya, D.V. Kochubinsky, M.V. Belevtsev, L.P. Kiselev
- A rare experience of treating calcifying nested stromal tumor of the liver in children** 111
D.G. Akhaladze, S.N. Tuponogov, A.V. Chvanova, G.S. Rabaev, V.N. Kotov, N.S. Grachev
- Chiasmatic gliomas with diencephalic syndrome in infants: challenges in the diagnosis and treatment** 118
L.I. Papusha, A.A. Merishavyan, M.A. Zaytseva, V.A. Degtyarev, Yu.A. Alymova, A.E. Druy, A.I. Karachunskiy
- Long-term musculoskeletal side effects in patients with neuroblastoma who have completed specific therapy (case reports and literature review)** 124
D.T. Utaieva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.V. Popa, A.V. Nechesnyuk, T.V. Shamanskaya
- A familial case of DICER1 syndrome in a patient with pleuropulmonary blastoma** 134
M.V. Teleshova, L.A. Yasko, E.V. Maslenkova, N.N. Merkulov, D.M. Konovalov, M.A. Kurnikova, I.V. Doronina, T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov
- Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor** 142
P.V. Kralichkin, M.V. Teleshova, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov, A.E. Druy, N.N. Merkulov, D.G. Akhaladze, A.P. Troitskaya, I.E. Volkova, T.V. Shamanskaya, N.V. Zhukov, N.V. Myakova, D.Yu. Kachanov
- Spindle cell neoplasm harboring MAPK signaling pathway gene translocation from the spectrum of NTRK-rearranged spindle cell tumor** 152
A.V. Tarakanova, A.S. Sharlay, A.V. Panferova, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov
- Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome** 158
E.Yu. Efimova, A.A. Mukhina, N.V. Balinova, S.A. Matulevich, D.E. Pershin, A.L. Khoreva, A.V. Marakhonov, S.V. Voronin, R.A. Zinchenko, A.Yu. Shcherbina, S.I. Kutsev

SCHOOL OF IMMUNOLOGY – EXPERT OPINION

- A case report of autoinflammation and PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation** 163
M.E. Leontyeva, D.V. Bogdanova, A.A. Moiseeva, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, A.Yu. Merkulov, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, Yu.A. Rodina, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, I.V. Mersyanova, E.V. Raikina, A.L. Kozlova

LITERATURE REVIEW

- Epidemiological aspects in cancer registration systems in Russia and around the world** 169
A.S. Slinin, O.I. Bydanov



Дорогие друзья!

Поздравляю всех вас с наступающим Новым годом и Рождеством Христовым!

Пусть 2023 год станет годом благополучия, стабильности, новых надежд и исполнения самых смелых желаний.

Несмотря на все сложности, мы продолжаем работать на благо наших детей: на страницах журнала представлены результаты научных исследований по диагностике и лечению тяжелых гематологических, онкологических и иммунологических заболеваний.

Мы очень надеемся, что публикации, представленные в нашем журнале, помогут вам в работе.

Желаю вам успехов в профессиональных достижениях, мира и согласия вашим семьям, добра и крепкого здоровья.

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

Советуем прочесть – выбор главного редактора

Анализируя работы, представленные в 2022 году, хочется отметить наиболее интересные статьи с точки зрения главного редактора, вышедшие на страницах журнала.

Одним из наиболее современных и перспективных направлений в детской онкологии является изучение молекулярно-биологических характеристик опухолей, что позволяет не только установить точный диагноз, но и подобрать наиболее оптимальную терапию. Так, в текущем году было опубликовано несколько интересных статей по диагностике и лечению опухолей центральной нервной системы у детей. В статьях Л.И. Папуши и соавт. [1, 2] продемонстрированы результаты расширенного молекулярно-генетического анализа пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, на основании которых был разработан алгоритм молекулярно-генетической диагностики этих опухолей [1]. В 4-м номере журнала представлены особенности клинического течения инфантильных глиом хиазмально-селлярной области с дизэнцефальной кахексией в дебюте заболевания, а также проведена оценка эффективности таргетной терапии, показано, что назначение MEK-ингибитора (траметиниб) приводит к выраженному сокращению размеров опухоли, улучшению клинического состояния пациентов [2].

Много статей в этом году было посвящено проблемам изучения нейробластомы. Так, Н.А. Андреева и соавт. [3] провели анализ изменений генетического профиля нейробластомы во временном интервале от первичной верификации диагноза до рецидива или прогрессии заболевания и анализ прогностической значимости данных изменений. Авторы заключили, что существующая в настоящее время практика оценки генетических маркеров, таких как амплификация *MYCN* и делеция 1p, является важной для определения прогноза у пациентов с нейробластомой. Результаты терапии пациентов с 1-й стадией нейробластомы и наличием амплификации гена *MYCN* в Российской Федерации в рамках ретроспективного мультицентрового исследования проанализированы М.Б. Белогуровой и соавт. [4]. Кроме того, авторами представлен обзор литературы по данной тематике. В заключении коллеги отметили, что выбор тактики терапии пациентов с 1-й стадией нейробластомы и амплификацией гена *MYCN* до сегодняшнего дня остается спорным. В первую очередь это связано с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов. Анализ публикаций демонстрирует гетерогенность

этой небольшой популяции больных. Д.Т. Уталиева и соавт. [5] в своей работе описали клинические случаи костно-мышечной токсичности у пациентов с нейробластомой. Благодаря улучшению показателей выживаемости у больных с данной патологией увеличивается популяция выживших, а вместе с ней неизбежно повышается частота встречаемости отдаленных побочных эффектов со стороны костно-мышечной системы, что предполагает разработку профилактических мер и своевременную диагностику для предупреждения степени их выраженности. В связи с этим профилактика ортопедических проблем у пациентов с нейробластомой должна проводиться на ранних этапах лечения и продолжаться весь период наблюдения. Данные представленной работы демонстрируют важность разработки стандартов обследования, тактики наблюдения и реабилитационных мероприятий.

Советуем ознакомиться с работой М.А. Илюшиной и соавт. [6], посвященной применению 5-азациитидина, бортезомиба и вальпроевой кислоты для профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Авторы отметили, что успешное применение данного подхода к профилактике рецидива позволило снизить риск клинически значимой острой и хронической реакции «трансплантат против хозяина» до 15–20%, а трансплантационную смертность до 5–10%. Оценивая в целом опыт проведения профилактической терапии на основе децитабина и азациитидина после трансплантации с деплецией $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов, авторы полагают, что данный подход следует рассматривать как сугубо экспериментальный и допустимый к использованию в рамках проспективных клинических исследований в четко очерченных когортах пациентов.

Важное место на страницах журнала занимают проблемы незлокачественной гематологии. Оценка эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с ингибиторной формой гемофилии А представлена П.А. Жарковым и соавт. [7] по результатам анализа клинического применения препарата в реальной клинической практике 11 центров на территории Российской Федерации. Авторы пришли к выводу, что использование данного препарата приводит к выраженному и безопасному снижению числа всех эпизодов кровотечений более чем на 98% при абсолютном отсутствии спонтанных кровотечений. Н.Н. Андреева и соавт. [8] представили

клинический случай терапии препаратом эмицизумаб ребенка в возрасте до 1 года с тяжелой формой гемофилии А без ингибитора. Авторы сделали вывод, что лечение эмицизумабом – это еще один шаг на пути к полному контролю над геморрагическим синдромом при тяжелой гемофилии А, особенно у детей.

Первый опыт выполнения лапароскопической аппендэктомии у ребенка 8 лет с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом, представили И.Н. Лаврентьева и соавт. [9]. Авторы показали, что при проведении аппендэктомии требуется дополнительное введение препаратов фактора VIII или рекомбинантного активированного фактора VII (в зависимости от наличия/отсутствия ингибиторов фактора VIII) в первые 2–3 сут после операции. В дальнейшем же необходимо оценить состоятельность гемостаза и принимать решение о продолжительности терапии индивидуально.

Интересной работой, посвященной спектру аномальных нестабильных гемоглобинов, послуживших причиной гемолитической анемии у детей в Российской Федерации, является статья М.Е. Лохматовой и соавт. [10], показавшая важность специфической диагностики в условиях экспертных клиник, что позволяет значительно улучшить диагностику этих редких наследственных анемий.

В каждом номере нашего журнала освещаются вопросы иммунологии, публикуются мнения экспертов в данной области. Наиболее интересными в этой рубрике стали работы, посвященные криопирин-ассоциированному периодическому синдрому и синдрому Маршалла. А.Л. Козлова и соавт. [11] провели анализ клинических, лабораторных и молекулярно-генетических данных 20 пациентов (9 мальчиков и 11 девочек) с криопирин-ассоциированным периодическим синдромом, а также оценили эффективность и безопасность терапии ингибитором рецептора интерлейкина-1 – анакинрой. Тот же коллектив авторов представил результаты исследования пациентов с синдромом PFAPA/синдромом Маршалла, включившего 101 ребенка [12], отразившие как клинические проявления данного синдрома, так и возможность его терапии (жаропонижающие препараты, кратковременная терапия глюкокортикостероидами и тонзиллэктомия). В большинстве случаев к 7 годам наступает полное разрешение клинических проявлений синдрома PFAPA независимо от варианта проводимой терапии.

В продолжение разговора о редких первичных иммунодефицитах хочется отметить статью М.Е. Леонтьевой и соавт. [13], посвященной редкому варианту первичного иммунодефицита из группы моногенных аутовоспалительных заболеваний с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и

иммунной дисрегуляцией (APLAID). Авторы на страницах журнала делятся собственным опытом ведения пациента 7 лет, приводят ключевые аспекты патогенеза и клинической картины на основании анализа известных случаев данного заболевания. Крайняя редкость встречаемости APLAID сопровождается отсутствием рекомендованных терапевтических методов лечения. Поэтому описанный авторами опыт лечения с использованием ингибитора фактора некроза опухоли- α с последующей оценкой эффективности проводимого лечения и нежелательных явлений представляется весьма интересным.

В текущем году мы предложили читателям новую рубрику «Школа по трансплантации и клеточной терапии». Публикуемые работы помогут врачам в регионах лучше разбираться в вопросах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и вести пациентов в посттрансплантационном периоде непосредственно на местах [14, 15].

Важное место в лечении детей, страдающих онкологическими и гематологическими заболеваниями, занимает реабилитация. К сожалению, в отечественной медицинской литературе этому вопросу уделяется мало внимания. Мы предлагаем ознакомиться со статьей М.Ю. Жукова и соавт. [16], опубликованной во 2-м номере журнала, посвященной вопросам профилактики дефицита двигательной активности у детей с тяжелыми онкогематологическими заболеваниями, получавших терапию с использованием трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Тестирование вегетативного обеспечения деятельности подтвердило склонность пациентов с острыми лейкозами на этапе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток к развитию дезадаптационных состояний вплоть до ортостатической гипотензии. Разработанный авторами метод поэтапной онтогенетически обусловленной этапной вертикализации показал себя эффективным инструментом профилактики недостаточности вегетативного обеспечения двигательной деятельности.

Кроме того, коррекция двигательного режима важна для пациентов детского возраста с опухолями костей, которым планируется выполнение эндопротезирования. Массивность хирургического вмешательства в данном случае требует не только раннего начала реабилитационных мероприятий для коррекции двигательного дефицита, но и обязательной предоперационной реабилитационной подготовки, этому вопросу посвящена работа Е.А. Кошко и соавт. [17]. В статье представлен сравнительный анализ эффективности предоперационной подготовки перед эндопротезированием суставов нижних конечностей и ранней вертикализации пациентов после него. Авторами продемонстрировано благоприятное влияние предоперационной подготовки на

компенсацию двигательного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с эндопротезированием суставов нижних конечностей.

Заслуживает внимания работа Т.В. Кудиновой и соавт. [18], в которой проведен сравнительный анализ показателей импульсной осциллометрии и спирометрии до трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и в разные сроки после нее. Авторы отметили достаточно частую встречаемость нарушения вентиляционной функции легких у данной группы пациентов, которая достоверно увеличивалась к 3-му месяцу динамического контроля. При этом увеличение показателя реактанса при частоте 5 Гц является одним из наиболее ранних признаков нарушения функции внешнего дыхания, что может быть использовано для своевременной диагностики легочных осложнений после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Помимо научно-клинических работ в журнале опубликована интересная статья И.А. Чабина с соавт. [19], посвященная изучению основных механизмов, посредством которых эритроциты могут влиять на процессы гемостаза и тромбоза в норме и патологии. Представленные авторами данные больше не позволяют считать эритроциты неважными или пассивными участниками гемостаза. Напротив, в этой области специалистов могут ждать новые интересные открытия, возможно, новые предикторы тромбообразования и перспективные мишени для лекарственной терапии.

Как и в предыдущие 2 года, на сегодняшний день остаются актуальными проблемы вакцинации от SARS-CoV-2 и лечения коронавирусной инфекции. В статье Г.Г. Солоповой и соавт. [20] представлены результаты исследования динамики формирования и продолжительности гуморального и Т-клеточного иммунных ответов к SARS-CoV-2 у людей старше 18 лет после вакцинации препаратом Спутник V в период интенсивного распространения новой коронавирусной инфекции, что не позволяет прогнозировать длительность сохранения иммунного ответа и степень его протективности. Авторы показали, что через 6 мес после завершения вакцинации Спутником V наблюдается снижение как гуморального, так и Т-клеточного иммунного ответа, что должно учиты-

ваться в плане противоэпидемических мероприятий и решения вопроса о сроках ревакцинации.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток на сегодняшний день является эффективной технологией, успешно применяемой для лечения пациентов с различными онкологическими, гематологическими и иммунологическими заболеваниями, как приобретенными, так и врожденными. Тяжелый инфекционный морбидный фон может ставить под сомнение вероятность излечения пациента, но именно этот аргумент и является важным для разработки и изучения альтернативных технологий контроля инфекции у потенциально курабельных больных. Опыт лечения COVID-19 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток с использованием патоген-специфических Т-лимфоцитов к SARS-CoV-2 представлен М.Е. Леонтьевой и соавт. [21].

Кроме того, на страницах нашего журнала впервые был освещен вопрос бенчмаркинга в системе здравоохранения. В своем обзоре А.С. Слинин и Ф.Н. Костин [22] представили обобщенный анализ информации о бенчмаркинге в системе здравоохранения как Российской Федерации, так и зарубежных стран. Авторы отметили, что система бенчмаркинга крайне важна для повышения эффективности работы и конкурентоспособности медицинских организаций, а также для улучшения качества оказания медицинской помощи. Но стоит понимать, что организация и развитие электронного бенчмаркинга возможны только при поддержке на всех уровнях медицинской организации.

В уходящем году на страницах журнала были представлены работы наших зарубежных коллег, наиболее интересными из них были статьи, посвященные изучению иммунного ответа на хроническое воспаление при серповидноклеточной болезни. Так, в работе М.А. El-Hawry и соавт. [23] продемонстрировано, что неоптерин, продуцируемый макрофагами и моноцитами в ответ на стимуляцию интерферон- γ , может напрямую зависеть от хронической активации иммунной системы у пациентов с серповидноклеточной болезнью, а сывороточная концентрация кинуренина может рассматриваться как новый прогностический маркер для этих пациентов.

Литература

1. Папуша Л.И., Зайцева М.А., Панферова А.В., Валиахметова Э.Ф., Воронин К.А., Сальникова Е.А. и др. Анализ молекулярно-генетических aberrаций у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 12–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-12-18
2. Папуша Л.И., Меришавян А.А., Дегтярев В.А., Алымова Ю.А., Друй А.Е., Карачунский А.И. Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с диэнцефальным синдромом: трудно-
- сти диагностики и терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 118–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-118-123
3. Андреева Н.А., Шаманская Т.В., Гегелия Н.В., Абасов Р.Х., Усман Н.Ю., Качанов Д.Ю., Друй А.Е. Сравнитель-

- ный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 18–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30
4. Белогурова М.Б., Котлярова Т.В., Качанов Д.Ю., Фечина Л.Г., Зайчиков А.Н. и др. Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена MYCN: результаты ретроспективного мультицентрового исследования. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 45–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52
 5. Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю., Ильина Е.Ю., Попа А.В., Нечеснюк А.В., Шаманская Т.В. Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 124–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133
 6. Илюшина М.А., Шелихова Л.Н., Шашелева Д.А., Хисматуллина Р.Д., Благов С.Л., Масчан А.А., Масчан М.А. Опыт применения терапии 5-азацитидином, бортезомибом и вальпроевой кислотой в целях профилактики рецидива лейкемии у детей после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток на платформе деплеции $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 32–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-32-41
 7. Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г. и др. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 66–71. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71
 8. Андреева Н.Н., Королева Д.Н., Богатырева Е.Н., Сергеева А.А., Пенкина Н.И. Случай лечения эмицизумабом тяжелой формы гемофилии А без ингибитора. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 128–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-128-130
 9. Лаврентьева И.Н., Вдовин В.В., Петров В.Ю., Мордвин П.А., Шевченко Т.В., Копылов И.Ю. и др. Опыт проведения лапароскопической аппендэктомии у ребенка с ингибиторной формой гемофилии А, получающего профилактическую терапию эмицизумабом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 115–18. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-115-118
 10. Лохматова М.Е., Соколова Н.Е., Крайильникова М.В., Литвин Е.А., Карамян Н.А., Манн С.Г. и др. Аномальные нестабильные гемоглобины, идентифицированные в России за последние 10 лет. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 13–21. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-13-21
 11. Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Блудова В.О., Райкина Е.В., Варламова Т.В. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 88–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92
 12. Козлова А.Л., Леонтьева М.Е., Велиева П.Т., Калинина М.П., Георгиева Е.А., Швец О.А. и др. Аутовоспалительное заболевание – синдром PFAPA: опыт одного Центра. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 56–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-56-64
 13. Леонтьева М.Е., Богданова Д.В., Моисеева А.А., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Меркушов А.Ю. и др. Клинический случай синдрома аутовоспаления с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 163–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168
 14. Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Масчан М.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: показания, виды трансплантаций, выбор донора. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 132–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-132-135
 15. Балашов Д.Н., Шелихова Л.Н., Масчан М.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток: подготовительная терапия, характеристики трансплантата, критерии приживления и сопроводительная терапия. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 119–25. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-119-125
 16. Жуков М.Ю., Митраков Н.Н., Лайшева О.А. Онтогенетически обусловленная вертикализация детей и подростков с лейкозами в отделении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток как метод профилактики развития ортостатической гипотензии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 105–11. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-105-111
 17. Кошко Е.А., Жуков М.Ю., Митраков Н.Н., Корочкин А.В., Большаков Н.А., Лайшева О.А. Предоперационная подготовка и раннее начало физической реабилитации пациентов детского возраста и подростков с опухолями костей на разных этапах эндопротезирования суставов нижних конечностей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 83–90. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-83-90
 18. Кудинова Т.В., Скворцова Ю.В., Бостанов Д.Е. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функции легких у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 42–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-42-47
 19. Чабин И.А., Подоплелова Н.А., Пантелеев М.А. Влияние эритроцитов на свертывание крови. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (3): 136–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-136-141
 20. Солопова Г.Г., Осипова Е.Ю., Ефименко М.В., Николаев Р.В., Бегунова С.В., Твердышева Е.А. Исследование гуморального и Т-клеточного иммунных ответов в динамике после вакцинации от SARS-CoV-2. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 54–60. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-54-60
 21. Леонтьева М.Е., Султанова Э.Р., Радыгина С.А., Скворцова Ю.В., Музалевский Я.О., Курникова Е.Е. и др. Использование адоптивной клеточной терапии для лечения SARS-CoV-2 у пациента после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (2): 112–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-112-117
 22. Слинин А.С., Костин Ф.Н. Бенчмаркинг в системе здравоохранения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (1): 174–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-174-177
 23. El-Hawry M.A., Bedair H.M., Madkour A.M.Y.M., Moussa S.M.T., Mahmoud A.A. Assessment of serum neopterin and kynurenine levels in Egyptian children with sickle cell disease: a single center study. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (3): 22–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-22-27

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.11.2022
Принята к печати 23.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30

Сравнительный анализ генетического профиля нейробластомы в дебюте, рецидиве или прогрессии заболевания и определение прогностической роли генетических изменений

Н.А. Андреева¹, Т.В. Шаманская¹, Н.В. Гегелия¹, Р.Х. Абасов¹, Н.Ю. Усман¹, Д.Ю. Качанов¹, А.Е. Друй^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Контактная информация:
Андреева Наталья Александровна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии, научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nataliya.andreeva@fcho-moscow.ru

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная эмбриональная опухоль у детей, способная к самостоятельной регрессии или, напротив, крайне агрессивному течению. Наличие клинической гетерогенности способствует неугаемому интересу к изучению молекулярно-генетических особенностей НБ, способных объяснить разное поведение опухоли и потенциальное использование этих данных для индивидуализации противоопухолевого лечения. К настоящему времени по данным многочисленных исследований определена неблагоприятная прогностическая роль активации путей р53 и RAS–MAPK, а также феномена поддержания длины теломер. Показано, что параллельно с повышением мутационной нагрузки в рецидиве заболевания происходит редукция субклональной гетерогенности, что характеризует различный генетический профиль в дебюте заболевания и при развитии неблагоприятного события. Таким образом, целью данной работы явился анализ изменений генетического профиля НБ во временном интервале от первичной верификации диагноза до рецидива или прогрессии заболевания и анализ прогностической значимости данных изменений. В ретроспективно-проспективное исследование были включены 46 пациентов с морфологически верифицированной периферической нейрогенной опухолью, получавших лечение или отдельные его этапы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с июля 2013 г. по декабрь 2021 г. согласно модифицированному протоколу NB-2004. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Группа наблюдения была представлена 25 пациентами, промежуточного риска – 1, высокого риска – 20. Основным критерием включения в исследование было наличие ткани опухоли, пригодной для исследования, полученной как в дебюте заболевания, так и в рецидиве/прогрессии. В исследовании использованы методы мультиплексной лигазной реакции (MLPA) для оценки сегментарных и количественных хромосомных aberrаций, секвенирования нового поколения (NGS) для анализа нуклеотидных вариантов, полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией для оценки уровня экспрессии гена *TERT*. Статистический анализ проводился по состоянию на 01.04.2022. В исследованной когорте подтвержден прогностический вклад амплификации *MYCN* ($p < 0,001$) при выявлении в дебюте заболевания или при развитии прогрессии, а также делеции $1p$ ($p = 0,01$) при выявлении в первичной опухоли. Показано влияние уровня экспрессии *TERT*, измеренной в первичной опухоли, на клиническое течение заболевания у пациентов групп промежуточного риска и наблюдения: группа с локальным рецидивом/прогрессией ($n = 3$; -5 (от $-10,5$ до $-3,5$)), системным рецидивом ($n = 3$; -2 (от $-2,5$ до -1)) и отсутствием второго неблагоприятного события ($n = 20$; -7 (от -9 до $-5,5$)), $p = 0,037$. При сравнении мутационного профиля опухоли в дебюте заболевания и при развитии рецидива было отмечено, что он крайне нестабилен и подвержен значительным вариациям: у 38,5% (10/26) пациентов в парных образцах не было выявлено клинически значимых генетических вариантов в анализируемом геномном регионе интереса, в 19,2% (5/26) случаев в ткани первичной опухоли и в рецидиве обнаруживались идентичные онкогенные варианты с изменением фракции альтернативного аллеля (2/5), утратой одного из выявленных вариантов в первичной опухоли (1/5), приобретением дополнительных мутаций в рецидиве (2/5), у 19,2% (5/26) пациентов в ткани рецидивной опухоли не определялись выявленные в первичной опухоли онкогенные генетические варианты, у 7,7% (2/26) больных были обнаружены утрата онкогенного генетического варианта, выявленного в дебюте заболевания, и появление новых клинически значимых вариантов, в 15,4% (4/26) случаев отмечено появление новых мутаций в ткани опухоли. Варианты, приводящие к активации сигнального пути RAS–MAPK и блокированию пути р53 в первичной опухоли выявлены у 31% (9/29) пациентов и 20,7% (6/29) больных соответственно, в рецидиве/прогрессии – 29% (9/31) и 6,5% (2/31) соответственно. Стратификация на группы риска, учитывающая только цитогенетические aberrации, не может объяснить все случаи агрессивного течения опухоли. Дополнительные подходы молекулярно-генетического исследования с использованием методов MLPA, NGS, оценки экспрессии *TERT* дают более широкое представление о биологии опухоли и степени ее агрессивности. Прогностически значимые факторы, как правило, обнаруживаются в первичной опухоли, однако НБ – это новообразование, характеризующееся крайне

высокой внутриопухолевой гетерогенностью. Факт приобретения или потери прогностически значимых молекулярно-генетических факторов позволяет опираться на них при определении долгосрочного прогноза и выбора мишеней для таргетной терапии.

Ключевые слова: нейробластома, дети, секвенирование нового поколения, мультиплексная лигандная цепная реакция, TERT, парные образцы, рецидив, прогрессия

Андреева Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 18–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30

Comparative genetic profiling of neuroblastoma at the onset vs recurrence or progression of the tumor and determination of the prognostic role of genetic alterations

N.A. Andreeva¹, T.V. Shamanskaya¹, N.V. Gegelia¹, R.Kh. Abasov¹, N.Yu. Usman¹, D.Yu. Kachanov¹, A.E. Druy^{1,2}

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

²Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

Neuroblastoma (NB) is the most prevalent extracranial solid embryonal tumor in children, capable of both spontaneous regression and extremely aggressive course. The clinical heterogeneity of NB feeds the continual interest in its molecular genetic profiles as a potential key to the variable tumor behaviors and treatment personalization. To date, a number of studies indicate unfavorable prognostic roles of p53 and RAS–MAPK pathway activation, as well as that of telomere maintenance mechanisms. The increase in mutational load observed in recurrent NB has been shown to reduce the degree of subclonal heterogeneity, leading to pronounced distinction between genetic profiles of the tumor as recorded at primary and recurrent manifestations. This study aimed to analyze the alterations in genetic profiles of NB over time from the initial verification of the diagnosis till a disease-related adverse event (relapse or progression), as well as the potential prognostic significance of such alterations. The retrospective-prospective study enrolled 46 patients with morphologically verified peripheral neurogenic tumors, receiving treatment entirely or partially at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology from July 2013 till December 2021 in accordance with the modified NB-2004 protocol. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The cohort included an observation group of 25 patients, 1 intermediate-risk case and 20 high-risk cases. The main inclusion criterion concerned the availability of tumor tissue suitable for molecular examination, obtained both at the onset of the disease and at relapse/progression. We used the multiplex ligation-dependent probe amplification assay (MLPA) for the assessment of segmental and copy number chromosome aberrations, next-generation sequencing (NGS) to identify nucleotide variants, and reverse transcription polymerase chain reaction to assess the TERT gene expression levels. The statistical analysis used data available by April 01, 2022. In the studied cohort, the analysis confirmed prognostic contribution of MYCN amplifications ($p < 0.001$) detected at the onset of the disease or at its progression, as well as of 1p deletions ($p = 0.01$) detected in primary tumors. The expression of TERT in primary NBs was shown to correlate with the clinical course of the disease in the intermediate-risk and observation group, including local recurrence/progression ($n = 3$; -5 ($-10.5...-3.5$)), systemic relapses ($n = 3$; -2 ($-2.5...-1$)) and the lack of second adverse event ($n = 20$; -7 ($-9...-5.5$)), $p = 0.037$. Pairwise comparison of mutational profiles at the onset of the disease and at relapse revealed extreme degree of instability and significant variations: 38.5% (10/26) of the patients had no clinically significant genetic variants in the analyzed genomic region of interest in paired samples, 19.2% (5/26) of the patients had identical oncogenic variants in primary and relapsed tumor tissues, albeit with altered variant allele fraction (2/5), loss of one of the variants identified in the primary tumor (1/5), or acquisition of additional mutations upon recurrence (2/5), in 19.2% (5/26) of the patients, oncogenic genetic variants detected in primary NB were subsequently lost, in 7.7% (2/26) of patients, a loss of an oncogenic genetic variant identified at the onset of the disease was accompanied by the emergence of new clinically significant variants, and 15.4% (4/26) of the patients presented with new mutations in relapsed tumor tissue. Genetic variants leading to RAS–MAPK pathway activation and p53 pathway inhibition in primary tumors were identified in 31% (9/29) and 20.7% (6/29) of primary tumors and 29% (9/31) and 6.5% (2/31) of relapsed tumors, respectively. Risk group stratification based solely on cytogenetic aberrations fails to account for all cases of aggressive course of NB. Advanced molecular genetic approaches including MLPA and NGS, as well as the TERT mRNA quantitation, provide expanded characterization of the tumor biology and aggressiveness. Although prognostic markers are typically found in primary tumors, for NB, the use of such markers can be hampered by extremely high intratumoral heterogeneity. The data on acquisition or loss of prognostically significant molecular genetic markers in the course of the disease is useful for long-term prognosis and selection of targets for specific therapies.

Key words: neuroblastoma, children, next-generation sequencing, multiplex ligation-dependent probe amplification assay, TERT, paired samples, relapse, progression

Andreeva N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 18–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-18-30

Нейробластома (НБ) – самая частая экстракраниальная солидная эмбриональная опухоль у детей [1], обладающая выраженной клинической и биологической гетерогенностью [2]. Клиническая гетерогенность НБ заключается в разнообразии манифестации новообразования: от опухолей, способных к самостоятельной регрессии до крайне агрессивных форм заболевания, характеризующихся развитием рецидивов и прогрессии в значительной доле случаев [3]. Как правило, лечение рецидива/прогрессии НБ осложняется развитием химиорезистентности опухоли, что ограничивает возможности лекарственной терапии [4]. Разнообразие клинического течения и идентификация неблагоприятных

форм заболевания способствуют неугасаемому интересу к изучению молекулярно-генетических особенностей НБ, способных объяснить дивергентное поведение опухоли, а также внедрению этих данных для индивидуализации противоопухолевого лечения.

НБ, как и другие типичные детские новообразования, характеризуется низким количеством соматических мутаций в геноме опухолевой клетки [5]. Закономерно мутационная нагрузка увеличивается в рецидиве заболевания, что является проявлением нарастающей генетической нестабильности клеток НБ и сопровождается появлением новых генетических вариантов [6]. Однако показано, что параллельно с повышением мутационной нагрузки происходит

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.11.2022

Accepted 23.11.2022

Correspondence:

Natalia A. Andreeva, a pediatric oncologist of the Department of Clinical Oncology, a researcher of the Laboratory of Molecular Oncology at the 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: nataliya.andreeva@fccho-moscow.ru

редукция субклональной гетерогенности [6]. Увеличение мутационной нагрузки и приобретение химио-резистентности опухоли характеризуют различный генетический профиль в дебюте заболевания и при развитии рецидива или прогрессии. Учитывая тот факт, что биопсия НБ при развитии рецидива не является стандартной практикой, количество исследовательских работ, посвященных сравнению мутационного профиля первичной и рецидивной НБ, ограничено.

В 2010 г. было изучено влияние aberrаций ключевого опухолевого супрессора *TP53* при НБ. В исследование был включен 41 пациент, у 38 из них были доступны парные опухоли, полученные на различных стадиях терапии. В 49% (20/41) случаев были выявлены значимые варианты в генах, кодирующих компоненты пути p53, а в 15% (6/41) – миссенс-мутации *TP53*, что указывает на обогащение неблагоприятных опухолей мутациями в компонентах пути p53 и доказывает их прогностическую роль [7].

В 2015 г. T.E. Eleveld и соавт. опубликовали результаты анализа 23 парных образцов НБ различных групп риска. В 18 из 23 образцов авторы обнаружили активацию пути RAS–MAPK, что характеризовало данное событие как один из неблагоприятных факторов развития рецидива. Семь из 18 событий в пути RAS–MAPK были выявлены только в рецидиве заболевания, что подчеркивает прогностическую, и в то же время возможную патогенетическую значимость активации данного пути в развитии НБ [8].

Одновременно с неблагоприятным прогностическим значением мутаций в компонентах путей RAS–MAPK и p53 S. Askerman и соавт. обсуждали роль влияния феномена поддержания длины теломер на прогноз при НБ и определили крайне неблагоприятную роль сочетания данных генетических событий. Полученные результаты позволяют выделять пациентов с НБ группы ультравысокого риска и использовать у них наиболее интенсивную или экспериментальную терапию в первой линии [9].

В целом рецидив/прогрессия НБ характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом, учитывая ограниченные возможности химиотерапии второй и последующих линий. Развитие неблагоприятных событий у пациентов группы высокого риска приводит к наихудшим показателям выживаемости, чем в группах больных промежуточного риска и наблюдения [10]. Изучение изменений генетического профиля НБ при развитии рецидива/прогрессии заболевания может быть полезно для прогнозирования исхода после наступления неблагоприятного события (анализ вторичной бессобытийной выживаемости (БСВ)), а также поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии рецидивной опухоли в условиях ограниченной эффективности стандартной химиотерапии второй и последующих линий.

Цель данной работы – провести анализ изменений генетического профиля НБ во временном интервале от первичной верификации диагноза до рецидива или прогрессии заболевания и анализ прогностической значимости данных изменений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективно-проспективное исследование за период с июля 2013 г. по декабрь 2021 г. были включены 46 пациентов с морфологически верифицированной периферической нейрогенной опухолью, получавших лечение или отдельные его этапы в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева согласно модифицированному протоколу NB-2004. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Основным критерием включения в исследование было наличие ткани опухоли, пригодной для исследования, полученной как в дебюте заболевания, так и в рецидиве/прогрессии.

Всем пациентам гистологически был верифицирован диагноз злокачественной нейрогенной опухоли: 45 (97,8%) – НБ, 1 (2,2%) – ганглионейробластома. Соотношение мальчики:девочки составило 1,2:1, медиана возраста на момент постановки диагноза – 18 (разброс 0–113) месяцев. Среди проанализированных случаев преобладали пациенты с 4-й стадией заболевания по системе INSS – 19 (41,3%). Остальным больным установлены стадии 4S – 5 (10,9%), 3-я – 9 (19,6%), 2-я – 11 (23,9%), 1-я – 2 (4,3%). Большая часть пациентов были отнесены в группу наблюдения – 25 (54,3%). Группа промежуточного риска была представлена 1 (2,2%) больным, высокого – 20 (43,5%). Амплификация гена *MYCN* методом FISH была обнаружена у 15 (32,6%) пациентов, не выявлена у 31 (67,4%). Делеция или хромосомный дисбаланс локуса 1p36 методом FISH выявлены у 12 (26,1%) пациентов, не выявлены у 33 (71,7%). У 1 (2,2%) больного статус 1p не установлен.

У всех проанализированных пациентов наблюдалось развитие неблагоприятного события: рецидив в 11 (23,9%) и прогрессия в 35 (76,1%) случаях. Локальная прогрессия/рецидив заболевания наблюдалась у 27/46 (58,7%) пациентов, системная (мета-статическая или комбинированная) – у 18/46 (39,1%), у 1 больного характер первого события неизвестен.

Развитие второго неблагоприятного события наблюдалось у 23/46 (50%) пациентов, из них локальный характер прогрессии/рецидива заболевания отмечен у 3/46 (6,5%), системный – у 10/46 (21,7%), летальный исход ввиду основного заболевания зафиксирован в 10/46 (21,7%) случаях. У всех пациентов, у которых констатировано второе событие в виде локального рецидива/прогрессии, инициально

была диагностирована локализованная опухоль (рисунок 1).

На момент проведения анализа из 46 пациентов 30 (65%) живы, у 16 (35%) зафиксирован летальный исход. Во всех случаях причиной смерти являлось основное заболевание, при этом летальный исход рассматривался как второе событие у 10 пациентов и как исход второго события у 6.

Метод мультиплексной лигазной цепной реакции

Сегментарные и количественные хромосомные aberrации в ткани опухоли выявлялись с помощью технологии мультиплексной лигазной цепной реакции (MLPA) с использованием наборов SALSA P251, P252, P253, содержащих олигонуклеотидные зонды, специфичные к различным регионам 1–4, 7, 9, 11, 12, 14, 17-й хромосом. Для детекции результатов применялся капиллярный электрофорез с помощью генетического анализатора SeqStudio (Thermo Fischer Scientific, США). Обработка и анализ полученных результатов проводились с использованием программы Coffalyser (MRC-Holland, Нидерланды). Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями Европейской группы по исследованию НБ SIOPEN [11]. Данные MLPA дополнялись результатами исследования FISH при анализе статуса *MYCN* и короткого плеча 1-й хромосомы, учитывая специфичность и чувствительность методов.

Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией

Уровень экспрессии *TERT* оценивался при помощи количественной обратной транскриптазной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Для получения комплементарной ДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора MINT (Евроген, Россия) со случайным гексануклеотидным праймером. В качестве референсного использовали ген *ACTB*, нормализованный уровень экспрессии *TERT* рассчитывали по формуле:

$$Cq_{TERT} - Cq_{ACTB}$$

где Cq – это значение порогового цикла соответствующей ПЦР. Результат представлен в виде величины нормализованной экспрессии *TERT* и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов. Нуклеотидные последовательности праймеров и флуоресцентных зондов, использованных для проведения ПЦР с обратной транскрипцией, представлены в таблице 1.

Метод высокопроизводительного секвенирования

В целях обнаружения нуклеотидных замен, а также небольших инсерций и делеций был применен метод целевого высокопроизводительного секвенирования (NGS) с использованием кастомизированной панели QIASeq (Qiagen, Германия), включающей

56 генов (*ATM, ALK, APC, ATRX, BRAF, BCOR, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, CDKN2B, CIC, CREBBP, CTNNA1, DICER1, DROSHA, EGFR, FBXW7, FGFR1, H3F3A, HISTH3B, HRAS, IDH1, IDH2, KDR, KIT, KRAS, MAP2K1, MAP2K2, MYOD1, MET, MSH6, MSH2, MLH1, NF1, NOTCH1, NRAS, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, POLD, POLE, PTCH1, PTEN, PTPN11, RB1, ROS1, RET, SMARCA4, SMARCB1, SUFU, SMO, TSC1, TERT, TP53, TSC2, WT1*), генетические варианты в которых значимы в этиопатогенезе детских солидных опухолей. Секвенирование проводилось путем парно-концевого прочтения на приборе MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq sequencing kit v.2 300x (Illumina, США) со средней глубиной прочтения региона интереса более 500x. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы специализированные базы данных соматических (VarSome, COSMIC, OncoKB) и герминальных (VarSome, HGMD, OMIM) мутаций, а также литературные данные.

Статистический анализ

Для оценки различий между независимыми выборками по количественным и качественным признакам использовались критерии Крускала–Уоллиса и χ^2 с поправкой Йетса соответственно. Оценка выживаемости пациентов осуществлялась с помощью метода Каплана–Мейера, достоверность различий в уровнях выживаемости между группами анализировалась с использованием критерия log-rank. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.04.2022. Медиана наблюдения за пациентами составила 46 (разброс 1–105) месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

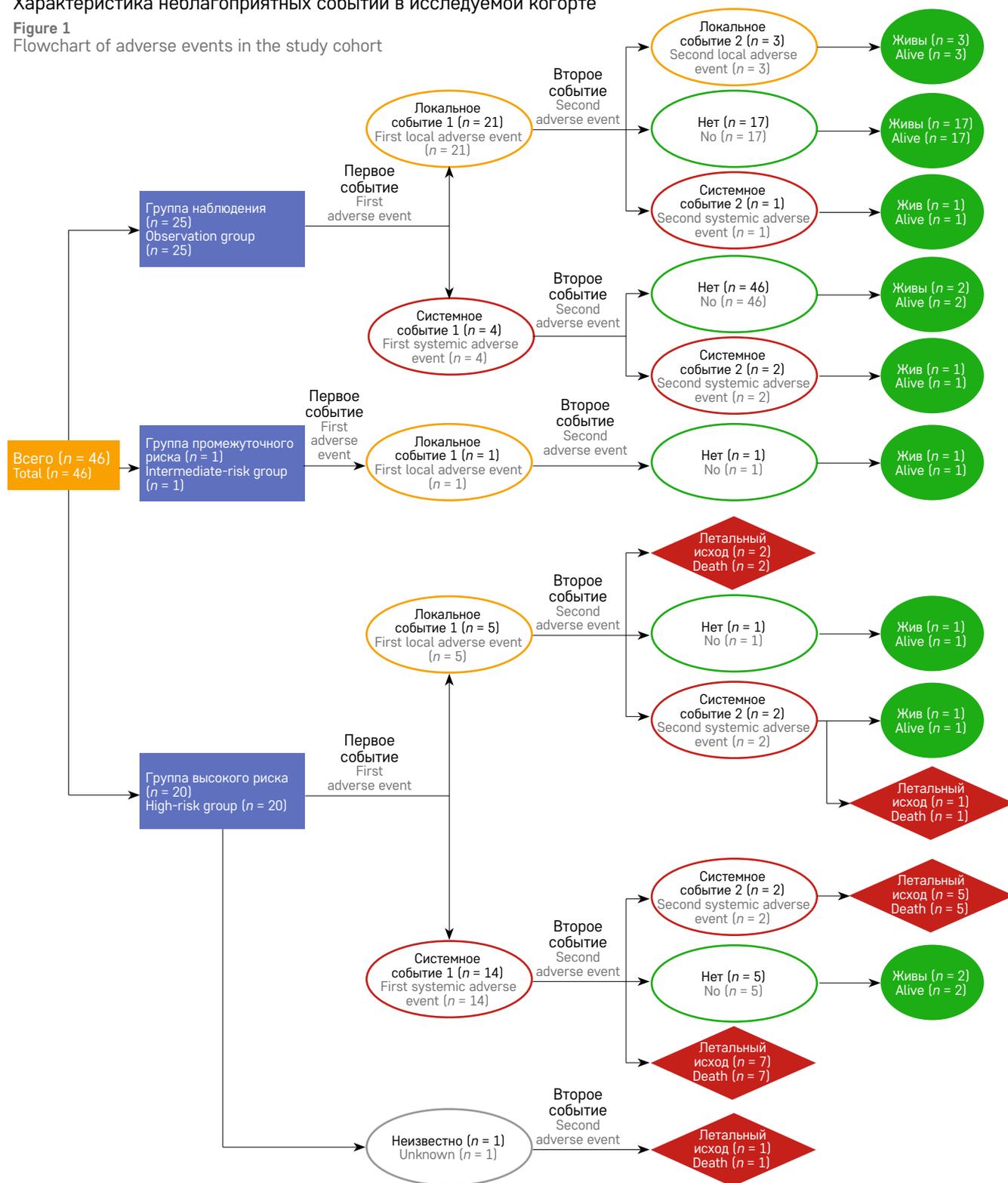
В исследуемой группе пациентов общая выживаемость (ОВ) значительно зависела от группы риска (рисунок 2), определенной в соответствии с критериями протокола NB-2004, являясь наименьшей у больных, отнесенных к группе высокого риска (3-летняя ОВ 30% (15,4–58,6%), где и наблюдались все случаи летального исхода. Во всех остальных случаях ОВ была 100%. Так как у всех пациентов в данной когорте наблюдалось развитие хотя бы одного неблагоприятного события, рассчитывалась вторичная БСВ, которая определялась как время от первого события до развития второго события (прогрессия/рецидив/смерть) или до даты последнего наблюдения. Вторичная БСВ также статистически значимо отличалась в зависимости от группы риска ($p < 0,001$), являясь наиболее неблагоприятной у пациентов группы высокого риска (3-летняя вторичная БСВ 17,5% (95% доверительный интервал (ДИ) 6,4–47,5)). Группа промежуточного риска представлена одним пациентом, выжившим после

Рисунок 1

Характеристика неблагоприятных событий в исследуемой когорте

Figure 1

Flowchart of adverse events in the study cohort



события. Для группы наблюдения 3-летняя вторичная БСВ составила 79,5% (95% ДИ 64,9–97,3).

Сравнение статуса сегментарных хромосомных aberrаций

При проведении анализа сегментарных нарушений в ткани первичной опухоли (n = 44) и ткани,

полученной при рецидиве или прогрессии заболевания (n = 45), наиболее часто выявлялись следующие воспроизводящиеся aberrации:

– делеция 1p различной протяженности (1p13.3–1p36.33) в 14/44 (31,8%) случаях в первичной опухоли и в 17/45 (37,8%) случаях в рецидиве;

Таблица 1

Нуклеотидные последовательности праймеров и флуоресцентных зондов, использованных для количественного определения экспрессии генов *TERT* и *ACTB*

Table 1

Nucleotide sequences of primers and probes used in RT-PCR for *TERT* and *ACTB* expression quantification

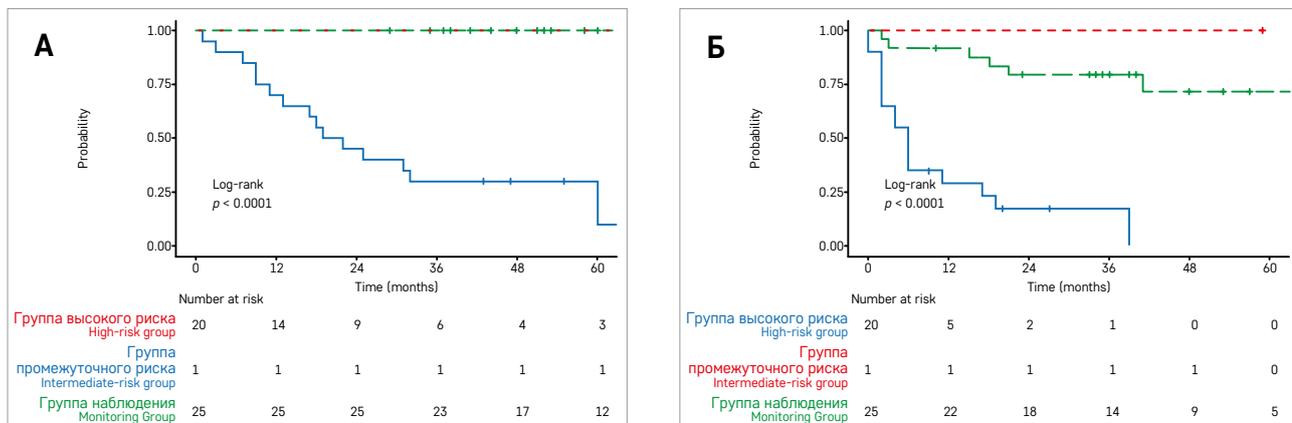
Ген, транскрипт Gene, transcript	Наименование олигонуклеотида Oligonucleotide name	Нуклеотидная последовательность 5'-3' Nucleotide sequence 5'-3'
<i>TERT</i> , NM_198253.3	<i>TERT</i> forward primer	ACC-GTC-TGC-GTG-AGG-AGA-TC
	<i>TERT</i> reverse primer	TTG-CTC-CAG-ACA-CTC-TTC-CG
	<i>TERT</i> probe	ROX-tgt-acg-tcg-tcg-agc-tgc-tca-ggt-ctt-t-BHQ2
<i>ACTB</i> , NM_001101.5	<i>ACTB</i> forward primer	CTG-GCA-CCA-CAC-CTT-CTA-CA
	<i>ACTB</i> reverse primer	TAG-CAA-CGT-ACA-TGG-CTG-GG
	<i>ACTB</i> probe	FAM-CAA-GGC-CAA-CCG-CGA-GAA-GAT-GAC-C-BHQ1

Рисунок 2

ОВ (А) и вторичная БСВ (Б) пациентов в зависимости от группы риска

Figure 2

Overall (A) and secondary event-free (Б) survival of patients depending on NB-2004 risk group



- делеция 11q (11q13.2–11q23.3) в 26/44 (59,1%) и 23/45 (51,1%) случаях соответственно;
- делеция 3p (3p12.3–3p25.3) в 10/44 (22,7%) и 6/45 (13,3%) случаях соответственно;
- делеция 9p (9p21.3–9p24.1) в 6/44 (13,6%) и 6/45 (13,3%) случаях соответственно;
- увеличение числа копий 17q (17q11–17q25.3) в 26/44 (59,1%) и 24/45 (53,3%) случаях соответственно;
- амплификация и/или коамплификация *MYCN* с генами регионов 2p23–2p24 в 14/44 (31,8%) и 18/45 (40,0%) случаях соответственно.

Делеция 4p (4p12–4p35.2) встречалась лишь в первичной опухоли в 10/44 (22,7%) случаях. Количественные нарушения (моносомии и трисомии) выявлялись в единичных случаях.

При этом идентичная картина сегментарных и хромосомных aberrаций не наблюдалась ни в одном парном случае, кроме 2 пар, где методом MLPA не были обнаружены несбалансированные хромосомные нарушения.

Амплификация *MYCN* (изолированная или в сочетании с коамплификацией смежных генов) негативно влияла на показатели выживаемости вне зависимости от выявления в первичной опухоли или в рецидиве. Делеция 1p оказывала прогностическое влияние только при обнаружении в дебюте заболевания

(таблица 2). Остальные сегментарные и хромосомные aberrации не влияли на риск развития неблагоприятного события. Описанные в литературе прогностические маркеры – увеличение числа копий 17q ($n = 26$) и делеция 11q ($n = 26$) также не повышали риск наступления неблагоприятного события в настоящем исследовании.

При проведении сравнительного анализа сегментарных aberrаций в дебюте заболевания и в рецидиве/прогрессии выявлено 67 случаев приобретения различных aberrаций и 64 – утраты. Приобретение хромосомных aberrаций наиболее часто происходило в локусе 1p – 10/67 (14,9%), из них в 9 (13,4%) случаях появление делеции 1p; в локусе 2p – 13/67 (19,4%), из них в 4 (6%) случаях появление амплификации *MYCN*; в локусе 11q – 10/67 (14,9%). Утрата хромосомных дефектов наиболее часто затрагивала локус 1p – 7/64 (10,9%), из них делеция 1p утрачивалась в 6 (9,4%) случаях; локус 2p – 6/64 (9,4%); локус 11q – 6/64 (9,4%); локус 3p – 8/64 (12,5%); локус 17q – 7/64 (10,9%); локус 4p – 9/64 (14,1%). Амплификация *MYCN* не была утеряна ни в одном случае. Количественные aberrации также могли как приобретаться в рецидивном материале – 8/67 (11,9%), так и утрачиваться – 6/64 (10%). У 1 пациента произошли одновременные приобретение и утрата сразу нескольких прогностически значимых цитогенети-

ческих факторов. Происходящие изменения в ткани опухоли в анализируемой когорте не оказывали статистически значимого влияния на риск развития второго неблагоприятного события и/или летального исхода (таблица 3).

Сравнение величины экспрессии гена *TERT*

Уровень экспрессии *TERT* в ткани первичной опухоли и при развитии рецидива/прогрессии определен у 43 пациентов. Для проведения сравнительного анализа уровня экспрессии *TERT* в дебюте заболевания и при развитии рецидива/прогрессии было доступно 40 парных образцов ввиду различного качества полученных нуклеиновых кислот.

При сравнении уровня экспрессии *TERT* в первичной опухоли (TERT1) и в рецидиве (TERT2) статистически значимой разницы выявлено не было ($p = 0,494$). Медиана TERT1 составила $-5,5$ (от $-7,3$ до $-3,0$), медиана TERT2 – $-6,0$ (от $-8,0$ до $-3,0$). Статистически значимая разница в уровне экспрессии гена *TERT* в различные временные точки (TERT1 и TERT2) была отмечена между паци-

ентами группы высокого риска и больными групп промежуточного риска и наблюдения: TERT1 $-5,0$ (от $-6,0$ до $2,0$), $n = 17$ и $-7,0$ (от $-9,0$ до $-3,0$), $n = 26$ соответственно, $p = 0,022$. Уровень TERT2 также отличался между группами, $-5,0$ (от $-7,0$ до $-3,0$), $n = 19$ и $-6,5$ (от $-9,25$ до $-3,0$), $n = 24$ соответственно, однако статистической разницы выявлено не было ($p = 0,075$).

Учитывая данные о прямой активации экспрессии *TERT* при наличии амплификации *MYCN*, мы измерили экспрессию *TERT* в образцах опухолей с различным статусом гена *MYCN*. В ткани первичной опухоли зафиксирована статистически значимая разница уровня экспрессии *TERT* между группами пациентов, имеющих амплификацию *MYCN*: $-5,0$ (от $-6,0$ до $-1,0$), $n = 13$, и не имеющих ее: $-6,5$ (от $-8,75$ до -4), $n = 30$, $p = 0,023$.

Не было установлено зависимости между уровнем экспрессии *TERT* в материале первичной опухоли (TERT1) и характером первого события (системное или локальное прогрессирование опухоли), а также риском последующих неблагоприятных событий. Однако у пациентов, не относящихся к группе

Таблица 2

Риск развития летального исхода и второго неблагоприятного события в зависимости от наличия амплификации *MYCN* и делеции 1p

Table 2

Risk of death or second adverse event depending on *MYCN* amplification and 1p deletion

Ткань Tissue	Фактор Factor	Число, n (%) Number, n (%)	ОВ, ОО (95% ДИ), величина p OS, HR (95% CI), p -value	Вторичная БСВ, ОО (95% ДИ), величина p Secondary EFS, HR (95% CI), p -value
Первичная опухоль Primary tumor	Делеция 1p 1p deletion	14 (31,8)	3,92 (1,39–11,05), $p = 0,01^*$	2,93 (1,26–6,82), $p = 0,013^*$
	MNA	14 (31,8)	13,49 (4,2–43,37), $p < 0,001^*$	8,27 (3,17–21,59), $p < 0,001^*$
	Делеция 11q 11q deletion	26 (59,1)	1,01 (0,36–2,80), $p = 0,985$	0,85 (0,36–1,98), $p = 0,705$
	Увеличение числа копий 17q Gain 17q	26 (59,1)	1,9 (0,61–5,89), $p = 0,269$	1,36 (0,56–3,3), $p = 0,502$
Опухоль в рецидиве Relapsed tumor	Делеция 1p 1p deletion	17 (37,8)	1,51 (0,56–4,10), $p = 0,414$	1,34 (0,58–3,06), $p = 0,491$
	MNA	18 (40,0)	36,08 (4,68–278,26), $p = 0,001^*$	12,88 (4,18–39,66), $p < 0,001^*$
	Делеция 11q 11q deletion	23 (51,1)	0,87 (0,32–2,31), $p = 0,775$	0,76 (0,34–1,73), $p = 0,513$
	Увеличение числа копий 17q Gain 17q	24 (53,3)	0,98 (0,36–2,62), $p = 0,960$	1,30 (0,55–3,11), $p = 0,552$

Примечание. Здесь и в таблице 3: ОО – отношение опасностей; MNA – амплификация *MYCN*.

Note. Here and in table 3: OS – overall survival; EFS – event-free survival; HR – hazard ratio; CI – confidence interval; MNA – *MYCN* amplification.

Таблица 3

Определение рисков развития летального исхода и второго неблагоприятного события в зависимости от приобретения или утраты сегментарных хромосомных нарушений

Table 3

Risk of death or second adverse event depending on acquisition or loss of segmental chromosomal aberrations

Молекулярное событие, Molecular event	n	ОВ, ОО (95% ДИ) OS, HR (95% CI)	Вторичная БСВ, ОО (95% ДИ) Secondary EFS, HR (95% CI)
Приобретение делеции 1p 1p deletion acquisition	9	0,6 (0,14–2,66), $p = 0,502$	0,81 (0,27–2,38), $p = 0,696$
Приобретение MNA MNA acquisition	4	1,63 (0,37–7,17), $p = 0,502$	2,29 (0,78–6,76), $p = 0,133$
Приобретение делеции 1p и MNA 1p deletion and MNA acquisition	2	2,26 (0,29–17,35), $p = 0,433$	2,38 (0,55–10,26), $p = 0,245$
Приобретение 1 aberrации, кроме делеции 1p и MNA Acquisition of one aberration, except for 1p deletion and MNA	9	1,68 (0,54–5,23), $p = 0,370$	1,62 (0,64–4,12), $p = 0,309$
Утрата делеции 1p 1p deletion loss	6	2,36 (0,76–7,32), $p = 0,138$	2,62 (0,97–7,12), $p = 0,059$

высокого риска, полученные данные свидетельствуют о более низком уровне TERT1 при локальном характере первого неблагоприятного события (-7 (от -9 до $-4,25$), $n = 22$ против -3 (от -4 до $-2,75$), $n = 4$, $p = 0,102$). При анализе уровня TERT1 в зависимости от наличия второго события и его характера получено статистически значимое различие между группами с локальным рецидивом/прогрессией ($n = 3$, -5 (от $-10,5$ до $-3,5$)), системным ($n = 3$, от -2 ($-2,5$ до -1)) и отсутствием второго неблагоприятного события ($n = 20$, -7 (от -9 до $-5,5$)), $p = 0,037$.

Сравнение статуса нуклеотидных вариантов (мутационного профиля)

Анализ нуклеотидных вариантов методом таргетного NGS проведен 29 пациентам на ткани первичного новообразования и 31 больному на материале опухоли в рецидиве или прогрессии заболевания. Для сравнения были доступны 26 пар.

В таблице 4 представлены все выявленные генетические варианты. У большинства пациентов онкогенных нуклеотидных вариантов при секвенировании выявлено не было: в первичной опухоли у 13/29 (44,8%), в рецидиве у 18/31 (58%). У 16/29 (55,2%) пациентов были обнаружены клинически значимые генетические варианты в 19 различных генах с фракцией альтернативного (мутантного) аллеля (ФАА) от 5 до 43% в первичной опухоли (у 3 больных выявлено по 2 варианта и более). При развитии рецидива у 13/31 (42%) пациентов было обнаружено 19 клинически значимых вариантов с ФАА от 5 до 99% (у 4 пациентов по 2 варианта и более).

При сравнении мутационного профиля опухоли в дебюте заболевания и при развитии рецидива было отмечено, что он крайне нестабилен и подвержен значительным вариациям. У 10/26 (38,5%) пациентов в ткани опухоли в дебюте заболевания и в рецидиве не было выявлено клинически значимых генетических вариантов в анализируемом геномном регионе интереса. Только в 5/26 (19,2%) случаях в ткани первичной опухоли и в рецидиве обнаруживались идентичные онкогенные варианты. В 2 случаях в рецидиве заболевания было отмечено изменение ФАА (*HRAS* p.Q61R с 9 до 5%, *CREBBP* p.Q2235K с 24 до 55%), ранее выявленных в первичной опухоли. В 1 случае при сохранении варианта с неясным клиническим значением в гене *SMARCA4* p.E465K изначально выявленный онкогенный вариант *PBRM1* с.3617-1G>A с ФАА 25% был утрачен в рецидиве НБ. Также у 2 пациентов отмечено появление в рецидиве онкогенных вариантов в *HRAS* p.Q61K и *TP53* p.V158G с ФАА 65% и 99% соответственно.

Примечательно, что у 5 (19,2%) пациентов в ткани рецидивной опухоли не определялись выявленные в первичной опухоли онкогенные генетические вари-

анты. Данные варианты изначально обнаруживались с различной ФАА (от 5 до 43%) и затрагивали различные гены, в том числе значимые в патогенезе НБ: *ATR*X, *NRAS*, *ALK*. В 4 (15,4%) случаях, напротив, отмечено появление новых мутаций в ткани в опухоли, полученной при прогрессии заболевания, с ФАА от 5 до 26%. У 2 больных были обнаружены утрата онкогенного генетического варианта, выявленного в дебюте заболевания, и появление новых клинически значимых вариантов (таблица 4).

В первичной опухоли у 15/29 (57,1%) пациентов были выявлены варианты, приводящие к активации сигнального пути RAS–MAPK (9/29, 31%) и блокированию пути p53 (6/29, 20,7%). Также у 2 (6,9%) пациентов были обнаружены инактивирующие мутации в гене *ATR*X, являющиеся маркером активации альтернативного (*TERT*-независимого) пути поддержания длины теломерных повторов. При прогрессии/рецидиве заболевания генетические варианты в компонентах сигнальных путей RAS–MAPK (9/31, 29%) и p53 (2/31, 6,5%) наблюдались у 10/31 (32,3%) пациентов. Необходимо отметить, что у 1 больного были обнаружены онкогенные варианты, затрагивающие последовательности генов, кодирующих компоненты обоих сигнальных каскадов, у 1 – два онкогенных варианта в пути RAS–MAPK.

Из групп наблюдения и промежуточного риска проанализировано 14 парных образцов, из которых 2 пациента развили системную прогрессию заболевания, 12 – локальный рецидив/прогрессию. У одного больного, развившего системную прогрессию заболевания (пациент №17), отмечено появление в опухоли при прогрессии онкогенных вариантов в генах *SMARCA4* p.Q356* и *NF1* p.G312*. У второго пациента с системной прогрессией заболевания не было выявлено вариантов в ткани опухоли в дебюте заболевания и при прогрессировании (пациент №16).

Пациенты (№№1–3, 5, 19), у которых наблюдалась локальная прогрессия/рецидив заболевания, характеризовались утратой значимых генетических вариантов. У 1 больного (№13) отмечено сохранение онкогенного варианта в гене *HRAS* p.Q61R. У 1 пациента (№11) отмечены утрата варианта в сигнальном пути RAS–MAPK и приобретение варианта в пути p53. Пациент №15, имея в первичной опухоли и при первой локальной прогрессии вариант в гене *ALK*, приобрел мутацию *TP53* p.V158G, и в последующем развил системную прогрессию заболевания.

В группе высокого риска 3/12 пациента развили локальную прогрессию/рецидив, 9/12 – системную прогрессию/рецидив. Из развивших первое неблагоприятное событие локального характера у 2 пациентов (№7 и №12) отмечена утрата вариантов в генах, белки которых являются компонентами путей RAS–MAPK и p53. Однако, несмотря на это, заболевание

Таблица 4
Клиническая и генетическая характеристика пациентов, исследованных с помощью NGS

Table 4
Clinical and genetic features of patients studied by NGS

Пациент Patient	Стадия INSS stage	Группа па риска Risk group	МНА	Собы- тие 1 First event	Собы- тие 2 Second event	Первичный материал Primary tumor tissue		Материал в рецидиве/прогрессии Relapsed tumor tissue					
						Ген Gene	Вариант Variant	Ген Gene	Вариант Variant	ФАА, % VAF, %	ФАА, % VAF, %		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		
1	4S	Obs	-	ЛП LP	-	TP53	c.682C>T;p.R228W	Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants					
2	3	IR	-	ЛП LP	-	PBRM1	c.3617-1G>A	SMARCA4	c.1393G>A;p.E465K	c.1393G>A;p.E465K	17		
							MSH2					c.366+1G>A	5
3	2	Obs	-	ЛП LP	-	MLH1	c.142C>T;p.Q48*	TSC1	c.2041+1G>A	Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			
							MLH1					c.142C>T;p.Q48*	7.5
							TSC1					c.2041+1G>A	8
4	4	HR	-	КП CP	-	PDGFRA	c.2515_2516insTGA;p.L839_A840insM	HRAS	c.97G>A;p.D33N	11			
5	3	Obs	-	ЛП LP	-	NRAS	c.181C>A;p.Q61K	Нет нуклеотидных вариантов (ГН) No nucleotide variants (GN)					
6	3	Obs	-	ЛП LP	-		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	Нет нуклеотидных вариантов (ГН) No nucleotide variants (GN)					
7	4	HR	+	ЛП LP	СП SP	ALK	c.3522C>A;p.F1174L	Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants					
8	4	HR	+	СП SP	С03 D0D		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	NF1	c.3796G>T;p.E1266*	26			
9	4	HR	+	СП SP	СП SP	CREBBP	c.6703C>A;p.Q2235K	CREBBP	c.6703C>A;p.Q2235K	55			
10	4	HR	+	СП SP	С03 D0D		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	Нет нуклеотидных вариантов					
11	2	Obs	-	ЛП LP	ЛП LP	ATM	c.3339G>T;p.L1113F	ALK	c.3824G>A;p.R1275Q	25			
12	4	HR	+	ЛП LP	С03 D0D	TP53	c.605C>T;p.S202F	Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants					
13	3	Obs	-	ЛП LP	ЛП LP	HRAS	c.182A>G;p.Q61R	HRAS	c.182A>G;p.Q61R	5			
14	4	HR	-	КП CP	С03 D0D		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	Нет нуклеотидных вариантов					
15	1	Obs	-	ЛП LR	СР SR	ALK	c.3522C>G;p.F1174L	ALK	c.3522C>G;p.F1174L	46			
16	4S	Obs	-	СП SP	СП SP		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	TP53	c.473T>G;p.V158G	90			
17	4S	Obs	-	СП SP	СП SP		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	SMARCA4	c.1066C>T;p.Q356*	5			
								NF1	c.934G>T;p.G312*	17			

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
18	4	HR	+	СП SP	C03 D0D		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants		MSH2 WT1 PTCH1 BCOR	c.1510G>A;p.G504S c.937C>T;p.Q313* c.3054G>A;p.W1018* c.2373G>A;p.W791*	12 9 8 5
19	2	Obs	-	ЛР LR	-	ATRX SMARCB1 MSH6 PTPN11	c.6824G>A;p.W2275* c.1118+1G>A c.394C>T;p.Q132* c.181G>A;p.D61N	43 15 7 15		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
20	4	HR	+	СП SP	C03 D0D	NF1	c.346G>T;p.E116*	1	HRAS NF1	c.181C>A;p.Q61K c.346G>T;p.E116*	65 15
21	4	Obs	-	ЛП LP	-		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
22	2	Obs	-	ЛР LR	-		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
23	4	HR	-	СП SP	СП SP		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
24	1	Obs	-	ЛР LR	-		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
25	4	HR	+	ЛР LR	СП SP		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
26	4	HR	+	КР CR	СП SP		Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants		POLD1	c.246dupC;p.T83Hfs*20	3
27	2	HR	+	ЛР LR	-		Нет данных No data			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
28	4	HR	-	СП SP	-		Нет данных No data			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
29	4	HR	+	СП SP	СП SP		Нет данных No data			Нет нуклеотидных вариантов No nucleotide variants	
30	4S	HR	+	ЛР LR	C03 D0D		Нет данных No data		ALK	c.3824G>A;p.R1275Q	45
31	3	Obs	-	ЛП LP	-		Нет данных No data		MAP2K1	c.167A>C;p.Q56P	5
32	3	Obs	-	ЛП LP	ЛП LP	ATM BRCA1 APC	c.3292C>T;p.Q1098* c.1116G>A;p.W372* c.1960C>T;p.Q654*	19 6 19		Нет данных No data	
33	3	Obs	-	ЛП LP	-	ALK ATRX ROSI	c.3824G>A;p.R1275Q c.4153C>T;p.Q1385* c.5884G>A;p.G1962R	17 12 7		Нет данных No data	
34	2	Obs	-	ЛП LP	-	BRAF	c.1789_1790delCTinsTC;p.Leu597Ser	18		Нет данных No data	

Примечание. HR – группа высокого риска; IR – группа промежуточного риска; Obs – группа наблюдения; «+» – наличие; «-» – отсутствие; ЛП – локальная прогрессия; ЛП – системная прогрессия; ЛР – локальный рецидив; КР – комбинационный рецидив; СП – системный рецидив; С03 – системный рецидив; С03 – смерть от заболвания; ГН – ганглиоэнома.
Note. HR – high-risk group; IR – intermediate-risk group; Obs – observation group; «+» – presence; «-» – absence; LP – local progression; SP – combined progression; SP – combined progression; SP – local relapse; CR – combined relapse; SR – systemic relapse; CR – combined relapse; DOD – death of disease; GN – ganglioglioma; VAF – variant (mutant) allele fraction.

имело рефрактерное течение в последующем с летальным исходом. У 4 пациентов (№№8, 18, 20, 26) отмечено появление новых онкогенных вариантов (у 2 больных в генах-участниках путей RAS–MAPK и p53). У пациента №9 отмечено нарастание ФАА в гене *CREBBP* p.Q2235K в прогрессии заболевания. У пациента №4 отмечена утрата мутации в гене *PDGFRA* p.L839_A840insM с появлением нового онкогенного варианта в гене *HRAS* p.D33N.

Таким образом, можно проследить закономерность между появлением мутаций, активирующих путь RAS–MAPK и блокирующих путь p53, и развитием распространенной прогрессии/рецидива как у пациентов, относящихся к группе высокого риска, так и у больных более благоприятных групп. В то же время отмечается связь между утратой онкогенных вариантов и более благоприятным течением заболевания.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе анализа был продемонстрирован абсолютно различный генетический профиль опухоли в дебюте заболевания и при развитии рецидива или прогрессии опухоли. При этом в нашем исследовании идентичная картина в дебюте заболевания и в рецидиве получена только для пациентов без каких-либо выявленных сегментарных или нуклеотидных aberrаций.

Временная генетическая гетерогенность (ВГГ) обозначает изменчивость генома опухолевой клетки в ходе прогрессирования заболевания и наблюдается при сравнении ранее не леченных опухолей и ткани новообразования, полученной в рецидиве [12]. Aberрации могут развиваться с течением времени, являясь следствием прогрессивно нарастающей генетической нестабильности новообразования, что приводит к клональной эволюции и внутриопухолевой гетерогенности. Приобретение соматических изменений в известных онкогенных путях в некоторых случаях создает основу для проведения молекулярно-направленной терапии рецидива опухоли. Несбалансированные сегментарные нарушения в рецидиве НБ могут как появляться, так и переставать определяться, причем эта закономерность характерна как для стратифицирующих цитогенетических aberrаций (амплификация гена *MYCN*, делеции 1p, 11q), так и для всех других, за исключением случаев утраты амплификации *MYCN* при рецидиве/прогрессии. Появление сегментарных нарушений в опухоли может быть результатом ВГГ. Следует отметить наличие гетерогенной амплификации *MYCN*, которая является очевидным неблагоприятным фактором агрессивного локального роста и развития метастазов у пациентов в возрасте 18 месяцев и старше на момент постановки диагноза, по литературным данным [13].

В нашей когорте пациентов случаев с гетерогенной амплификацией выявлено не было.

Молекулярно-генетические изменения в опухоли в дебюте и в рецидиве/прогрессии заболевания также подвержены значительной вариабельности. Результаты полноэкзомного, а также таргетного NGS показали, что мутации в гене *ALK* можно ожидать в 8–10% случаев первичной НБ [14–16], в то время как их частота увеличивается при рецидивирующей НБ [17]. При анализе частоты выявленных генетических вариантов в парах первичная опухоль–рецидив ($n = 16$) было показано, что большинство специфичных для рецидивов мутаций возникают *de novo* либо из минорной субпопуляции, присутствующей в первичной опухоли [6]. В ходе нашего исследования частота выявления мутаций в гене *ALK* составила 10%, причем у одного пациента она была обнаружена только в рецидиве заболевания, а у другого, напротив, в рецидиве была утрачена.

Наиболее часто нуклеотидные варианты при НБ определялись в генах, кодирующих компоненты сигнальных путей RAS–MAPK и p53. В рецидиве НБ описано обогащение и приобретение *de novo* мутаций в генах, связанных с каскадом RAS–MAPK [8]. В нашей когорте в ткани первичной опухоли онкогенные варианты, приводящие к активации каскада RAS–MAPK и блокированию p53, обнаруживаются в 57,1% случаев, а в рецидиве/прогрессии – в 32,3%. Полученные нами результаты выявили более низкую частоту мутаций, активирующих путь RAS–MAPK в рецидиве заболевания, однако подтвердили негативное прогностическое значение данных aberrаций. Аналогично опубликованным результатам [6, 17], в нашем исследовании также наблюдается появление генетических неблагоприятных событий в ходе терапии. Природа данных вариантов заключается в возникновении aberrации *de novo* либо в экспансии клона клеток с данной аномалией, присутствовавшего в первичной опухоли с низкой ФАА, находящейся за пределами чувствительности метода детекции. M. Chicard и соавт., проведя полноэкзомное секвенирование 17 случаев рецидивной НБ, выявили аналогичные нуклеотидные варианты в первичной опухоли, но с крайне низкой ФАА [18]. Мы также проанализировали встречаемость выявленных в рецидиве/прогрессии субклональных вариантов при анализе первичной опухоли с глубиной прочтения более 800×, однако только в 1 случае смогли обнаружить субклональный вариант в гене *SMARCA4* p.E465K с ФАА 1% в первичной опухоли. Однако стоит отметить, что условие высокой глубины прочтений не всегда выполнялось.

В нашем исследовании наиболее яркие примеры наличия субклональных патогенных вариантов, приобретающих большую ФАА в рецидиве/прогрессии заболевания (*CREBBP* p.Q2235K у пациента №9, *ALK*

p.F1174L у пациента №15), подтверждают наличие субклонов НБ, способных пережить химиотерапию. Это может быть результатом клональной эволюции из-за дарвиновского отбора среди опухолевых клеток [19]. Он также может возникнуть в отсутствие отбора через механизм генетического дрейфа [20]. Так или иначе выявлено, что ВГГ связана с прогрессирующим заболеванием и устойчивостью к лечению, вероятно, из-за отбора химиорезистентных клонов [21]. Таким образом, результаты исследований указывают на существование генетической ВГГ при НБ и требуют исследования ткани опухоли, максимально приближенной к неблагоприятному событию для подбора противорецидивной терапии оптимальной интенсивности и молекулярно-направленной терапии. Однако маловероятно, что мишень для таргетной терапии, обнаруженная только при рецидиве заболевания и не обнаруженная в соответствующей первичной опухоли, будет присутствовать во всех опухолевых клетках в организме пациента, так как выявленная мутация при этом не будет частью «ствола» филогенетического дерева новообразования. Следовательно, таргетирование аберрантного белка, специфичного для рецидива, может обеспечить только временный контроль за заболеванием, приводя к элиминации отдельного (отдельных) субклона (субклонов) опухоли.

Продемонстрированная негативная прогностическая роль достижения репликативного бессмертия клетками НБ за счет поддержания длины теломер осуществляется за счет множества путей активации фермента теломеразы, а также запуска альтернативных путей удлинения теломер [22, 23]. В настоящей работе был произведен анализ экспрессии гена *TERT*, кодирующего каталитическую субъединицу теломеразы, а также инактивирующие мутации в гене *ATR*X, являющиеся наиболее частым пусковым фактором альтернативного (*TERT*-независимого) пути поддержания длины теломерных повторов. Был подтвержден факт повышения уровня экспрессии *TERT* при наличии амплификации *MYCN*, объясняющийся прямым активирующим влиянием транскрипционного фактора N-тус на промотор *TERT*. Учитывая тот факт, что пациенты с амплификацией *MYCN* относятся к группе высокого риска, прогностическая ценность экспрессии *TERT* в данной группе нивелируется. Однако прогностическая роль уровня экспрессии *TERT* в первичной опухоли строго коррелировала с развитием неблагоприятного

события, а также системного характера рецидива или прогрессии заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующая в настоящее время практика оценки генетических маркеров, таких как амплификация *MYCN* и делеция 1p, неоспоримо является важной для определения прогноза у пациентов с НБ. Однако стратификация на группы риска, учитывающая только данные цитогенетические aberrации, неидеальна и не может объяснить все случаи агрессивного течения опухоли. Дополнительные подходы молекулярно-генетического исследования с использованием методов MLPA, NGS, оценки экспрессии *TERT* дают более обширное представление о биологии опухоли и степени ее агрессивности. Прогностически значимые факторы, как правило, обнаруживаются в первичной опухоли. Однако НБ – это опухоль, характеризующаяся крайне высокой внутриопухолевой гетерогенностью, реализующейся как в пространственном, так и во временном аспектах. Исследование неопластической ткани в рецидиве заболевания приближает к пониманию механизмов метастазирования и химиорезистентности опухоли и, напротив, дифференцировки нейробластов, сопровождающейся снижением их биологической агрессивности. Факт приобретения или утраты прогностически значимых молекулярно-генетических факторов позволяет опираться на них при определении долгосрочного прогноза и выбора оптимальной интенсивности терапии второй и последующих линий. Необходимость интенсификации химиотерапии метастатических рецидивов НБ и поиска мишеней для таргетной терапии также требует проведения биопсии опухоли в рецидиве или прогрессии заболевания.

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>

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

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

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

Литература

- Brodeur G., Hogarty M., Bagatell R., Mosse Y., Maris J. Neuroblastoma. In: Pizzo P., Poplack D. (eds.). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Wolters Kluwer; Philadelphia, PA, USA: 2016. Pp. 772–798.
- Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 277–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2
- Maris J.M. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 362: 2202–11.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 422–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.11.011
- Alexandrov L., Nik-Zainal S., Wedge D., Aparicio S.A.J.R., Behjati S., Biankin A.V., et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013; 500: 415–21. DOI: 10.1038/nature12477
- Schramm A., Köster J., Assenov Y., Althoff K., Peifer M., Mahlow E., et al. Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 872–7. DOI: 10.1038/ng.3349
- Carr-Wilkinson J., O'Toole K., Wood K.M., Challen C.C., Baker A.G., Board J.R., et al. High Frequency of p53/MDM2/p14ARF Pathway Abnormalities in Relapsed Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (4): 1108–18. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1865
- Eleveld T.F., Oldridge D.A., Bernard V., Koster J., Colmet Daage L., Diskin S.J., et al. Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 864–71. DOI: 10.1038/ng.3333
- Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362 (6419): 1165–70. DOI: 10.1126/science.aat6768
- Basta N.O., Halliday G.C., Makin G., Birch J., Feltbower R., Bown N., et al. Factors associated with recurrence and survival length following relapse in patients with neuroblastoma. *Br J Cancer* 2016; 115 (9): 1048–57. DOI: 10.1038/bjc.2016.302
- Ambros I.M., Brunner B., Aigner G., Bedwell C., Beiske K., Bénard J., et al. A Multilocus technique for risk evaluation of patients with neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 792–804. Ambros P.F., Ambros I.M., Brodeur G.M., Haber M., Khan J., Nakagawara A., et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer* 2009; 100: 1471–82.
- Von Stedingk K., Gisselsson D., Bexell D. Multidimensional intratumour heterogeneity in neuroblastoma. *Oncotarget* 2019; 10 (1): 3–5. DOI: 10.18632/oncotarget.26524
- Berbegall A.P., Bogen D., Pötschger U., Beiske K., Bown N., Combaret V., et al. Heterogeneous MYCN amplification in neuroblastoma: a SIOP Europe Neuroblastoma Study. *Br J Cancer* 2018; 118 (11): 1502–12. DOI: 10.1038/s41416-018-0098-6
- Janoueix-Lerosey I., Lequin D., Brugières L., Ribeiro A., de Pontual L., Combaret V., et al. Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* 2008; 455 (7215): 967–70. DOI: 10.1038/nature07398
- Mossé 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
- Sausen M., Leary R.J., Jones S., Wu J., Reynolds C.P., Liu X., et al. Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet* 2013; 45 (1): 12–7. DOI: 10.1038/ng.2493
- Schleiermacher G., Janoueix-Lerosey I., Delattre O. Recent insights into the biology of neuroblastoma. *Int J Cancer* 2014; 135 (10): 2249–61. DOI: 10.1002/ijc.29077
- Chicard M., Colmet-Daage L., Clement N., Danzon A., Bohec M., Bernard V., et al. Whole-Exome Sequencing of Cell-Free DNA Reveals Temporo-spatial Heterogeneity and Identifies Treatment-Resistant Clones in Neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (4): 939–49. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-1586
- Abbasi M.R., Rifatbegovic F., Brunner C., Mann G., Ziegler A., Pötschger U., et al. Impact of Disseminated Neuroblastoma Cells on the Identification of the Relapse-Seeding Clone. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (15): 4224–32. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2082
- Parsons D.W., Roy A., Yang Y., Wang T., Scollon S., Bergstrom K., et al. Diagnostic Yield of Clinical Tumor and Germline Whole-Exome Sequencing for Children With Solid Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2 (5): 616–24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.5699
- Mengelbier L., Karlsson J., Lindgren D., Valind A., Lilljebjörn H., Jansson C., et al. Intratumoral genome diversity parallels progression and predicts outcome in pediatric cancer. *Nat Commun* 2015; 6: 6125. DOI: 10.1038/ncomms7125
- Hiyama E., Hiyama K., Nishiyama M., Reynolds C.P., Shay J.W., Yokoyama T. Differential gene expression profiles between neuroblastomas with high telomerase activity and low telomerase activity. *J Pediatr Surg* 2003; 38 (12): 1730–4. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.08.042
- Ohali A., Avigad S., Ash S., Goshen Y., Luria D., Feinmesser M., et al. Telomere length is a prognostic factor in neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107 (6): 1391–9. DOI: 10.1002/cncr.22132

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска

Р.А. Моисеенко¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.В. Филин², Э.Ф. Ким³, Г.С. Рабаев¹,
Е.В. Феоктистова⁴, Н.Н. Меркулов¹, А.В. Метелин², Г.В. Терещенко¹, В.В. Щукин¹,
Т.В. Шаманская¹, С.Р. Варфоломеева⁵, 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 г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы», Красногорск

⁴Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

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

Риск-адаптированная терапия является стандартом лечения гепатобластомы (ГБ). Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности монотерапии цисплатином у пациентов с ГБ группы стандартного риска. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 02.2012–12.2019 (95 мес) в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и в рамках программы межинститутского сотрудничества с ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» обследовались и получали лечение 60 пациентов с ГБ группы стандартного риска в возрасте от 0 до 8 лет. Для стратификации на группы риска использовались критерии группы SIOPEL. На протяжении всего периода исследования пациенты группы стандартного риска получали программную терапию по протоколу SIOPEL-3 SR, включающую цисплатин в монорежиме. Выживаемость оценивалась по методу Каплана–Майера. Анализировались общая выживаемость (ОВ), бессобытийная выживаемость (БСВ), где в качестве дополнительного события рассматривалось любое изменение в режиме химиотерапии в сторону его эскалации, и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Оценка выживаемости проведена по состоянию на 15.01.2021. В анализ включены 54/60 (90%) пациента, получавших монотерапию цисплатином. Медиана возраста на момент постановки диагноза ГБ составила 11,3 (разброс 0,0–87,7) месяца. Соотношение мальчики:девочки составило 0,86:1. Распределение по стадиям PRETEXT: I – 14 (25,9%), II – 30 (55,6%), III – 10 (18,5%) пациентов. Медиана уровня альфа-фетопротейна на момент постановки диагноза составила 162 979 (разброс: 129–2 000 000) нг/мл. Модификация терапии, не связанная с рецидивом/прогрессией, потребовалась 3/54 пациентам. Медиана наблюдения составила 47,1 (разброс 2–99) мес. Из 54 пациентов, включенных в исследование, 52 (96,3%) живы, 2 (3,7%) погибли (1/2 – от осложнений хирургического лечения). Рецидивы/прогрессии отмечены у 4/54 (7,4%) пациентов, 1 из них погиб на фоне прогрессирования опухолевого процесса. Трехлетняя ОВ составила 98,1% (95% доверительный интервал (ДИ) 94,6–100), БСВ – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6), ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4). Полученные нами данные согласуются с оригинальными исследованиями группы SIOPEL и убедительно подтверждают эффективность монотерапии цисплатином у пациентов с ГБ группы стандартного риска в Российской Федерации. В настоящее время данная схема лечения включена в клинические рекомендации по лечению ГБ и может рассматриваться в качестве стандарта терапии.

Ключевые слова: гепатобластома, дети, альфа-фетопротейн, химиотерапия, цисплатин

Моисеенко Р.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 31–44. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Effectiveness of cisplatin monotherapy in standard-risk hepatoblastoma

R.A. Moiseenko¹, D.G. Akhaladze¹, A.V. Filin², E.F. Kim³, G.S. Rabaev¹, E.V. Feoktistova⁴, N.N. Merkulov¹,
A.V. Metelin², G.V. Tereshchenko¹, V.V. Shchukin¹, T.V. Shamanskaya¹, S.R. Varfolomeeva⁵, D.Yu. 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 National Scientific Center of Surgery, Moscow

³Moscow City Oncology Hospital No. 62 of the Department of Health of Moscow, Krasnogorsk

⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

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

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 at the 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

Risk-adapted therapy is the standard of care for hepatoblastoma (HB). The aim of this study was to analyze the effectiveness of cisplatin monotherapy in patients with standard-risk HB. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. For the period 02.2012–12.2019 (95 months) 60 patients with standard-risk HB aged 0–8 years were treated within the framework of the cooperation of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation and B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery. The SIOPEL criteria were used for stratification into risk groups. Throughout the study period, standard-risk patients received therapy per SIOPEL-3 SR protocol, including cisplatin monotherapy. Survival was assessed by the Kaplan–Meier method. For the purposes of this study, overall survival (OS), event-free survival (EFS), where any modification of chemotherapy regimen towards its escalation were considered as an additional event, and progression-free survival (PFS) were calculated. The survival analysis was carried out on 15.01.2021; 54/60 (90%) patients were treated with cisplatin monotherapy and included in the final analysis. Median age at diagnosis was 11.3 (range 0.0–87.7) months. Male:female ratio – 0.86:1. Distribution by PRETEXT stages: I – 14 (25.9%), II – 30 (55.6%), III – 10 (18.5%) patients. The median alpha-fetoprotein level at the time of diagnosis was 162 979 (range 129–2 000 000) ng/ml. Modification of therapy without confirmed relapse/progression was required in 3/54 patients. Median follow-up was 47.1 (range 2–99) months. Among 54 patients 52 (96.3%) are alive, 2 (3.7%) patients died (1/2 – complications of surgical treatment). Relapses/progressions were noted in 4/54 (7.4%) patients, one of whom died due to disease progression. The three-year OS was 98.1% (95% confidence interval (CI) 94.6–100), EFS – 85.1% (95% CI 75.5–94.6), PFS – 90.5% (95% CI 82.5–98.4). Our data are consistent with the original studies of the SIOPEL group and convincingly confirm the effectiveness of cisplatin monotherapy in patients with HB of the standard risk group in the Russian Federation. Currently this regimen is incorporated into the national clinical guidelines of HB therapy and considered as a standard of care.

Key words: children, hepatoblastoma, alpha-fetoprotein, chemotherapy, cisplatin

Moiseenko R.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 31–44.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-31-44

Гепатобластома (ГБ) – злокачественная опухоль печени эмбрионального происхождения, развивающаяся из клеток-предшественников гепатоцитов – гепатобластов [1]. ГБ является самой частой первичной опухолью печени у детей в возрасте 0–14 лет [2].

Лечение ГБ рассматривается как успешная модель риск-адаптированной терапии в детской онкологии [3]. Так, Международная группа по оптимизации лечения опухолей печени у детей (International Childhood Liver Tumour Strategy Group, SIOPEL) с начала 90-х годов XX века провела серию проспективных клинических исследований, направленных на определение прогностических факторов при данном заболевании, выделение групп риска и внедрение дифференцированного терапевтического подхода [4]. В частности, в рамках рандомизированного проспективного исследования SIOPEL-3 было показано, что доксорубин может быть безопасно исключен из терапии пациентов группы стандартного риска без ухудшения показателей общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости [5].

В Российской Федерации, напротив, длительное время использовались адаптированные международные протоколы, основанные на применении 3-компонентной полихимиотерапии (ПХТ) [6]. С 2012 г. в рамках работы группы по изучению опухолей печени у детей НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и программы межинститутского сотрудничества с РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского внедрена программная риск-адаптированная терапия ГБ на основе протоколов группы SIOPEL [7].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности терапии ГБ у пациентов группы стандартного риска, получавших монотерапию цисплатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом ГБ стандартного риска, получавшие терапию в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» за период с 01.02.2012 по 30.12.2019 (94 мес). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Диагноз ГБ устанавливался на основе критериев группы SIOPEL:

- гистологического и/или иммуногистохимического исследования ткани опухоли;
- клинико-рентгенологических данных и повышения уровня альфа-фетопротейна (АФП) при соблюдении следующих условий: возраст от 6 месяцев до 3 лет, невозможность проведения биопсии опухоли в силу тяжести состояния пациента, наличие ясной клинической картины, включающей солидную опухоль печени, подтвержденную данными анатомической визуализации и динамическим повышением уровня АФП в сыворотке (измерение проводится не менее 2 раз и уровень АФП должен превышать в 3 раза и более верхние пороговые значения для данной возрастной группы) [8].

Объем инициального обследования включал в себя:

- 1) анамнез жизни и заболевания: акушерский анамнез, предшествующие заболевания, вакцинация, семейный анамнез (в частности указания на полипоз толстой кишки), клинические признаки на момент дебюта заболевания, динамика течения заболевания и терапевтические опции до постановки диагноза ГБ;

2) физикальный осмотр: антропометрические измерения (вес, рост, площадь поверхности тела) и оценка нутритивного статуса (процентили), наличие пороков развития и стигм дизэмбриогенеза;

3) лабораторные исследования: общий анализ крови (с акцентом на уровень гемоглобина и тромбоцитов), биохимический анализ крови (билирубин, (аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспартатаминотрансфераза (АСТ), щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, креатинин, мочевины, электролиты), коагулограмма с определением уровня протромбина, фибриногена, D-димера, международного нормализованного отношения (МНО), активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), тромбинового времени, оценка скорости клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина или по оценке уровня цистатина С в сыворотке крови, серология на вирус иммунодефицита человека, гепатиты В и С, общий анализ мочи;

4) уровень онкомаркеров: АФП (при оценке уровня АФП обязательно требовалось получение точного цифрового значения) и бета-хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови. Для интерпретации уровней АФП использовались референтные значения [9];

5) анатомическую визуализацию: рентгеновская компьютерная томография (КТ) и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) первичной опухоли с обязательным внутривенным болюсным фазовым контрастированием, КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. УЗИ пациентов с ГБ проводилось на аппаратах экспертного класса с использованием как секторных, так и линейных датчиков максимально высокой разрешающей способности (обязательно с использованием доплерографии магистральных сосудов печени). Объем опухоли оценивался как произведение длин 3 максимальных перпендикулярных диаметров, умноженное на коэффициент 0,52;

6) другие исследования: слуховые вызванные потенциалы, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови (у пациентов первого года жизни и наличие стигм дизэмбриогенеза), при выявлении малых аномалий и пороков развития, положительном семейном анамнезе – консультация медицинского генетика;

7) гистологическое исследование: при проведении биопсии операционный материал подвергался специальной обработке для выполнения в последующем гистологического и иммуногистохимического исследований в целях определения гистологического типа и подтипа опухоли. Для оценки гистологиче-

ского подтипа ГБ использовалась классификация, опубликованная D. López-Terrada и соавт. [10].

Оценка распространенности опухолевого процесса

Для оценки распространенности опухолевого процесса перед лечением использовалась система стадирования PRETEXT (PRE-Treatment EXTent of the disease), которая используется до проведения какого-либо терапевтического вмешательства и основывается на результатах анатомической визуализации при постановке диагноза [11].

Стратификация пациентов на группы риска

При проведении настоящего исследования использовалась стратификация пациентов на группы риска при ГБ в рамках стратегии протоколов группы SIOPEL [4, 11]. В качестве критериев использовались: возраст ребенка на момент постановки диагноза, стадия по системе PRETEXT, вовлечение магистральных сосудов печени, уровень АФП в сыворотке крови, наличие отдаленных метастазов, спонтанного разрыва опухоли.

Стратификация пациентов на группы риска осуществлялась путем совместного обсуждения результатов проведенных обследований с рентгенологами, специалистами ультразвуковой диагностики, детским онкологом с обязательным привлечением оперирующего хирурга.

К группе стандартного риска относились пациенты с локализованной опухолью (PRETEXT I, II и III) без дополнительных неблагоприятных критериев, таких как низкий уровень АФП, вовлечение магистральных сосудов (3 печеночных вен и/или нижней полой вены – V3; 2 ветвей и/или ствола воротной вены – P2), распространение опухоли за пределы капсулы печени (E1), спонтанный разрыв опухоли (H1) и отдаленные метастазы (M1).

В период с 02.2012 по 12.2016 пациенты с ГБ стратифицировались на группу стандартного и группу высокого риска [11]. Начиная с 01.2017 дополнительно выделялась группа очень высокого риска [4].

Необходимо отметить, что критерии группы стандартного риска за время проведения настоящего исследования не изменялись.

Риск-адаптированная терапия пациентов с гепатобластомой

Лечение пациентов с ГБ проводилось по протоколам группы SIOPEL (SIOPEL-3 и SIOPEL-4), одобренным ученым советом Центра им. Дмитрия Рогачева в 2011 г. В период с 02.2012 по 12.2016 лечение пациентов групп стандартного и высокого риска осуществлялось по протоколам SIOPEL-3

SR и SIOPEL-4 [5, 12], с 01.2017 – по протоколам SIOPEL-3 SR и SIOPEL-3 HR [5, 13], пациентов группы очень высокого риска – по протоколу SIOPEL-4 [12]. На протяжении всего периода исследования больные, стратифицированные в группу стандартного риска, получали лечение по протоколу SIOPEL-3 SR, включающее монотерапию цисплатином.

Протокол лечения пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска

Всем пациентам независимо от возраста проводилась химиотерапия по протоколу SIOPEL-3 SR для группы стандартного риска с применением цисплатина в монорежиме. Суммарно предусмотрено 6 курсов химиотерапии. Введение цисплатина осуществлялось внутривенно в виде 24-часовой инфузии, интервал между курсами 14 дней. Цисплатин вводился из расчета 80 мг/м² для пациентов старше 1 года и весом более 10 кг. Детям младше 1 года и весом от 5 до 10 кг цисплатин вводился в дозе 2,6 мг/кг массы тела, детям весом менее 5 кг – в дозе 1,7 мг/кг массы тела.

В плане сопроводительной терапии использовалась инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м²/сут с дотацией электролитов.

Цисплатин рассматривается как препарат с выраженным эметогенным потенциалом, в связи с чем сопроводительная терапия включала в себя обязательную адекватную профилактику тошноты и рвоты на основе комбинации антагонистов 5-HT₃-серотониновых рецепторов и дексаметазона [8]. Всем пациентам на весь период химиотерапии, начиная с первого цикла, назначались препараты магния, исходя из физиологической потребности, которая составляет 5–15 мг/кг/сут, в среднем 6–8 мг/кг/сут перорально.

Параллельно с введением цисплатина не рекомендовалось использование нефротоксичных антибиотиков группы аминогликозидов (амикацин, гентамицин), трициклических гликопептидов (ванкомицин) и петлевых диуретиков (фуросемид) [8].

Критериями начала курса химиотерапии являлись следующие гематологические показатели: абсолютное число нейтрофилов (АЧН) и количество тромбоцитов должно достигнуть показателей выше 0,75 × 10⁹/л и 75 × 10⁹/л соответственно. Рекомендовалось отложить химиотерапию (максимум на 2 нед) до тех пор, пока не будут достигнуты эти показатели, а не сокращать дозу препаратов. Рутинное назначение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) с учетом низкой миелотоксичности проводимой терапии не рекомендовалось.

Оценка ответа на терапию проводилась после 2-го, 4-го и 6-го курсов химиотерапии, уровня АФП –

еженедельно (в 1-й, 8-й и 15-й дни курса) до момента нормализации данного показателя.

Для оценки ответа на фоне проводимой терапии использовались следующие методы:

– после 2-го курса – УЗИ органов брюшной полости с определением уровня АФП в сыворотке крови;

– после 4-го курса (перед проведением хирургического этапа лечения) – УЗИ органов брюшной полости с доплерографией магистральных сосудов печени, рентгеновская КТ органов брюшной полости с внутривенным болюсным фазовым контрастированием и/или МРТ органов брюшной полости с использованием контрастного препарата на основе гадоксетовой кислоты и режима оценки состояния желчных протоков, а также панкреатического протока (магнитно-резонансная холангтопанкреатография), эзофагогастродуоденоскопия в целях определения состояния вен пищевода, а также исключения инвазии опухоли в стенку желудка (в случае наличия подозрительных участков стенки желудка необходима биопсия), ЭхоКГ, оценка уровня кортизола в крови, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки. В рамках научного проекта в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с 06.2017 использовали скинтиграфию печени перед отсроченной операцией для оценки резервной функции планируемого остатка печеночной паренхимы с применением препарата бромезида, который представляет собой комплекс технеция-99m с 2,4,6-триметил-3-бромфенилкарбамоилметилиминодиуксусной кислотой и при внутривенном введении поглощается полигональными (звездчатыми) клетками печени (hepatic stellate cell), находящимися в перисинусоидальном пространстве печеночной дольки [14].

Планирование хирургического вмешательства начиналось в момент постановки диагноза и междисциплинарного обсуждения результатов инициального обследования с обязательным привлечением оперирующего хирурга. Хирургическое лечение, направленное на радикальное удаление первичной опухоли, являлось отсроченным. Его рекомендовалось проводить после 4–6 курсов химиотерапии. Выполнение резекции печени с опухолью, как правило, планировалось после 4-го курса химиотерапии. Если после 4 курсов проведение отсроченного хирургического вмешательства представлялось невозможным, но отмечался объективный ответ на химиотерапию, пациенту предписывалось еще максимум 2 курса цисплатина в монорежиме (суммарно 6) с выполнением радикальной операции после них. В случае выполнения хирургического вмешательства после 6-го курса цисплатина адъювантная терапия не проводилась.

В период с 01.2012 по 05.2017 операции проводились на базе отделения пересадки печени РНЦХ

им. акад. Б.В. Петровского (заведующий отделением д-р мед. наук А.В. Филин). С 06.2017 резекции печени у пациентов с ГБ проводились на базе отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (заведующий отделением д-р мед. наук Н.С. Грачев, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии д-р мед. наук Д.Г. Ахаладзе).

После проведения хирургического этапа лечения выполнялось гистологическое исследование послеоперационного материала с оценкой степени посттравматического патоморфоза и краев резекции:

R0 – блок удаленных тканей включает в себя всю опухоль с капсулой, зону реактивного воспаления, а также часть окружающих тканей без изменения структуры;

R1 – линия резекции проходит через капсулу опухоли или зону реактивного воспаления, в ложе удаленной опухоли остаются ее микроскопические элементы;

R2 – в зоне резекции визуализируется макроскопически различимая ткань опухоли.

После 6 курсов химиотерапии и отсроченного хирургического вмешательства проводилось комплексное обследование в целях оценки ответа на проведенную терапию.

В плане обследования применялись следующие методы: МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием гадооксетовой кислотой или КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, УЗИ органов брюшной полости, определение уровня АФП в сыворотке крови, оценка вызванных слуховых потенциалов.

В случае отсутствия данных за наличие опухолевых очагов в исследуемых анатомических областях по данным проведенного обследования комплексная противоопухолевая терапия по протоколу SIOPEL-3 считалась завершённой. Рекомендовалось проведение диспансерного наблюдения по ранее опубликованному плану [15]. В случае выявления прогрессирования основного заболевания пациенты исключались из протокола.

Критерии оценки ответа на терапию

Для оценки ответа на проведенную терапию использовались критерии группы SIOPEL. В рамках данных критериев были выделены следующие варианты ответа: полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания, прогрессия заболевания.

Под ПО понимали отсутствие признаков заболевания и нормальный уровень АФП в сыворотке крови (для соответствующего возраста). Под ЧО – любое сокращение объема опухоли, ассоцииро-

ванное со снижением уровня АФП более чем на 1 log от начального значения, при этом отсутствие изменения фактического объема опухоли при стабильном сокращении уровня АФП также рассматривалось как ответ на лечение. Критериями стабилизации являлись отсутствие изменения объема опухоли или уровня АФП, или снижение уровня АФП меньше, чем на 1 log от инициальных значений. Прогрессия заболевания определялась как явное увеличение в одном измерении или более размеров опухоли и/или любое повышение концентрации АФП в сыворотке крови (3 последовательных анализа 1–2 раза в неделю) даже без клинических (физикальных и/или радиологических) проявлений возобновления роста опухоли [8].

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 ELSTAT с применением методов описательной статистики (средние значения, медиана). Оценка выживаемости проводилась по методу Каплана–Майера, для сравнения кривых применялся критерий log-rank. При расчете 95% доверительных интервалов (ДИ) была применена формула Гринвуда. ОВ определялась в качестве временного интервала между датой постановки диагноза и датой смерти (независимо от причины) или датой последнего наблюдения. Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения. БСВ определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, даты модификации химиотерапии путем добавления цитостатических препаратов, развития второй опухоли, даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась на основе того же метода, что и БСВ, за исключением того, что факт изменения химиотерапии в сторону эскалации не рассматривался в качестве события. Эти параметры анализа выживаемости были выбраны для возможности сравнения полученных в настоящем исследовании данных с результатами

ранее опубликованных международных исследований [5, 16]. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 15.01.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 01.02.2012 по 30.12.2019 (94 мес) зарегистрированы 95 пациентов с ГБ, из них в группу стандартного риска стратифицированы 60 (63,2%) больных. Медиана возраста всей группы пациентов составила 11,9 (разброс 0,0–87,7) мес. С учетом оценки эффективности монотерапии цисплатином как основной цели настоящей публикации в анализ включены только пациенты, которые получали данный препарат в монорежиме ($n = 54$). Шесть больных исключены из анализа эффективности монотерапии цисплатином, но оценивались при изучении ОВ для всей группы пациентов. Причины исключения представлены в *таблице 1*.

Дальнейший анализ проведен в группе из 54 пациентов, которым инициирована монотерапия цисплатином. Медиана возраста больных в исследуемой группе на момент постановки диагноза ГБ составила 11,3 (разброс 0,0–87,7) мес. Мальчиков было 25 (46,2%), девочек – 29 (53,8%). Соотношение мальчики:девочки составило 0,86:1. Распределение по возрасту в данной группе пациентов выглядело следующим образом: дети первого года жизни – 28 (51,8%), от 1 года до 2 лет – 14 (25,9%), от 3 до 8 лет – 12 (22,3%). При распределении пациентов по стадиям PRETEXT превалировала стадия II – 30 (55,6%) пациентов, далее следовали стадия I – 14 (25,9%) и стадия III – 10 (18,5%) пациентов.

Таблица 1
Причины исключения пациентов из анализа эффективности монотерапии цисплатином

Table 1
Causes for exclusion of patients from the analysis of the effectiveness of cisplatin monotherapy

Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Причина исключения The cause for exclusion
10,2	Женский Female	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug
3,4	Мужской Male	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug
12,8	Женский Female	I	Смерть до начала лечения (тромбоэмболические осложнения после биопсии) Death before treatment (thromboembolic complications after biopsy)
41,1	Женский Female	II	Инициальная резекция опухоли Initial tumor resection
13,5	Женский Female	I	Инициальная резекция опухоли Initial tumor resection
53,9	Женский Female	II	Применение в терапии более 1 препарата Therapy with more than 1 drug

Медиана уровня АФП на момент постановки первичного диагноза составила 162 979 (разброс 129–2 000 000) нг/мл (*таблица 2*). У 50 (92,5%) пациентов диагноз был верифицирован гистологически.

Всем пациентам, включенным в настоящий анализ, начато проведение монотерапии цисплатином. При оценке ответа на терапию у 51 (94,4%) пациента отмечен ЧО. В 1 случае зафиксировано

Таблица 2
Общая характеристика пациентов с ГБ группы стандартного риска, включенных в анализ эффективности терапии цисплатином ($n = 54$)

Table 2
General characteristics of standard-risk patients with hepatoblastoma (HB) included in the analysis of the effectiveness of cisplatin therapy ($n = 54$)

Параметр Parameter	Значение Value
Характеристика пациентов Patient characteristics	
Возраст, месяцы Age, months	11,3 (разброс 0,0–87,7) 11.3 (range 0.0–87.7)
Возрастные группы, n (%): Age groups, years, n (%):	
< 1 года < 1 year	28 (51,8)
1–2 года 1–2 years	14 (25,9)
3–8 лет 3–8 years	12 (22,3)
Пол, n (%): Gender, n (%):	
мальчики male	25 (46,2)
девочки female	29 (53,8)
Соотношение мальчики:девочки Male:female ratio	0,86:1
Вес при рождении, г Birth weight, g	3573,5 (разброс 1520–4210) 3573.5 (range 1520–4210)
Наследственные синдромы, n (%) Hereditary syndromes, n (%)	2 (3,7)
АФП, нг/мл (инициально), $n = 53$ Alpha-fetoprotein (AFP), ng/ml (initial), $n = 53$	162 979 (разброс 129–2 000 000) 162 979 (range 129–2 000 000)
Гемоглобин, г/л (инициально), $n = 51$ Hemoglobin, g/l (initially), $n = 51$	101 (разброс 55–166) 101 (range 55–166)
Тромбоциты, тыс/мкл (инициально), $n = 51$ Platelets, thousand/ μ l (initially), $n = 51$	665 (разброс 138–1306) 665 (range 138–1306)
Метод верификации диагноза, n (%): Method of diagnosis verification, n (%):	
гистологическое исследование histological examination	50 (92,5)
клинико-рентгенологический clinical and radiological	4 (7,5)
Характеристика опухоли Tumor characteristics	
Стадия по PRETEXT, n (%): PRETEXT stage, n (%):	
I	14 (25,9)
II	30 (55,5)
III	10 (18,5)
Дополнительные критерии стадирования PRETEXT Additional PRETEXT staging criteria	
C0/C1, n (%)	50 (92,5)/4 (7,5)
E0/E1, n (%)	54 (100)/0 (0)
F0/F1, n (%)	53 (98)/1 (2)
H0/H1, n (%)	54 (100)/0 (0)
M0/M1, n (%)	54 (100)/0 (0)
N0/N1, n (%)	54 (100)/0 (0)
P0/P1, n (%)	47 (87)/7 (13)
V0/V1–V2, n (%)	40 (74)/10 (26)

отсутствие ответа после 2 курсов цисплатина, что потребовало интенсификации терапии и продолжения лечения по протоколу SIOPEL-4. В 2 случаях наблюдалась прогрессия заболевания после 2 и 4 курсов лечения. Данным пациентам также потребовалась эскалация проводимой терапии (таблица 3).

Анализ сроков и объема хирургического лечения у всех пациентов, включенных в анализ оценки эффективности монотерапии цисплатином ($n = 54$), продемонстрировал, что во всех случаях удалось выполнить резекцию печени с опухолью. Трансплантация печени не потребовалась ни у одного пациента. В 43 (79,6%) случаях хирургическое лечение было проведено в сроки, рекомендованные протоколом – после 4 курсов терапии цисплатином (таблица 4). Следует отметить, что из-за организационных проблем у 4 (7,4%) пациентов операция была выполнена после 2 курсов терапии, что не повлияло на ее эффективность и отдаленные результаты лечения.

При анализе радикальности хирургического лечения было показано, что у 52 (96%) пациентов операция на основании результатов планового гистологического исследования оценивалась как R0, у 2 (4%) больных отмечены положительные края резекции (R1). У одного из них в последующем отмечены послеоперационные осложнения, повлекшие

смерть ребенка, у второго развился метастатический рецидив заболевания.

Модификация терапии за счет ее интенсификации потребовалась суммарно 5 (9,3%) больным, включая 2 пациентов, упомянутых ранее, с прогрессированием заболевания (таблица 3). В 3 случаях включение в программу терапии дополнительных цитостатических препаратов не было связано с доказанной прогрессией заболевания. Так, у 1 ребенка в ходе инициальной чрескожной толстоигольной биопсии отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения. Ему проводилась программная терапия с достижением ЧО после 4 курсов цисплатина, однако в ходе выполнения планового хирургического вмешательства отмечено поражение большого сальника опухолевыми клетками, что потребовало модификации проводимой терапии путем перевода пациента на протокол SIOPEL-3 HR (альтернирующие курсы карбоплатина/доксорубицина и цисплатина). В 1 случае после завершения всех 6 предписанных протоколом курсов лечения резектабельность опухоли вызывала сомнения, что потребовало проведения дополнительного цикла терапии по схеме карбоплатин/доксорубицин в целях подготовки родственного донора перед возможной трансплантацией печени. Однако интраоперационно было принято

Таблица 3

Характеристика пациентов, потребовавших модификации программной терапии

Table 3

Characteristics of patients requiring modification of program therapy

№	Возраст, месяцы Age, months	Пол Gender	Стадия по PRETEXT PRETEXT stage	Критерии FPV FPV criteria	Инициальный уровень АФП, нг/мл Initial AFP level, ng/ml	Причины модификации терапии Causes for therapy modifications	Сроки модификации терапии Timing of therapy modification	Модификация программной терапии Modification of program therapy	Ответ на терапию Response to therapy	Исход и длительность наблюдения Outcome and follow-up time
1	36,8	Мужской Male	II	F0, P0, V0	20 041	Отсутствие объективного ответа Lack of objective response	После 2 курсов After 2 courses	SIOPEL-4	Полный ответ Complete response	Жив, 96,8 мес Alive, 96.8 months
2	26,7	Женский Female	II	F1, P0, V1	1 314 191,6	Выявление поражения большого сальника в ходе отсроченной операции Detection of greater omentum involvement during delayed surgery	После 4 курсов After 4 courses	CARBO/DOXO – CDDP	Полный ответ Complete response	Жив, 17,5 мес Alive, 17.5 months
3	5,3	Женский Female	III	F0, P1, V1	186 042	Отсутствие возможности проведения операции The inability to carry out the operation	После 6 курсов After 6 courses	Дополнительный 7-й цикл CARBO/DOXO Additional 7 th cycle CARBO/DOXO	Полный ответ Complete response	Жив, 20 мес Alive, 20 months
4	6,6	Мужской Male	III	F0, P0, V0	151 229	Прогрессия Progression	После 4 курсов After 4 courses	PLADO	Полный ответ с последующим развитием рецидива Complete response followed by relapse	Жив, 47 мес Alive, 47 months
5	21,3	Мужской Male	II	F0, P0, V0	202 868,6	Прогрессия Progression	После 2 курсов After 2 courses	CARBO/DOXO	Прогрессия Progression	Умер, 37,7 мес Died, 37.7 months

Примечание. F – мультифокальность; P – поражение воротной вены; V – поражение печеночных вен и/или нижней полой вены.
Notes. F – multifocality; P – portal vein involvement; V – involvement of the hepatic veins and/or inferior vena cava.

Таблица 4

Характеристика сроков и объема выполненных хирургических вмешательств

Table 4

Characteristics of the timing and the extent of surgical interventions performed

Параметр Parameter	n (%)
Количество курсов химиотерапии до выполнения резекции печени* The number of chemotherapy courses before liver resection*	
2	4 (7,4)
3	0
4	43 (79,6)
5	4 (7,4)
6	2 (3,7)
7	1 (1,9)
Всего Total	54 (100)
Объем хирургического вмешательства The extent of surgery	
R0	52 (96)
R1	2 (4)
R2	0 (0)
Всего Total	54 (100)

Примечание. * – у пациентов, потребовавших модификации системной терапии, при расчете количества курсов учитывалась терапия второй линии.

Note. * – in patients requiring modification of systemic therapy, second-line therapy was taken into account when calculating the number of courses.

решение о возможности выполнения анатомической резекции печени (таблица 3, пациент №3). Подробная характеристика пациентов, которым потребовалась модификация терапии за счет применения дополнительных цитостатических препаратов, представлена в таблице 3.

Следует отметить, что у 1 ребенка с врожденной ГБ после выполнения отсроченной операции после 4-го курса терапии цисплатином отмечено развитие нефротоксичности, послужившее основанием к завершению лечения. В настоящее время ребенок жив без признаков болезни, длительность наблюдения составила 94,3 мес.

Медиана наблюдения за пациентами составила 47,1 (разброс 2–99) мес. Из 54 пациентов, включенных в анализ, 52 (96,3%) живы, 2 (3,7%) умерли. Рецидивы/прогрессирование заболевания выявлены в 4 (7,4%) случаях. У 2 пациентов отмечено прогрессирование заболевания на фоне проводимой терапии: в одном случае после 2 курсов терапии цисплатином, во втором – после 4 курсов, в ранние сроки после выполнения планового хирургического лечения. Последний пациент подробно описан в предшествующей публикации [17]. У 2 больных отмечен метастатический рецидив ГБ. У девочки с диагностированной в возрасте 0,6 месяца ГБ, выполненной отсроченной R1-резекцией через 12,6 мес от момента постановки диагноза, констатировано метастатическое поражение легких. Ребенку успешно проведена комбинированная противорецидивная терапия, достигнут ПО, длительность наблюдения от момента поста-

новки диагноза составила 26,9 мес. Данный случай также был подробно описан ранее [18]. Во втором случае у мальчика с диагностированной в возрасте 12,1 месяца ГБ через 14,2 мес от момента постановки диагноза констатированы метастатическое поражение легких и мультифокальное поражение головного мозга. На момент проведения анализа ребенку проводилась противорецидивная терапия.

Причинами смерти 2 (3,7%) пациентов являлись рефрактерное течение заболевания и развитие осложнений после планового отсроченного хирургического вмешательства в объеме R1-резекции.

Проведен анализ выживаемости всех 60 зарегистрированных пациентов группы стандартного риска за период проведения исследования. Трехлетняя ОВ всех больных ($n = 60$) составила 96,7% (95% ДИ 92,1–100), ВБП – 89,8% (95% ДИ 82,0–97,5) (рисунки 1). При анализе выживаемости у пациентов, получавших монотерапию цисплатином ($n = 54$), получены следующие показатели: 3-летняя ОВ – 98,1% (95% ДИ 94,6–100), БСВ – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6), ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) (рисунки 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Лечение пациентов с ГБ может рассматриваться как одна из успешных моделей внедрения риска-адаптированной терапии в детской онкологии [3, 4, 19]. Несколькими крупными исследовательскими группами были проведены проспективные клинические исследования, которые позволили выделить группы риска, требующие дифференцированного подхода к терапии.

Фундаментальная идеология лечения, разработанная группой SIOPEL, основывалась на инициальной биопсии с последующим проведением предоперационной химиотерапии у всех пациентов, независимо от начального распространения опухоли [4]. Отсроченная операция выполнялась после нескольких курсов предоперационной ПХТ с последующим проведением циклов адьювантной терапии.

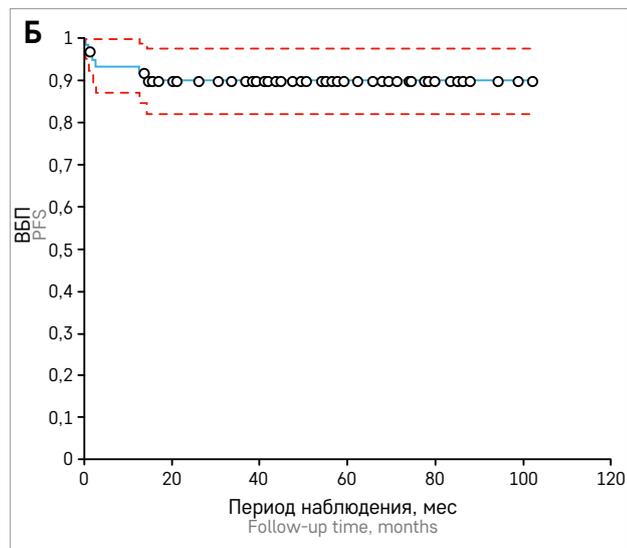
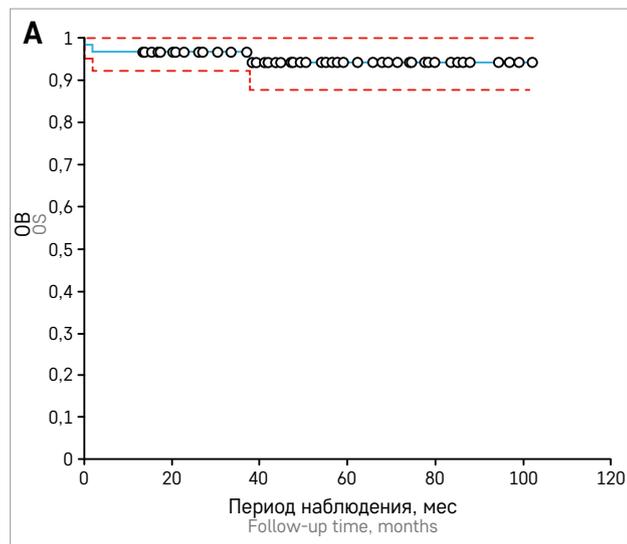
SIOPEL-1 было первым международным проспективным исследованием, в котором использовалась концепция неоадьювантной химиотерапии и отсроченного хирургического вмешательства. В исследование были включены 193 пациента из 91 центра в 30 странах мира за период 1990–1994 гг. [20]. Следует отметить, что всем пациентам, независимо от инициальных характеристик опухоли, проводилась терапия по схеме PLADO, включающая цисплатин и доксорубин. Суммарно было предписано проведение 6 курсов ПХТ, при этом отсроченная операция, как правило, рекомендовалась после 4-го курса терапии. Анализ прогностических факторов показал, что

Рисунок 1

Трехлетняя выживаемость всех пациентов, включенных в исследование ($n = 60$): А – ОВ составила 96,7% (95% ДИ 92,1–100); Б – ВБП – 89,8% (95% ДИ 82,0–97,5)

Figure 1

The three-year survival rates for all patients included in the study ($n = 60$): А – overall survival (OS) was 96.7% (95% confidence interval (CI) 92.1–100); Б – progression-free survival (PFS) was 89.8% (95% CI 82.0–97.5)



наиболее значимыми из них являлись стадия по системе PRETEXT и наличие отдаленных метастазов [21].

Параллельно с группой SIOPEL в Северной Америке изучались вопросы оптимизации адъювантной терапии у пациентов, которым на первом этапе выполнялась резекция печени с опухолью. Полученные данные указывали на ключевую роль цисплатина как наиболее активного цитостатического препарата в лечении ГБ [22].

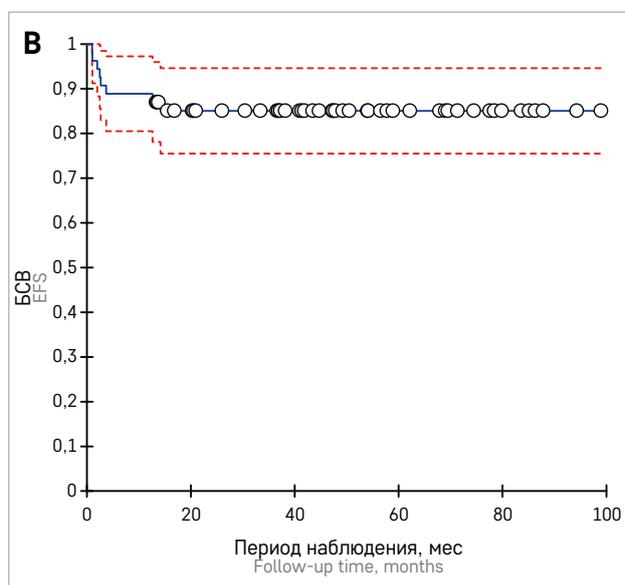
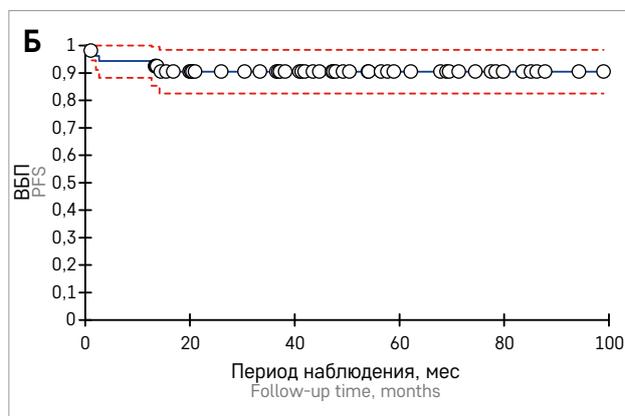
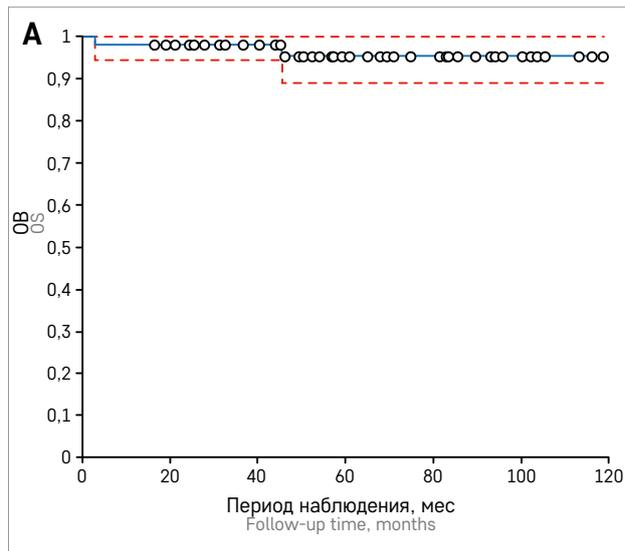
Вышеупомянутые данные легли в основу исследования SIOPEL-2, в котором впервые пациенты с ГБ были стратифицированы на группу стандартного риска, под которой понимали поражение,

Рисунок 2

Трехлетняя выживаемость пациентов, получавших цисплатин ($n = 54$): А – ОВ составила 98,1% (95% ДИ 94,6–100); Б – ВБП – 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4); В – бессобытийная выживаемость (БСВ) – 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6)

Figure 2

The three-year survival rates for patients receiving cisplatin ($n = 54$): А – OS was 98.1% (95% CI 94.6–100); Б – PFS was 90.5% (95% CI 82.5–98.4); В – event-free survival (EFS) was 85.1% (95% CI 75.5–94.6)



ограниченное капсулой печени и не распространяющееся более чем на 3 сектора печени (PRETEXT I–III), и на группу высокого риска, куда были отнесены пациенты с большей распространенностью опухолевого процесса, включая стадию PRETEXT IV и наличие отдаленных метастазов [16]. Основной целью исследования была оценка эффективности 2 режимов риск-адаптированной терапии, включающей интенсификацию лечения у пациентов группы высокого риска путем добавления карбоплатина к цисплатину и доксорубину. Напротив, у больных группы стандартного риска впервые была предпринята попытка деэскалации терапии путем отказа от доксорубина, обладающего известной кардиотоксичностью, и применения цисплатина только в монорежиме (суммарно 6 циклов, курсовая доза препарата 80 мг/м², кумулятивная доза 480 мг/м²).

В этом исследовании в группу стандартного риска были включены 77 пациентов, однако предписанную монотерапию цисплатином получили только 67 больных [16]. Медиана возраста в этой группе составила 16 (разброс 0–82) мес. При распределении по стадиям PRETEXT стадия I была установлена у 6, II – у 36, III – у 25 пациентов. Оценка ответа осуществлялась после 2 введений цисплатина и продемонстрировала достижение частичного ответа в 90% случаев (60/67 пациентов). У 2 больных было отмечено прогрессирование заболевания, у 5 – стабилизация, что потребовало интенсификации режимов ПХТ. Часть пациентов в последующем по решению лечащих врачей также получали дополнительные курсы карбоплатина/доксорубина ($n = 13$). Тем не менее была подтверждена высокая эффективность цисплатина в качестве моноагента, частота резекций достигала 84%. Медиана наблюдения за пациентами составила 48 мес. Трехлетняя БСВ, рассчитанная на всех пациентов группы стандартного риска ($n = 67$) и рассматривающая переход на другую схему терапии как событие, составила 73%, ОВ была равна 91%. Важным явилось то, что у пациентов, достигших полного ответа на монотерапии цисплатином рецидивов заболевания зафиксировано не было [16].

Успешное пилотное исследование SIOPEL-2 явилось основой для проспективного рандомизированного исследования III фазы SIOPEL-3 SR, направленного на сравнение 2 режимов терапии у пациентов с ГБ группы стандартного риска (PLADO против монотерапии цисплатином) [5]. За период 1998–2006 гг. 126 пациентов были рандомизированы на терапию цисплатином (110 больным терапия проведена строго по протоколу), 129 – на терапию по схеме PLADO. Первичной конечной точкой исследования являлась частота полной резекции опухоли. Было показано,

что частота полной резекции не различалась в группе цисплатина и PLADO как при проведении анализа на всей когорте рандомизированных пациентов (анализ intention-to-treat, 90% против 95%), так и у больных, которые получили терапию строго по протоколу (per-protocol, 99% против 95%). Трехлетняя БСВ, определяемая по стандартным критериям, и ОВ также не различались. В группе цисплатина данные показатели составили 95% и 83% против 93% и 85% в группе цисплатина/доксорубина. Следует подчеркнуть, что частота токсичности III–IV степени была ожидаемо выше у пациентов, получавших режим PLADO [5].

Таким образом, монотерапия цисплатином в исследованиях SIOPEL стала рассматриваться как стандарт лечения для пациентов группы стандартного риска [4]. Основной проблемой данной терапии являлась кумулятивная доза цисплатина, составлявшая 480 мг/м², что сопровождалось значимой частотой развития ототоксичности.

В Российской Федерации на момент внедрения на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева программной терапии по протоколам SIOPEL опыт применения цисплатина в монорежиме отсутствовал [6], основу лечения составляли схемы, включающие помимо цисплатина доксорубин и карбоплатин.

Выбранная нами концепция лечения пациентов с ГБ, основанная на предоперационной терапии, представлялась наиболее оптимальной. Это было связано с целым рядом особенностей оказания специализированной медицинской помощи детям с ГБ в нашей стране, в первую очередь с ограниченным числом центров, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии у пациентов данной возрастной группы со злокачественными новообразованиями. С одной стороны, данный факт может рассматриваться как положительный, поскольку пациенты с редкими опухолями, требующие сложных хирургических вмешательств, должны концентрироваться в крупных центрах, с другой стороны, это может привести к ожиданию госпитализации и задержке начала специфической терапии. Важной особенностью протоколов группы SIOPEL является идентичная инициальная терапия в виде одного введения цисплатина в дозе 80 мг/м² независимо от группы риска [4], что позволяет лечащим врачам в течение 7 дней завершить необходимое обследование, провести междисциплинарное обсуждение для корректной оценки распространенности процесса и, следовательно, выбора оптимальной терапии в зависимости от группы риска. Неoadьювантная терапия позволяет добиться сокращения размеров опухоли, нарушает ее кровоснабжение, снижает риск интраоперационного разрыва и позволяет проспективно планировать хирургический этап лечения в сроки, предписанные программой лечения.

Наш анализ выявил несколько важных аспектов диагностики и ведения пациентов с ГБ, на которых необходимо заострить внимание. В первую очередь это важность соблюдения принципов абластики при выполнении первичной биопсии опухоли. Биопсия новообразования печени должна выполняться только хирургом, который имеет опыт выполнения подобных операций, при этом методика проведения должна обеспечить адекватный гемостаз для предотвращения диссеминации опухолевых клеток [23].

В описанной нами когорте 1 пациент умер в раннем послеоперационном периоде после выполнения лапароскопической биопсии печени, осложнившейся массивным кровотечением и последующими тромбозомболическими осложнениями. В другом случае у ребенка после толстоигольной биопсии печени было отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения. Следует отметить, что система PRETEXT не рассматривает кровотечение, развившееся после биопсии, как фактор, требующий интенсификации терапии. Тем не менее в представленном выше случае (таблица 3, пациент №2) в ходе планового хирургического вмешательства, несмотря на выполнение радикальной операции на печени, были выявлены опухолевые депозиты в большом сальнике, которые могли быть следствием состоявшегося кровотечения. Интенсификация терапии с добавлением карбоплатина и доксорубина позволила добиться длительной безрецидивной выживаемости, однако подчеркнула важность гемостаза в процессе первичной операции.

Недавний анализ пациентов ($n = 121$), включенных в протокол COG ANEP0731 и подвергнутых на первом этапе биопсии печени в связи с нерезектабельной опухолью, продемонстрировал, что заместительные гемотрансфузии для коррекции кровотечения после биопсии требовались в 26% случаев. При этом авторы показали, что заместительные гемотрансфузии требовались исключительно при выполнении открытой ($n = 27/76$, 36%) и лапароскопической ($n = 4/17$, 24%) биопсии по сравнению с чрезкожной толстоигольной биопсией ($n = 0/28$, 0%) [23].

Следует отметить, что ряду пациентов в нашей когорте (7,5%) диагноз был установлен на основании клиничко-рентгенологических данных и повышения уровня АФП, при этом во всех случаях диагноз ГБ был подтвержден при выполнении отсроченного хирургического вмешательства. Текущие клинические рекомендации позволяют в ряде случаев устанавливать клиничко-рентгенологический диагноз при условии невозможности выполнения хирургического вмешательства или при дополнительных рисках для больного в случае выполнения биопсии (например, при наличии коагулопатии) [8].

Как уже подчеркивалось выше, чрезвычайно важным является выполнение анатомической визуализации высокого качества, включающей рентгеновскую КТ с обязательным внутривенным болюсным введением контрастных препаратов и соблюдением всех фаз контрастирования и МРТ с предпочтительным использованием гепатотропных контрастных веществ с проведением фазового болюсного контрастирования и получением гепатоспецифической фазы контрастирования. Окончательно группа риска может быть установлена только при интегральной оценке результатов УЗИ, КТ и МРТ, которые носят взаимодополняющий характер и позволяют определить не только количество вовлеченных секторов печени, но и взаимосвязь опухоли с крупными сосудами (воротная вена и ее ветви, печеночные вены, нижняя полая вена). При этом данное обсуждение должно осуществляться с привлечением хирурга, который будет в будущем выполнять отсроченную операцию. Наш опыт показывает, что проспективное планирование хирургического вмешательства во всех случаях позволило выполнить резекцию опухоли. Трансплантация печени не потребовалась ни в одном случае.

Чрезвычайно важной для нашей страны является необходимость определения точных значений АФП, поскольку многие клиничко-диагностические лаборатории при фактическом очень высоком уровне данного показателя указывают значения выше какого-то порога без указания точных цифр. Подробный анализ динамики АФП на фоне проведения монотерапии цисплатином был проведен нами ранее [24].

Оценка ответа проводится после 2 и 4 курсов терапии цисплатином. В нашей практике мы выполняем оценку уровня АФП и УЗИ с описанием волюметрических показателей опухоли. Объективный ответ был констатирован у 51/54 пациента, при этом после 2 курсов терапии только в 1 случае была документирована прогрессия заболевания. У 1 пациента была констатирована стабилизация, что потребовало перевода на другую линию терапии с последующим выполнением радикального хирургического вмешательства. В дополнение к 2 указанным случаям у 1 пациента с объективным ответом после 2 курсов терапии отмечено прогрессирование в ранние сроки после отсроченного хирургического вмешательства.

Важно подчеркнуть, что ответ на терапию, согласно критериям группы SIOPEL, может включать не только уменьшение объема опухоли, но и снижение уровня АФП. При этом в случае отсутствия динамики со стороны размеров новообразования, но при условии стабильного снижения уровня АФП ситуация должна трактоваться как ответ на терапию и требовать продолжения введения цисплатина в монорежиме.

Частота резекций печени в нашем исследовании была сопоставима с международными данными. В 96% случаев была выполнена R0-резекция, лишь у 2 пациентов определялись положительные края резекции. Следует отметить, что анализ большой группы пациентов с ГБ не продемонстрировал ухудшения прогноза у пациентов с R1-резекцией в группе стандартного риска по сравнению с R0-резекцией [25]. В связи с этим данная клиническая ситуация не требует модификации терапии, что и было сделано в нашем случае.

Изменение схемы терапии потребовалось только в нескольких случаях, при этом доля пациентов, у которых клиническая ситуация требовала применения дополнительных препаратов, была сопоставима с описанными ранее в международной литературе (таблица 5) [5, 16]. Интересным представляется то, что у 1 пациента с врожденной ГБ лечение было завершено после 4 курсов неoadьювантной терапии и радикального хирургического вмешательства по причине токсичности, без ухудшения отдаленного прогноза.

Полученные нами данные согласуются с цитируемыми выше оригинальными исследованиями группы SIOPEL. Трехлетняя ОВ для всех пациентов группы стандартного риска составила 96,7%

(95% ДИ 92,1–100). При анализе больных, которым была начата терапия по протоколу SIOPEL-3 SR, показатели 3-летней ОВ, БСВ и ВБП составили 98,1% (95% ДИ 94,6–100), 85,1% (95% ДИ 75,5–94,6) и 90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) соответственно, что сопоставимо с опубликованными международными данными (таблица 5) [5, 16]. Полученные результаты убедительно подтверждают эффективность монотерапии цисплатином у российских детей с ГБ группы стандартного риска. В настоящее время данная схема лечения включена в клинические рекомендации по лечению ГБ и может рассматриваться в качестве стандарта терапии [8].

Дальнейшая эволюция лечения ГБ группы стандартного риска должна быть направлена на снижение токсичности проводимой терапии и определение оптимальной длительности лечения и минимально достаточных суммарных доз цисплатина [26].

Как уже отмечалось выше, несмотря на высокую эффективность, основным неблагоприятным отдаленным побочным эффектом терапии цисплатином является ототоксичность. Частота ототоксичности у пациентов, получавших цисплатин, может достигать 63% [27]. В исследовании SIOPEL-6 в формате рандомизированного проспективного лечения оценивалась роль тиосульфата натрия в качестве отопротектора,

Таблица 5
Сравнительные результаты лечения пациентов с ГБ группы стандартного риска

Table 5
Comparative results of treatment of standard-risk HB patients

Характеристика Characteristic	SIOPEL-2 SR [16]	SIOPEL-3 SR [5]	Собственные данные Own data
Число пациентов, n Number of patients, n	67	126	54
Число пациентов, получавших другие химиопрепараты в первой линии терапии, n (%) The number of patients who received other chemotherapy drugs in the first line of therapy, n (%)	13 (19,4)	16 (12,6)	5 (9,3)
Ответ на терапию, n (%) Response to therapy, n (%)			
ЧО partial response	60 (89,5)	114 (90,5)	51 (94,4)
стабилизация stable disease	5 (7,5)	5 (4,0)	1 (1,8)
прогрессирование progression	2 (3,0)	6 (4,8)	2 (3,8)
нет данных no data		1 (0,8)	
Частота ответа, % Response rate, %	90	90,5	94,4
Частота резекций на момент окончания предоперационной терапии, % The frequency of resections at the end of preoperative therapy, %	97	95,2	98,1 ³
Трехлетняя ОВ Three-year OS	91 ± 7%	95% (95% ДИ 91–99) 95% (95% CI 91–99)	98,1% (95% ДИ 94,6–100) 98,1% (95% CI 94,6–100)
Трехлетняя БСВ Three-year EFS	73 ± 11% ¹	Нет данных No data	85,1% (95% ДИ 75,5–94,6) 85,1% (95% CI 75,5–94,6)
Трехлетняя ВБП Three-year PFS	89 ± 7%	83% (95% ДИ 77–90) ² 83% (95% CI 77–90) ²	90,5% (95% ДИ 82,5–98,4) 90,5% (95% CI 82,5–98,4)

Примечание. ¹ – в протоколе SIOPEL-2 SR в качестве события при анализе БСВ также учитывалась смена схемы ПХТ; ² – в оригинальной публикации описана как БСВ, однако включена в раздел ВБП, поскольку не учитывала смену линии терапии как событие; ³ – в 1 случае хирургическое вмешательство после 6 курсов не проведено, потребовалось продолжение ПХТ (таблица 3, пациент №3).

Notes: ¹ – in the SIOPEL-2 SR protocol, a change in the chemotherapy regimen was also considered as an event in the analysis of event-free survival; ² – described as EFS in the original publication, but included in the PFS section because it did not include a change in therapy as an event; ³ – in one case, surgery was not performed after 6 courses, and chemotherapy was continued (table 3, patient No. 3).

снижающего частоту развития тугоухости у детей. Пациенты получали стандартную терапию в виде 6 циклов цисплатина с или без тиосульфата натрия. Было показано, что применение тиосульфата натрия значительно снижает ототоксичность (grade 1 или выше у 18/55 (33%) пациентов в группе циплатина/тиосульфата натрия против 29/46 (63%) в группе цисплатина, $p = 0,002$) без отрицательного влияния на показатели БСВ и ОВ [27].

Важные данные о длительности адъювантной терапии у пациентов с первично резектабельными опухолями получены в исследовании ANEP0731 [28]. Пациенты со стадиями I–II по Evans получали 2 цикла адъювантной терапии по схеме цисплатин, 5-фторурацил и винкристин, при этом кумулятивная доза цисплатина составила лишь 200 мг/м². Несмотря на ограниченный объем системной терапии 4-летняя БСВ и ОВ были равны 92% (95% ДИ 79–97) и 88% (95% ДИ 72–95) соответственно.

В текущем проспективном исследовании РНТТ (Paediatric Hepatic International Tumour Trial) пациенты с ГБ стратифицируются на 4 группы риска [29]. При этом важным отличием протокола РНТТ от предшествующих исследований отдельных кооперированных групп является сочетание подходов группы SIOPEL и COG, включающее как возможность первичных резекций у ряда пациентов со стадиями PRETEXET I–II, так и проведение биопсии с последующей неoadъювантной терапией. Пациенты, стратифицированные в группу низкого риска, будут оценены на предмет резектабельности опухоли после 2 курсов монотерапии цисплатином. В случае, если резекция не представляется возможной, лечение будет продолжено в соответствии с протоколом SIOPEL-3 SR. В случае выполнения резекции после 2 курсов химиотерапии пациенты будут рандомизированы на 2 группы, получающие 2 или 4 цикла адъювантной терапии цисплатином. Таким образом, результаты

РНТТ могут оказать дальнейшее влияние на общую длительность терапии пациентов с ГБ группы стандартного риска и, возможно, привести к минимализации ПХТ и отдаленных побочных эффектов при сохранении высоких показателей выживаемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в нашем исследовании данные впервые продемонстрировали эффективность внедренной модели деэскалационной терапии, основанной на монотерапии циплатином, на большой группе российских пациентов с ГБ стандартного риска. Четкое следование текущим рекомендациям по первичной диагностике и стратификации на группы риска, а также проспективная регистрация данных пациентов в центрах, специализирующихся на гепатобилиарной хирургии, позволит поддерживать высокие показатели БСВ и ОВ, сопоставимые с международными.

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>
Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
Filin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4205-5627>
Kim E.F. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1806-9180>
Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
Feoktistova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2348-221X>
Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
Metelin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2399-6811>
Tereshchenko G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7317-7104>
Shchukin V.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7945-2565>
Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
Kachanov D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

- Lim I.I.P., Bondoc A.J., Geller J.I., Tiao G.M. Hepatoblastoma – The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)* 2018; 6 (1): 1. DOI: 10.3390/children6010001
- Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. In: Zimmermann A., Perilongo G., Malogolowkin M., von Schweinitz D. (eds.). *Pediatric Liver Tumors*. Springer; 2011. Pp. 15–23.
- 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
- 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
- Perilongo G., Maibach R., Shaford 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
- Рябов А.Б., Ким Э.Ф., Долгополов И.С., Керимов П.А., Поляков В.Г. Современные подходы в лекарственной терапии детей с гепатобластомой. *Врач* 2011; (12): 52–4.
- Kachanov D., Filin A., Moiseenko R., Usyckina A., Roschin V., Tereshchenko 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 Paediat-

- ric Oncology (SIOP) 2015. Cape Town, South Africa. 8–11 October, 2015. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (S4): 309–10.
8. Гепатобластома. Клинические рекомендации. ID 68. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/68_1. (Дата обращения 10.11.2022).
 9. Blohm M.E., Vesterling-Hörner D., Calaminus G., Göbel U. Alpha 1-feto-protein (AFP) reference values in infants up to 2 years of age. *Pediatr Hematol Oncol* 1998; 15 (2): 135–42. DOI: 10.3109/08880019809167228
 10. López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czauderna P., Hiyama E., Katzenstein H., et al. 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
 11. Roebuck D.J., Aronson D., Clapuyt P., Czauderna P., de Ville de Goyet J., Gauthier F., et al. 2005 PRETEXT: A revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol* 2007; 37 (2): 123–32. DOI: 10.1007/s00247-006-0361-5
 12. Zsiros J., Brugieres L., Brock P., Roebuck D., Maibach R., Zimmermann A., et al.; International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL). Dose-dense cisplatin-based chemotherapy and surgery for children with high-risk hepatoblastoma (SIOPEL-4): a prospective, single-arm, feasibility study. *Lancet Oncol* 2013; 14 (9): 834–42. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70272-9
 13. 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
 14. Ликарь Ю.Н., Ахаладзе Д.Г., Румянцев А.Г. Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры). *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2020; 7 (1): 62–9. DOI: 10.21682/2311-1267-2020-7-1-62-69
 15. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Филин А.В., Моисеенко Р.А., Терещенко Г.В., Феоктистова Е.В. и др. Диспансерное наблюдение пациен- тов с гепатобластомой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2014; (4): 79–89.
 16. Perilongo G., Shafford E., Maibach R., Aronson D., Brugieres L., Brock P., et al.; International Society of Paediatric Oncology–SIOPEL 2. Risk-adapted treatment for childhood hepatoblastoma. final report of the second study of the International Society of Paediatric Oncology – SIOPEL 2. *Eur J Cancer* 2004; 40 (3): 411–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2003.06.003
 17. Качанов Д.Ю., Алиев Т.З., Моисеенко Р.А., Рощин 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. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-58-65
 18. 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
 19. Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M., Meyers R.L. Treatment of hepatoblastoma: the North American cooperative group experience. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4 (5): 1717–23. DOI: 10.2741/492
 20. Pritchard J., Brown J., Shafford E., Perilongo G., Brock P., Dicks-Mireaux C., et al. Cisplatin, doxorubicin, and delayed surgery for childhood hepatoblastoma: a successful approach – results of the first prospective study of the International Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2000; 18 (22): 3819–28. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.22.3819
 21. Brown J., Perilongo G., Shafford E., Keeling J., Pritchard J., Brock P., et al. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma – results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000; 36 (11): 1418–25. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00074-5
 22. Ortega J.A., Krailo M.D., Haas J.H. Effective treatment of unresectable metastatic hepatoblastoma with cisplatin and continuous infusion doxorubicin chemotherapy: A report from the Childrens Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 9: 2167–76.
 23. Weldon C.B., Madenci A.L., Tiao G.M., Dunn S.P., Langham M.R., McGahren E.D., et al. Evaluation of the diagnostic biopsy approach for children with hepatoblastoma: A report from the children's oncology group AHEP 0731 liver tumor committee. *J Pediatr Surg* 2020; 55 (4): 655–9. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.05.004
 24. Моисеенко Р.А., Качанов Д.Ю., Слинин А.С., Филин А.В., Плясунова С.А., Феоктистова Е.В. и др. Кинетика альфа-фетопротеина у пациентов с гепатобластомой группы стандартного риска на фоне комбинированной противоопухолевой терапии. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019; 98 (4): 97–104. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-97-104
 25. 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
 26. Czauderna P., Garnier H. Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies. *F1000Res* 2018; 7: 53. DOI: 10.12688/f1000research.12239.1
 27. Brock P.R., Maibach R., Childs M., Rajput K., Roebuck D., Sullivan M.J., et al. Sodium Thiosulfate for Protection from Cisplatin-Induced Hearing Loss. *N Engl J Med* 201; 378 (25): 2376–85. DOI: 10.1056/NEJMoa1801109
 28. Katzenstein H.M., Langham M.R., Malogolowkin M.H., Krailo M.D., Towbin A.J., McCarville M.B., et al. Minimal adjuvant chemotherapy for children with hepatoblastoma resected at diagnosis (AHEP0731): a Children's Oncology Group, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (5): 719–27. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30895-7
 29. Paediatric Hepatic International Tumour Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03017326. [Internet] URL: <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/phitt/Protocol/Current/PHITT-Protocol-version-3-0-17Oct2018.pdf>. (Access 04.07.2021).

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

Нейробластома 1-й стадии с амплификацией гена *MYCN*: результаты ретроспективного мультицентрового исследования

М.Б. Белогурова¹, Т.В. Котлярова², Д.Ю. Качанов³, Л.Г. Фечина⁴, А.Н. Зайчиков⁴, Е.С. Митрофанова⁵, А.С. Слинин³, Т.В. Шаманская³

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург

²ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁴ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁵ГУЗ «Тюльская детская областная клиническая больница», Тула

Нейробластома (НБ) рассматривается в качестве модели для риск-адаптированной терапии злокачественных новообразований у детей. Использование комбинации прогностических факторов, таких как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, позволяет выделить 3 группы риска, характеризующихся различными объемами терапии и прогнозом заболевания. Однако стратификация пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики для больных данной группы значительно варьируют в протоколах крупных исследовательских групп по изучению НБ. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Был проведен сбор клинических данных о пациентах с НБ 1-й стадии по INSS и наличием амплификации гена *MYCN*, получавших лечение за период с 2013 по 2021 г., путем направления запросов и анкет в 77 специализированных (онкологических) медицинских учреждений Российской Федерации. Проводилась оценка объема терапии и статуса по заболеванию на момент сбора информации. Всего были зарегистрированы 7 пациентов: 3 мальчика и 4 девочки. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 4,8 (разброс 1,5–53,7) месяца. Первичная опухоль у всех больных локализовалась в области надпочечников. У 4/7 (57,2%) пациентов выявлена делеция 1p, у 6/7 (85,7%) детей, которым проводилась оценка статуса 11q, делеции выявлено не было. Терапия проводилась по модифицированному протоколу NB2004. Индукционную терапию, высокодозную химиотерапию и аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) получили 6/7 (85,7%) человек. Иммунотерапия анти-GD2-моноклональными антителами проведена 1 (14,2%) больному. На момент написания статьи все пациенты оставались живы без событий. Один пациент с тяжелым врожденным пороком сердца (единственный желудочек, транспозиция магистральных сосудов) не получал системную терапию и жив без событий на момент написания статьи. Пациенты с локализованной 1-й стадией НБ, включенные в настоящее исследование и стратифицированные в группу высокого риска в рамках тактики протокола NB2004 за счет выявления амплификации гена *MYCN*, имели высокие показатели выживаемости без неблагоприятных событий на фоне проведения интенсивной мультимодальной терапии. Однако, учитывая литературные данные международных научных групп о снижении интенсивности терапии у этой когорты пациентов, например отказ от ауто-ТГСК, а также высокий риск развития отдаленных побочных эффектов лечения, в том числе вторичных злокачественных опухолей, у пациентов, получающих терапию по протоколам для группы высокого риска, возможен пересмотр ее концепции. Для этого необходимо проведение полной регистрации всех случаев НБ в России, внедрение диагностического алгоритма, включая выполнение сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином, референса данных визуализационных методов исследования, гистологии и молекулярно-цитогенетического исследования в национальных/федеральных онкологических учреждениях. При накоплении более презентативных данных вероятен отказ от ауто-ТГСК у пациентов с 1-й стадией НБ по INSS и наличием амплификации гена *MYCN*, но при отсутствии других неблагоприятных маркеров заболевания.

Ключевые слова: нейробластома, дети, 1-я стадия по INSS, амплификация гена *MYCN*

Белогурова М.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 45–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.09.2022
Принята к печати 03.10.2022

Контактная информация:

Шаманская Татьяна Викторовна, канд. мед. наук, заведующая отделом изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 07.09.2022

Accepted 03.10.2022

MYCN-amplified stage 1 neuroblastoma: results of a retrospective multicenter studyM.B. Belogurova¹, T.V. Kotlyarova², D.Yu. Kachanov³, L.G. Fechina⁴, A.N. Zaychikov⁴, E.S. Mitrofanova⁵, A.S. Slinin⁵, T.V. Shamanskaya³¹Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow⁴Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg⁵Tula Children's Regional Clinical Hospital, Tula**Correspondence:**

Tatyana V. Shamanskaya,

Cand. Med. Sci., Head of the Department for Embryonal Tumor Research at the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology,

Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Address: 1 Samory Mashela St.,

Moscow 117997, Russia

E-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com

Neuroblastoma (NB) is considered as a model of risk-adapted therapy for malignant neoplasms in children. The use of a combination of prognostic factors, such as age, stage of the tumor process, histological variant, and molecular genetic profile of a tumor, makes it possible to identify three risk groups characterized by different intensity of therapy and prognosis. However, the stratification of patients with MYCN-amplified stage 1 NB into a certain risk group and, consequently, the choice of therapeutic tactics for patients in this group vary significantly in the protocols of large cooperative NB study groups. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Clinical data were collected on patients with stage 1 NB according to the INSS system and the presence of the MYCN gene amplification, who received treatment in the period from 2013 to 2021, by sending requests and questionnaires to 77 specialized (oncological) medical institutions in the Russian Federation. At the time of information collection, we made an assessment of the extent of therapy and the status of the disease. A total of 7 patients were registered: 3 boys and 4 girls. The median age at diagnosis was 4.8 months (range 1.5–53.7 months). The primary tumor in all patients was located in the adrenal gland. In 4/7 (57.2%) patients, the 1p deletion was detected, in 6/7 (85.7%) patients who underwent an assessment of the 11q status, no deletion was detected. The therapy was carried out according to the modified NB2004 protocol. Induction therapy, high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) were received by 6/7 (85.7%) patients. Immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibodies was performed in 1 patient (14.2%). At the time of the manuscript preparation, all patients remained alive without events. One patient with severe congenital heart disease (single ventricle, transposition of the great vessels) has not received systemic therapy and is alive without events at the time of the analysis. Patients with MYCN-amplified stage 1 NB included in this study and stratified into the high-risk group according to the NB2004 protocol, had high survival rates without any adverse events during intensive multimodal therapy. However, given the literature data of international cooperative groups on a decrease in the intensity of therapy in this cohort of patients, for example, refusal of auto-HSCT, as well as a high risk of developing long-term side effects of therapy, including secondary malignant tumors, in patients receiving therapy according to protocols for high-risk groups, it is possible to revise the concept of therapy in this category of patients. This requires a complete registration of all cases of NB in the Russian Federation, the implementation of a diagnostic algorithm, including scintigraphy with ¹²³I-metaiodobenzylguanidine, review of imaging data, histology and molecular cytogenetic studies in national/federal oncological institutions. With the accumulation of more representative data, auto-HSCT is likely to be omitted in patients with MYCN-amplified stage 1 NB with the absence of other unfavorable biological markers of the disease.

Key words: neuroblastoma, children, INSS stage 1, MYCN gene amplification

Belogurova M.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 45–52.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-45-52

Нейробластома (НБ) – эмбриональная опухоль симпатической нервной системы, возникающая во внутриутробном или постнатальном периоде из симпатических клеток, развившихся из нервного гребня. Это наиболее распространенная солидная экстракраниальная злокачественная опухоль у детей, на которую приходится около 8% всех злокачественных новообразований детского возраста [1]. НБ является чрезвычайно гетерогенным заболеванием. Опухоль способна спонтанно регрессировать или «созреть» без применения специфической терапии, однако также может проявлять очень агрессивный характер течения и плохо отвечать на интенсивную мультимодальную терапию. Ряд факторов, такие как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, ответственны за эту неоднородность [2]. Среди наиболее мощных факторов, определяющих неблагоприятный прогноз, – амплификация гена MYCN [3]. Используя комбинацию этих факторов, пациенты распределяются на 3 группы риска, в результате чего те, кто подвержен высокому риску рецидива заболевания,

получают интенсивную мультимодальную терапию, а тем, у кого развитие рецидива наименее вероятно, можно снизить интенсивность лечения в попытке избежать токсичности, связанной с терапией, при этом достигая очень высокого уровня ответа на лечение. Однако стратификация пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена MYCN в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики для детей данной группы значительно варьируют в протоколах крупных исследовательских групп по изучению НБ [4]. В первую очередь это связано с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов.

В данной работе проанализированы результаты терапии пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена MYCN в Российской Федерации в рамках ретроспективного мультицентрового исследования, а также представлен обзор литературы по данной тематике. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Был проведен сбор данных о пациентах с НБ 1-й стадии по Международной системе оценки распространенности процесса при НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) и наличием амплификации гена *MYCN*, получавших лечение в период с 2013 по 2021 г., путем направления запросов и анкет в 77 специализированных медицинских учреждений Российской Федерации. Рассылка запросов была осуществлена дважды в 2022 г. Критерием включения в настоящее исследование была диагностированная НБ 1-й стадии по INSS с подтвержденной амплификацией гена *MYCN*. Ответ на запрос был получен из 7 центров. При анкетировании собирались данные о возрасте на момент постановки диагноза НБ, анатомической локализации первичной опухоли, дополнительных цитогенетических маркерах, кроме наличия амплификации гена *MYCN*, объеме проведенной терапии и статусе на момент проведения сбора данных. Оценка статуса по основному заболеванию проводилась на 01.06.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном исследовании были зарегистрированы 7 пациентов: 3 мальчика и 4 девочки. Общая характеристика больных представлена в *таблице*. Все пациенты были с локализацией НБ в надпочечнике, имели 1-ю стадию заболевания по INSS, а также у всех была подтверждена амплификация гена *MYCN*. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляла 4,8 месяца, однако возраст колебался от 1,5 до 53,7 месяца. Медиана времени от постановки диагноза до начала системной терапии составила 12 дней, хотя в 2 случаях лечение началось в день постановки диагноза, а самый долгий период времени до начала терапии был равен 42 дням. Всем пациентам проводилось исследование на выявление делеции 1p. Существенной разницы в результатах получено не было: в 4 (57,2%) случаях выявлена делеция 1p, в 3 (42,8%) она отсутствовала. Из 7 пациентов у 6 (85,7%) был оценен статус 11q. Ни у кого из обследованных делеция 11q не была выявлена.

В рамках настоящего исследования все пациенты получали терапию по модифицированному протоколу NB2004, разработанному Немецкой группой по лечению НБ (главный исследователь профессор F. Berthold) [5]. По критериям данного протокола пациенты, имеющие амплификацию гена *MYCN*, независимо от стадии заболевания и других факторов, стратифицируются в группу высокого риска. Этим больным изначально была выполнена операция в объеме радикального удаления опухоли (так как в

исследование включены только дети с 1-й стадией заболевания) и проведена интенсивная химиотерапия в объеме 6 курсов индукционной терапии (курсы №5/№6) и следующая за ней высокодозная полихимиотерапия (ПХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), постконсолидационная терапия 13-цис-Ретиновой кислотой. Индукционную терапию в количестве 6 курсов, предписанных модифицированным протоколом NB2004, получили 6 (85,7%) пациентов. Одному (14,3%) больному системная терапия не проводилась. При выборе режима кондиционирования отмечался существенный перевес в сторону схемы треосульфан/мелфалан (ТreoMel) – 4 (57,4%) пациента. Также по 1 (14,2%) случаю пришлось на такие схемы, как бусульфан/мелфалан (BuMel) и карбоплатин/этопозид/мелфалан (CEM). Иммунотерапию анти-GD2-моноклональными антителами получил 1 (14,2%) пациент.

Один ребенок с тяжелым врожденным пороком сердца (единственный желудочек, транспозиция магистральных сосудов) и НБ, диагностированной в возрасте 9 месяцев, не получал специфическую терапию, ему было выполнено только хирургическое удаление первичной опухоли, и он жив без событий на момент написания статьи. Длительность наблюдения за пациентом составила 33 мес. Инициальные размеры опухоли надпочечника составили 4,2 × 3,2 × 4,6 см (объем 32 см³), без выявления факторов риска по данным визуализации – L1-стадия по Международной системе оценки стадии при НБ, основанной на факторах риска при визуализации (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS). Другие неблагоприятные цитогенетические маркеры также выявлены не были.

Ранее в работе, проведенной в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, было показано, что врожденные пороки сердца выявляются в 2,4% случаев всех больных НБ, наиболее частым из которых являлся дефект межжелудочковой перегородки [6]. Вышеописанный случай демонстрирует необходимость выполнения эхокардиографии всем пациентам с НБ на этапе постановки диагноза и обязательной консультации кардиолога при выявлении патологии, особенно в тех случаях, когда планируется проведение кардиотоксичной терапии.

На момент написания статьи все пациенты оставались живы без неблагоприятных событий. Медиана наблюдения составила 72 (разброс 13–122) мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

НБ рассматривается в качестве модели для риск-адаптированной терапии злокачественных новообразований у детей [7]. Использование комбинации

прогностических факторов, таких как возраст, стадия опухолевого процесса, гистологический вариант и молекулярно-генетический профиль опухоли, позволяют выделить 3 группы риска, характеризующихся дивергентным прогнозом и требующих проведения дифференцированной терапии [2]. Распространен-

Таблица

Характеристика пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* ($n = 7$)

Table

Characteristics of patients with stage 1 NB and the presence of the *MYCN* gene amplification ($n = 7$)

Характеристика Characteristics	Значение Value
Медиана возраста на момент постановки диагноза, месяцы The median age at diagnosis, months	4,8 (1,5–53,7)
Медиана времени от постановки диагноза до начала системной терапии, дни The median time from the diagnosis to the beginning of systemic therapy, days	12 (0–42)
Медиана времени наблюдения, мес The median follow-up time, months	72 (13–122)
Мальчики, n (%) Boys, n (%)	3 (42,8)
Девочки, n (%) Girls, n (%)	4 (57,2)
1-я стадия по INSS, n (%) INSS stage 1, n (%)	7 (100)
Локализация: надпочечник, n (%) Site: adrenal gland, n (%)	7 (100)
Амплификация гена <i>MYCN</i> , n (%): <i>MYCN</i> gene amplification, n (%):	
выявлена was detected	7 (100)
не выявлена was not detected	0 (0)
не оценивалась was not assessed	0 (0)
Делеция 1p, n (%): 1p deletion, n (%):	
выявлена was detected	4 (57,2)
не выявлена was not detected	3 (42,8)
не оценивалась was not assessed	0 (0)
Делеция 11q, n (%): 11q deletion, n (%):	
выявлена was detected	0 (0)
не выявлена was not detected	6 (85,7)
не оценивалась was not assessed	1 (14,3)
Количество курсов индукции, n (%): The number of induction therapy cycles, n (%):	
0	1 (14,3)
6	6 (85,7)
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%):	
не проводилось was not carried out	1 (14,2)
TreoMel	4 (57,4)
VuMel	1 (14,2)
CEM	1 (14,2)
Лучевая терапия не проводилась Radiotherapy was not carried out	7 (100)
Иммунотерапия, n (%): Immunotherapy, n (%):	
не проводилась was not carried out	6 (85,7)
проводилась was carried out	1 (14,3)
Статус, n (%): Status, n (%):	
живы без события alive with no events	7 (100)
умерли died	0 (0)

ность опухолевого процесса является важнейшим фактором, оказывающим влияние на прогноз заболевания у пациентов с НБ [8]. При этом показано, что локализованные стадии заболевания по INSS, являющейся постхирургической системой стадирования, характеризуются гораздо более благоприятным прогнозом [9]. Другим прогностическим фактором у пациентов с НБ является амплификация гена *MYCN*, описанная в 1983 г. М. Schwab [10]. В ранних исследованиях было показано, что амплификация гена *MYCN* является важнейшим независимым фактором, ухудшающим прогноз заболевания при проведении мультивариантного анализа как у пациентов с локализованными (1–3-я стадия), так и метастатическими (4-я стадия) формами НБ [3].

Как уже упоминалось, сочетание прогностических факторов позволяет выявить подгруппы пациентов, характеризующихся различным прогнозом. В частности, общепринятым является отнесение больных к группе высокого риска в случае выявления амплификации гена *MYCN* при 2–4-й и 4S стадиях НБ, а также пациентов с 4-й стадией заболевания в возрасте > 18 месяцев [11, 12]. Однако в отношении ряда подгрупп, в частности пациентов с 3-й стадией в возрасте > 18 месяцев и неблагоприятной гистологией по Shimada, с 4-й стадией в возрасте 12–18 мес без амплификации гена *MYCN* и пациентов с 1-й стадией при наличии амплификации гена *MYCN*, такой консенсус отсутствует [2, 13].

Корректная стратификация пациентов с 1-й стадией и наличием амплификации гена *MYCN* в определенную группу риска и, следовательно, выбор терапевтической тактики, значительно варьирующей по своей интенсивности в разных группах риска, в первую очередь затруднен в связи с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов.

В одной из ранних работ, анализирующих влияние амплификации гена *MYCN* на отдаленные результаты лечения у пациентов с локализованными формами НБ, было показано, что прогноз не универсально неблагоприятный у всех пациентов. Из 6 описанных случаев, зарегистрированных в исследовании Педиатрической онкологической группы (Pediatric Oncology Group, POG), 3 пациента с благоприятным гистологическим вариантом по системе Shimada были живы без признаков рецидива заболевания, в то время как у 2 из 3 детей с неблагоприятной гистологией развился рецидив заболевания [14]. Напротив, в исследовании Children's Cancer Group из 108 пациентов с 1-й стадией и известным статусом гена *MYCN* амплификация была выявлена в 4 (3,7%) случаях, при этом 3 пациента были живы и 1 из них после выполнения только хирургического лечения [15]. J. Schneiderman и соавт. провели анализ влияния

амплификации гена *MYCN* и плоидности на прогноз у пациентов с благоприятными стадиями НБ – А, В и Ds по системе POG, соответствующими 1-й, 2-й и 4S стадиям по INSS [16]. В исследование были включены 1667 пациентов, из которых амплификация гена *MYCN* была выявлена у 32 (1,9%), и только в 12 случаях установлена стадия А (1-я по INSS). Все пациенты после хирургического лечения оставались под динамическим наблюдением, однако у 7 развился рецидив заболевания. Интересной корреляцией, выявленной в ходе анализа прогностических факторов у пациентов с *MYCN*-амплифицированными опухолями, явилось значимое влияние плоидности на течение заболевания и отдаленные результаты. Пациенты с гипердиплоидными опухолями ($n = 15$) характеризовались 7-летней бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемостью на уровне 80% и 87% соответственно, тогда как данные показатели у пациентов с диплоидным набором хромосом ($n = 16$) были значимо хуже и составляли 25% и 38% соответственно (БСВ: $p = 0,0063$, ОВ: $p = 0,0074$).

Европейская группа по оптимизации терапии НБ провела анализ пациентов с локализованной резектабельной НБ, включенных в протокол LINES1 за период 1995–1999 гг. Пациенты с 1-й стадией заболевания, независимо от статуса гена *MYCN*, после хирургического лечения оставались под динамическим наблюдением. Из 427 пациентов с известным статусом *MYCN* амплификация была выявлена в 16 (3,7%) случаях, из них 1-я стадия была диагностирована только у 7 (1,6%) детей. Из 7 пациентов у 5 развился рецидив заболевания (4 – локальный, 1 – комбинированный) с последующим летальным исходом у 4 [17].

Наиболее крупное на настоящий момент исследование, проведенное в рамках проекта INGR (International Neuroblastoma Risk Group) и обобщившее результаты лечения 2600 пациентов с локализованными стадиями НБ (1-я и 2-я стадии) и известным статусом гена *MYCN* за период 1990–2002 гг., показало, что амплификация была выявлена только у 3% (87/2600) пациентов [4]. При этом из 87 больных 1-я стадия была диагностирована только в 48 (55%) случаях. Анализ проведенного лечения пациентам с 1-й и 2-й стадиями показал, что хирургическое вмешательство являлось единственным методом терапии в 29 (40%) случаях (25/29 с 1-й стадией), хирургическое вмешательство и ПХТ средней интенсивности выполнены в 22 (30%) случаях, хирургическое вмешательство, интенсивная ПХТ и лучевая терапия – у 22 (30%) больных. Высокодозная терапия и ауто-ТГСК проведены у 9 из 22 пациентов, во всех случаях со 2-й стадией заболевания. Сравнительный анализ показателей БСВ и ОВ в зависимости от статуса *MYCN* проде-

монстрировал, что наличие амплификации значимо ухудшало прогноз, снижая показатели 5-летней БСВ (53% против 90%, $p < 0,0001$) и ОВ (72% против 98%, $p < 0,0001$). Было показано, что плоидность являлась единственным дополнительным фактором, значимо влияющим на прогноз в данной когорте больных. Так, в случае гипердиплоидных опухолей 5-летняя БСВ и ОВ были равны соответственно 82% и 94% против 37% и 54% при диплоидных ($p < 0,05$ для БСВ и ОВ). Другие параметры, такие как возраст, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гистологический тип опухоли, аберрации 1p и, что важно, интенсивность терапии, не достигли статистической значимости при оценке влияния на отдаленный прогноз, однако необходимо отметить, что в ряде подгрупп число пациентов было небольшим. Пятилетняя БСВ и ОВ для пациентов с 1-й стадией составили 50% и 76% соответственно, при этом статистически значимых различий в данных показателях между 1-й и 2-й стадиями не получено [4]. Таким образом, представленные данные указывают на то, что ряд пациентов с амплификацией гена *MYCN* (преимущественно с 1-й стадией) могут быть излечены при проведении только хирургического лечения. Кроме того, сочетание у пациентов с локализованными формами НБ прогностически благоприятного биологического параметра в виде гипердиплоидного набора хромосом и амплификации гена *MYCN* может, по-видимому, частично нивелировать негативное влияние последней на прогноз.

Разработанная в 2009 г. в рамках проекта INGR группой ведущих международных экспертов INRGSS выделила стадии L1, L2, M и MS [18]. Большинство пациентов с 1-й стадией НБ по INSS соответствует L1-стадии, при которой отсутствуют факторы риска при визуализации, что позволяет удалить опухоль радикально. Разработанная на основе INRG система стратификации (INRG Classification System) выделила 17 подгрупп пациентов, объединенных в 4 группы риска. При этом созданная регрессионная модель позволила разделить пациентов с L1-стадией в зависимости от отсутствия или наличия амплификации гена *MYCN* в группы очень низкого риска и высокого риска соответственно [19]. Пятилетняя БСВ и ОВ в группе пациентов с *MYCN*-амплифицированной НБ и стадией L1 ($n = 47$) составили 49% и 75% соответственно. Было показано, что прогноз варьировал в зависимости от инициального уровня ЛДГ, отражающего массу опухоли. Пятилетняя БСВ и ОВ были равны 55% и 85% соответственно при уровне ЛДГ < 587 Ед/л против 40% и 58% соответственно при ее значениях ≥ 587 Ед/л ($p < 0,005$). Однако, учитывая неспецифический характер данного маркера, от его использования в финальной модели стратификации было решено отказаться.

Представленные исследования не позволили сделать однозначный вывод о том, какой объем терапии является наиболее оптимальным для пациентов с 1-й стадией и наличием амплификации гена *MYCN*, но была подчеркнута потенциальная гетерогенность этой небольшой популяции больных, включая влияние на прогноз других известных биологических параметров опухоли, таких как плоидность и масса.

Текущая клиническая практика терапии пациентов данной группы значительно варьирует в протоколах крупных исследовательских групп.

В рамках системы стратификации Детской онкологической группы (Children's Oncology Group – COG) 2000 г. пациенты с 1-й стадией по INSS, независимо от статуса *MYCN*, гистологического типа опухоли и плоидности, стратифицировались в группу низкого риска. D. Strother и соавт. проанализировали результаты лечения пациентов по протоколу P9641, в рамках которого обсуждаемой группе больных рекомендовалось только выполнение хирургического вмешательства. В исследование были включены 10 (2% всех больных с 1-й стадией) пациентов, из них у 7 опухоль характеризовалась благоприятной гистологией, у 3 – неблагоприятной. Пятилетняя БСВ составила 93% и 70% при отсутствии и наличии амплификации гена *MYCN* ($p = 0,0042$), 5-летняя ОВ – 99% и 80% ($p < 0,001$) соответственно [20]. Авторы подчеркивают, что большинство пациентов могут быть излечены без применения ПХТ.

Текущее исследование ANBL1232 (идентификатор NCT02176967) для НБ группы низкого и промежуточного риска не включает целый ряд подгрупп пациентов, в том числе с 1-й стадией и амплификацией гена *MYCN* [21], которые регистрируются в исследовании по оценке биологии нейрогенных опухолей ANBL00B1 (идентификатор NCT00904241) [22].

Обновленная система стратификации пациентов с НБ, опубликованная экспертами COG в 2021 г., которая впервые основывается на оценке стадии опухолевого процесса по INRGSS, относит больных с L1-стадией и амплификацией гена *MYCN* в группу низкого риска. При этом, если пациенту не выполнено макроскопически полное удаление опухоли, то такие больные будут стратифицированы уже в группу высокого риска [23]. Данный факт подчеркивает важность корректной оценки объема выполненного хирургического вмешательства у пациентов с НБ.

В текущем исследовании SIOPEN для НБ низкого и промежуточного риска (European Low and Intermediate Neuroblastoma, LINES, идентификатор NCT01728155) пациентам с *MYCN*-амплифицированными опухолями и 1-й стадией заболевания

рекомендуется проведение адъювантной терапии за счет стратификации в группу промежуточного риска. Схема лечения включает проведение 6 циклов ПХТ по схеме карбоплатин/этопозид и CADO (винкристин, циклофосфамид, доксорубин), локальную лучевую терапию и 6 курсов дифференцирующей терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой. Результаты данного протокола до настоящего времени не опубликованы [24].

Немецкая группа по лечению НБ исторически включает всех пациентов с наличием амплификации гена *MYCN*, независимо от стадии опухолевого процесса, в группу высокого риска [25]. Однако недавно опубликованные результаты проспективного рандомизированного исследования NB2004-HR анализируют исходы в группе пациентов с 1–3-й и 4S стадиями, не позволяя изолированно оценить эффективность лечения при 1-й стадии заболевания [25]. Рекомендации, опубликованные экспертами Немецкого общества детских гематологов и онкологов (GPOH) по лечению НБ вне проспективных клинических исследований в 2017 г., по-прежнему рекомендуют проведение при 1-й стадии и амплификации гена *MYCN* всей предписанной для пациентов группы высокого риска терапии, включая ауто-ТГСК и иммунотерапию с анти-GD2-моноклональными антителами [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики терапии пациентов с 1-й стадией НБ и амплификацией гена *MYCN* до сегодняшнего дня остается спорным. В первую очередь это связано с редкостью данной клинической ситуации и небольшим числом пациентов. Анализ публикаций по данной тематике демонстрирует гетерогенность этой небольшой популяции больных. Было показано, что у данной группы пациентов другие параметры, такие как возраст, уровень ЛДГ, гистологический тип опухоли, аберрации 1p и, что важно, интенсивность терапии не достигли статистической значимости при оценке влияния на отдаленный прогноз, однако необходимо отметить, что в ряде подгрупп число пациентов было небольшим.

В рамках текущей концепции COG пациенты с 1-й стадией по INSS, независимо от других факторов, а также с L1-стадией по INRGSS и амплификацией гена *MYCN* относятся к группе низкого риска, которой рекомендовано только хирургическое лечение. При такой стратификации 5-летняя БСВ и ОВ пациентов с амплификацией гена *MYCN* составляют 70% и 80% соответственно. Однако авторы подчеркивают важность макроскопически радикального удаления опухоли, в противном случае пациент переходит в группу высокого риска.

Анализ результатов терапии 7 пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN*, включенных в ретроспективное мультицентровое исследование в Российской Федерации, продемонстрировал выживаемость пациентов, составляющую 100%. Важно отметить, что терапия проводилась в рамках модифицированного протокола NB2004, где все пациенты с наличием амплификации гена *MYCN* стратифицируются в группу высокого риска и получают интенсивную многокомпонентную терапию, в том числе ауто-ТГСК. Однако, учитывая наличие у 1 пациента тяжелого врожденного порока сердца, ему было выполнено только хирургическое лечение.

Необходимо подчеркнуть, что настоящее исследование носило ретроспективный характер, что необходимо учитывать при интерпретации полученных результатов, поскольку часть пациентов, в том числе с неблагоприятным исходом заболевания, могли быть не зарегистрированы и не попасть в финальный анализ. Тем не менее проанализированная литература по данной теме, а также результаты исследования по терапии пациентов с 1-й стадией НБ и наличием амплификации гена *MYCN* в Российской Федерации позволяют сделать предположение о возможном изменении концепции лечения у определенной части пациентов, в частности с отказом от

высокодозной ПХТ и ауто-ТГСК, для чего необходима полная регистрация всех случаев заболевания НБ в Российской Федерации в едином регистре с анализом объема диагностических данных и опций терапии. В настоящее время в рамках концепции модифицированного протокола NB2004 эти пациенты должны получать всю программную терапию, включая иммунотерапию моноклональными антителами.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают огромную благодарность сотрудникам медицинских учреждений, кто предоставил информацию об отсутствии у них зарегистрированных пациентов с НБ 1-й стадии и наличием амплификации гена *MYCN*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Belogurova M.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Kotlyarova T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9268-2306>

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

Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

Zaychikov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0322-0116>

Mitrofanova E.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4722-2594>

Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

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

Литература

1. Ward E., Desantis C., Robbins A., Kohler B., Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (2): 83–103.
2. Liang W.H., Federico S.M., London W.B., Naranjo A., Irwin M.S., Volchenbom S.L., et al. Tailoring Therapy for Children With Neuroblastoma on the Basis of Risk Group Classification: Past, Present, and Future. *JCO Clin Cancer Inform* 2020; 4: 895–905.
3. Christiansen H., Sahin K., Berthold F., Hero B., Terpe H.J., Lampert F. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, *MYCN* amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995; 31A (4): 541–4.
4. Bagatell R., Beck-Popovic M., London W.B., Zhang Y., Pearson A.D.J., Matthay K.K., et al. International Neuroblastoma Risk Group. *Clin Oncol* 2009; 27 (3): 365–70.
5. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma, Köln; 2004.
6. Шаманская Т.В., Бургол М.М., Качанов Д.Ю., Рыбалко Н.А., Панкратьева Л.Л., Сугак А.Б., и соавт. Ассоциация врожденных пороков сердца и нейробластомы у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2018; 17 (3): 28–34.
7. Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078.
8. Evans A.E., D'Angio G.J., Sather H.N., de Lorimier A.A., Dalton A., Ungerleider R.S., et al. A comparison of four staging systems for localized and regional neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study

- Group. *J Clin Oncol* 1990; 8 (4): 678–88.
9. 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.
 10. Schwab M., Alitalo K., Klempnauer K.H., Varmus H.E., Bishop J.M., Gilbert F., et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature* 1983; 305 (5931): 245–8.
 11. Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Cohn S.L., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients with High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 7
 12. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Yaniv I., et al. Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19 (12): 1617–29.
 13. Simon T., Hero B., Schulte J.H., Deubzer H., Hundsdorfer 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.
 14. Cohn S.L., Look A.T., Joshi V.V., Holbrook T., Salwen H., Chagnovich D., et al. Lack of correlation of N-myc gene amplification with prognosis in localized neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer Res* 1995; 55 (4): 721–6.
 15. Perez C.A., Matthay K.K., Atkinson J.B., Seeger R.C., Shimada H., Haase G.M., et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 18–26.
 16. Schneiderman J., London W.B., Brodeur G.M., Castleberry R.P., Look A.T., Cohn S.L. Clinical significance of *MYCN* amplification and ploidy in favorable-stage neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008; 26 (6): 913–8.
 17. De Bernardi B., Mosseri V., Rubie H., Castel V., Foot A., Ladenstein R., et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008; 99 (7): 1027–33.
 18. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F., Brisse H.J., Cecchetto G., Holmes K., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 298–303.
 19. Cohn S.L., Pearson A.D., London W.B., Monclair T., Ambros P.F., Brodeur G.M., et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27 (2): 289–97.
 20. Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8.
 21. ANBL1232. Response and Biology-Based Risk Factor-Guided Therapy in Treating Younger Patients With Non-high Risk Neuroblastoma. NCT02176967.
 22. ANBL00B1. Biomarkers in Tumor Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma or Ganglioneuroblastoma. NCT00904241.
 23. Irwin M.S., Naranjo A., Zhang F.F., Cohn S.L., London W.B., Gastier-Foster J.M., et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2021; 39 (29): 3229–41.
 24. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol. Clinical trial identifier. NCT01728155.
 25. Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol* 2020; 31 (3): 422–9.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

Иммунотерапия острого лимфобластного лейкоза у детей до года с применением блинатумомаба и инфузии донорских лимфоцитов после гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

О.В. Паина, Л.А. Цветкова, Ж.З. Рахманова, П.В. Кожокар, А.С. Фролова, А.А. Осипова, К.А. Екушов, Е.Д. Добровольская, Т.Л. Гиндина, И.М. Бархатов, Е.В. Семенова, А.Д. Кулагин, Л.С. Зубаровская

Научно-исследовательский институт детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) у пациентов до года характеризуется высокой частотой перестроек гена *KMT2A* и неблагоприятным исходом. Несмотря на интенсификацию химиотерапии, отмечается высокий уровень рецидивов. Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) – единственный метод, направленный на излечение от заболевания. В течение последних десятилетий инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) использовалась в качестве «терапии спасения» для профилактики и лечения посттрансплантационных рецидивов В-клеточного ОЛЛ с доказанным противолейкозным эффектом. Комбинация блинатумомаба и ИДЛ является многообещающим методом иммуноадаптивной терапии резистентных форм ОЛЛ, основанным на индукции реакции «трансплантат против лейкемии» путем активации донорских Т-лимфоцитов. Мы проанализировали результаты комбинированной иммуноадаптивной терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомаб и ИДЛ у 3 младенцев с ОЛЛ, а также результат монотерапии биспецифическим активатором Т-клеток у 1 младенца. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Все пациенты изначально имели реаранжировку гена *KMT2A* и были отнесены к группе высокого риска. Показаниями к проведению иммуноадаптивной терапии стали сверхранный комбинированный рецидив заболевания после гаплоидентичной ТГСК у 1 пациента и минимальная остаточная болезнь (МОБ) у 3 больных. Всем пациентам удалось достичь клинико-гематологической ремиссии заболевания, 3 (75%) пациентам – МОБ-негативной ремиссии. Медиана длительности костномозгового ответа составила 24 (8–63) мес. Один пациент развил костномозговой рецидив заболевания через 8 мес после терапии, у 2 детей отмечалось появление изолированных экстрамедуллярных рецидивов. Мы не увидели токсических осложнений и индукции реакции «трансплантат против хозяина» при проведении иммуноадаптивной терапии. На момент последнего контакта все пациенты живы, 3 остаются в стойкой клинико-гематологической ремиссии заболевания.

Ключевые слова: младенческий острый лимфобластный лейкоз, реаранжировка *KMT2A*, гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, дети, блинатумомаб, инфузии донорских лимфоцитов

Паина О.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 53–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

Immunotherapy of high-risk infant acute lymphoblastic leukemia using blinatumomab and infusion of donor lymphocytes

O.V. Paina, L.A. Tsvetkova, Z.Z. Rakhmanova, P.V. Kozhokhar, A.S. Frolova, A.A. Osipova, K.A. Ekushov, E.D. Dobrovolskaya, T.L. Gindina, I.M. Barkhatov, E.V. Semenova, A.D. Kulagin, L.S. Zubarovskaya

R.M. Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Haematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint-Petersburg

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a very rare tumor of childhood that arises from the mesenchyme of the lung and is associated infant acute lymphoblastic leukemia (ALL) is characterized by a high incidence of *KMT2A* gene rearrangements and poor outcome. Despite intensified therapy protocols, infant ALL remains a difficult-to-treat disease, with a high relapse rate. Allogeneic bone marrow transplantation is the only curative method aimed at curing the disease. Over the last decades, donor lymphocyte infusion (DLI) has been used as a salvage therapy after post-transplant relapses in B-ALL patients with a proven antileukemic effect. The combination of blinatumomab and DLI is a promising immunoadoptive therapy for resistant ALL based on the induction of "graft versus leukemia" effect by activating donor T-lymphocytes. We analyzed the results of combined immunoadoptive therapy with a bispecific T-cell activator blinatumomab and DLI in 3 infants with ALL, as well as the outcome of monotherapy with a bispecific T-cell activator in one infant. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. All infants initially had the *KMT2A* gene rearrangement and were classified as high-risk. The indication for immunoadoptive therapy was an early combined relapse of the disease after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in one patient and minimal residual disease (MRD) in three patients. All patients achieved long term hematological remission of the disease, 3 (75%) patients – MRD negative remission. The median duration of bone marrow response was 24 (8–63) months. One patient developed a bone marrow relapse

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии
2022 | Том 21 | № 4 | 53–59

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 07.09.2022
Принята к печати 10.10.2022

Контактная информация:

Паина Олеся Владимировна, канд. мед. наук, врач-гематолог, заведующая отделением трансплантации костного мозга для детей №1 НИИ ДГОИ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России
Адрес: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8
E-mail: paina@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 07.09.2022
Accepted 10.10.2022

Correspondence:

Olesya V. Paina, Cand. Med. Sci., Hematologist, Head of the 1st Pediatric Transplant Department at R.M. Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, I.P. Pavlov Saint-Petersburg First State Medical University, Ministry of Healthcare of Russian Federation
Address: 6–8 Lva Tolstogo St., 197022, Saint Petersburg, Russia
E-mail: paina@mail.ru

in 8 months after therapy, two patients developed isolated extramedullary relapse. We did not see toxic complications and induction of graft-versus-host disease during immunoadoptive therapy. At the time of the follow up, all patients are alive, three remains in lasting hematological remission.

Key words: infant acute lymphoblastic leukemia, *KMT2A* rearrangement, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation, blinatumomab, donor lymphocyte infusion, children

Paina O.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 53–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-53-59

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у детей, перспективы лечения которого значительно улучшились за последние десятилетия. Для детей с ОЛЛ старшего возраста общая выживаемость (ОВ) достигает 90% в зависимости от исходных групп риска. Для пациентов до года до сих пор не показано столь существенных улучшений в результатах лечения, что связано с особенностями биологии младенческих лейкозов [1]. ОЛЛ с вовлечением гена лизинметилтрансферазы 2А (*KMT2A*), ранее известного как ген лейкемии смешанного происхождения (*MLL*), у детей раннего возраста (< 1 года) представляет собой агрессивный тип детского лейкоза, характеризующийся неблагоприятным клиническим исходом с вероятностью выживания < 50%. Рееаранжировка гена *KMT2A* встречается у 75–80% младенцев с ОЛЛ. К другим факторам высокого риска относятся возраст до 6 месяцев на момент постановки диагноза, гиперлейкоцитоз ($300,0 \times 10^9/\text{л}$) и/или плохой ответ на преднизолоновую профазу [2]. Шестилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) и ОВ в международных исследованиях по младенческому лейкозу Interfant-99 и Interfant-06 составили 46,4% и 53,8% и 46,1% и 58,2% соответственно. Пациенты с высоким риском в протоколе Interfant-06 имели 6-летнюю БСВ и ОВ 20,9% и 29,9% соответственно, несмотря на выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) в первой ремиссии. При развитии рецидива младенческого лейкоза 3-летняя ОВ крайне неудовлетворительна и составляет не более 20,9% [3]. Интенсификация химиотерапии по протоколу Interfant-06 не улучшила исход ОЛЛ у младенцев высокой группы риска за последние два десятилетия, сохраняя высокий риск рецидива и уровень терапевтической токсичности.

У детей с ОЛЛ старшего возраста (> 1 года) минимальная остаточная болезнь (МОБ) имеет важное прогностическое значение [4, 5], протоколы лечения в значительной степени основаны на стратификации групп риска по МОБ-статусу [6–9]. При младенческом ОЛЛ значимость влияния МОБ на исход недостаточно определена [10–12]. Имеющиеся клинические исследования оценивали эффективность терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом до проведения алло-ТГСК для достижения МОБ-негативной ремиссии [13, 14]. Применение после

алло-ТГСК блинатумомаба у младенцев с ОЛЛ и вовлечением гена *KMT2A* не представлено на данный момент.

Инфузия донорских лимфоцитов (ИДЛ) после алло-ТГСК – известный метод иммуноадаптивной терапии. В течение последних десятилетий ИДЛ использовали в качестве «терапии спасения» после алло-ТГСК для профилактики и лечения рецидивов у пациентов с В-клеточным ОЛЛ с доказанным противолейкемическим эффектом [15]. Комбинация блинатумомаба и ИДЛ, возможно, усилит это воздействие за счет активации реакции «трансплантат против опухоли» [15, 16].

Учитывая отсутствие данных по эффективности применения биспецифического активатора Т-клеток у пациентов с младенческим ОЛЛ и отсутствие исследований по комбинированной иммунотерапии с донорскими лимфоцитами в данной группе больных, нами выполнен анализ оценки результатов иммунотерапии младенческих ОЛЛ с рееаранжировкой гена *KMT2A* после алло-ТГСК.

Цель исследования – оценить эффективность комбинированной иммуноадаптивной терапии биспецифическим активатором Т-клеток блинатумомабом и введением донорских лимфоцитов у младенцев с костномозговым рецидивом ОЛЛ или персистенцией МОБ после алло-ТГСК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 4 пациента (2 мальчика и 2 девочки) с ОЛЛ и вовлечением гена *KMT2A*, медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,5 (2–8,3) месяца. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Все пациенты отнесены в высокую терапевтическую группу согласно вышеописанным критериям. На момент диагностики выявлены следующие цитогенетические изменения:

- t(4;11) рееаранжировка гена *KMT2A* с геном партнером *MLL-AF4* у 3 больных;
- t(11;19) рееаранжировка гена *KMT2A* с геном партнером *MLL-ENL* у 1 пациента.

До алло-ТГСК в ремиссии ОЛЛ находились 2 пациента: МОБ-положительный статус – 1 больной, МОБ-негативный статус – 1 пациент. В первично-резистентном течении ОЛЛ были 2 больных. Первичную

химиотерапию получали согласно протоколам MLL-Baby – 3 пациента и Interfant-06 – 1 больной.

Алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (гаплоидентичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (гапло-ТГСК)) выполняли в период с января 2015 г. по июль 2021 г. Во всех случаях донором являлся отец пациента, источником трансплантата – стимулированный гранулоцитарным колониестимулирующим фактором неманипулированный костный мозг. Медиана клеточности трансплантата составила $6,0 \times 10^6/\text{кг}$ ($3,1\text{--}10,0 \times 10^6/\text{кг}$) по CD34⁺-клеткам. Подготовку к алло-ТГСК пациентов проводили с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования на основе внутривенного бусульфана в эквиваленте суммарной дозы 12 мг/кг и флударабина в суммарной расчетной дозе 150 мг/м² у 2 (50%) реципиентов, 2 (50%) младенца получили режим кондиционирования по протоколу GIAC на основе внутривенного бусульфана в эквивалентной суммарной дозе 12 мг/кг, циклофосфамида в дозе 100 мг/кг, цитарабина в дозе 6000 мг/м², ломустина в дозе 120 мг/кг. Профилактику острой реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) всем больным проводили с использованием посттрансплантационного циклофосфамида (ПТЦФ) в Д+3, Д+4 из расчета 50 мг/кг/день, базовой комбинированной иммуносупрессивной терапии с ингибитором кальциневрина такролимусом – 0,03 мг/кг/день, начиная с Д+5, и ингибитором m-TOR сиролимусом в дозе 1 мг/м²/день с Д–3 у 3 пациентов, ингибитором m-TOR эверолимусом в дозе 1,6 мг/м² с Д–3 у 1 пациента.

Приживление трансплантата с полным донорским химеризмом достигнуто у 3 (75%) реципиентов: на Д+15, Д+19 и Д+24. Первичное неприживление с восстановлением собственного кроветворения к Д+40 зафиксировано у 1 (14%) больного (пациент №1).

Острая РТПХ кожи II степени наблюдалась после приживления у 1 пациента.

Комбинированную иммуноадаптивную терапию с использованием блинатумомаба и ИДЛ получили 3 младенца: 2 реципиента в связи с МОБ-позитивным статусом, 1 пациент ввиду развившегося комбинированного костномозгового рецидива ОЛЛ (70% бластов по данным миелограммы) с вовлечением центральной нервной системы (ЦНС) в раннем периоде после алло-ТГСК. Перед комбинированной иммуноадаптивной терапией пациенту с развернутым костномозговым рецидивом был проведен флударабин-содержащий блок химиотерапии, после которого была достигнута редукция бластоза в костном мозге. Один пациент с первичным неприживлением трансплантата получил монотерапию блинатумомабом в связи с персистенцией МОБ после гапло-ТГСК.

Персистенция МОБ детектирована в течение первых 6 мес после алло-ТГСК у 2 больных, у 1 реципиента (в анамнезе неприживление трансплантата) появление МОБ зафиксировано через 14 мес после алло-ТГСК, сверхранный комбинированный рецидив развился у пациента через 1 мес после алло-ТГСК. Медиана появления МОБ/рецидива составила 3,7 (1–14) мес.

Всем пациентам перед началом противорецидивной терапии была отменена иммуносупрессивная терапия. На момент начала иммунотерапии блинатумомабом данные за наличие острой или хронической РТПХ отсутствовали. У 3 детей перед началом терапии блинатумомабом абсолютное число лимфоцитов составило > 500/мкл (500, 1500 и 3000/мкл). Лимфопения с уровнем абсолютного числа лимфоцитов 100/мкл наблюдалась у пациента №2, получившего предшествующую циторедуктивную полихимиотерапию.

Общая характеристика больных представлена в *таблице 1*, трансплантационная характеристика пациентов – в *таблице 2*.

Доза блинатумомаба после алло-ТГСК была следующей: 2,5 мкг/м²/день первые 7 дней, с 8-го по 14-й день – 7,5 мкг/м²/день, далее 15 мкг/м²/день. Чтобы снизить риск развития цитокинового синдрома, однократно вводили дексаметазон 10 мг/м² за 12 ч до начала применения блинатумомаба и 5 мг/м² не менее чем за 1 ч.

Первую ИДЛ в составе комбинированной иммунотерапии вводили 3 пациентам на 23, 32, 123-й дни от начала первого курса блинатумомаба. Начальная доза составила $1,0 \times 10^5/\text{кг}$ по CD3⁺ у 2 пациентов, получивших ИДЛ на 23-й и 32-й дни блинатумомаба, и $1,0 \times 10^6/\text{кг}$ у 1 пациента, получившего ИДЛ на 123-й день от начала иммунотерапии. В целях профилактики поражения ЦНС перед началом приема блинатумомаба и на 29-й день после окончания цикла каждому пациенту проводили интратекальное введение метотрексата, цитарабина и преднизолона с коррекцией доз в зависимости от возраста. Общее количество курсов блинатумомаба составило от 1 до 4. Количество введений донорских лимфоцитов составило от 1 до 6 в суммарной дозе от $1,0 \times 10^6/\text{кг}$ до $6,0 \times 10^7/\text{кг}$ по CD3⁺. У всех пациентов оценка статуса заболевания проводилась перед первым циклом блинатумомаба и через 7–10 дней после окончания. Ремиссию определяли морфологически (менее 5% бластных клеток в костном мозге) с помощью иммунофенотипирования по данным восьмицветной проточной цитометрии. Панель для определения включала CD19/CD10/CD34/CD38/CD20/CD22/CD45/CD8. Клетки получали с использованием проточного цитометра FACSCanto II (Becton Dickinson, NJ, USA) и анализировали с помощью программного

обеспечения FACSDiva, версия 9.0.1. Реаранжировка гена *KMT2A* контролировалась 2 методами: молекулярно-генетическим (полимеразная цепная реакция) и цитогенетическим (флуоресцентная гибридизация *in situ*).

Снижение уровня МОБ на 1 логарифм во время лечения блинатумомабом определяли как ответ. Отрицательным статус МОБ методом иммунофенотипирования считали при уровне $< 10^{-4}$, молекулярно-генетическим методом – при отсутствии копий гена.

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics, версия 20.0. Обезрецидивная выживаемость (БРВ), а также ранняя трансплантационная летальность были рассчитаны с использованием метода Каплана–Майера. Пациенты, живущие в ремиссии на момент анализа данных, цензурированы 01.07.2022.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности иммунотерапии

Медиана наблюдения за больными в группе составила 28 (9–66) мес.

Общий ответ на терапию в группе – 100%. Три (75%) пациента достигли отрицательного статуса МОБ после 1 курса иммунотерапии (блинатумомаб + ИДЛ у 2 детей, монотерапия блинатумомабом у 1 ребенка).

Младенец с комбинированным рецидивом (пациент №4) редуцировал бласты в костном мозге после флударабин-содержащего режима химиотерапии и достиг стойкой клинико-гематологической ремиссии заболевания с персистенцией *t(11;19)* молекулярно-генетическим методом на протяжении всего периода наблюдения (8 мес).

БРВ составила 5 (1–63) мес.

Два пациента развили экстрамедуллярные рецидивы после достижения костномозговой ремиссии заболевания (нейролейкемия, экстрамедуллярное поражение мягких тканей щеки).

Один пациент развил изолированный рефрактерный костномозговой рецидив заболевания через 9 мес после достижения МОБ-негативной ремиссии.

Таким образом, при медиане наблюдения 28 мес 3 (75%) пациента сохраняют костномозговую ремиссию заболевания, достигнутую после проведенной иммунотерапии.

Медиана длительности костномозгового ответа составила 24 (8–63) мес.

Все пациенты остаются живы на момент последнего контакта.

Характеристика пациентов после комбинированной иммуноадаптивной терапии представлена в таблице 3.

Оценка токсических осложнений и частоты развития острой реакции «трансплантат против хозяина»

Для оценки токсических осложнений, связанных с проводимой терапией, была использована шкала NCI–CTCAE, версия 5.0. Токсичность III–IV степени у пациентов с комбинированной иммуноадаптивной терапией не отмечена.

За время проведения лечения и в ранний период после комбинированной иммуноадаптивной терапии

Таблица 1
Общая характеристика пациентов ($n = 4$)

Характеристика Characteristics	Значение Value
Возраст на момент постановки диагноза, медиана, месяцы Age at diagnosis, median, months	5,5 (2–8,3)
Вовлечение <i>KMT2A</i> и генов партнеров, n : <i>KMT2A</i> involvement and partner genes, n : <i>t(4;11) MLL-AF4</i> <i>t(11;19) MLL-ENL</i>	3 1
Комбинированная иммуноадаптивная терапия (блинатумомаб + ИДЛ), n Combined immunoadoptive therapy (blinatumomab + donor lymphocyte infusion (DLI)), n	3
Первоначальный протокол лечения, n : Initial treatment protocol, n : Interfant MLL-Baby	1 3

Таблица 2
Характеристика пациентов при проведении алло-ТГСК

Table 2
Patients characteristics before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT)

Признак Signs	Значение Value
Возраст на момент алло-ТГСК, медиана, месяцы Age at allo-HSCT, median, months	9,8 (6,3–15,6)
Статус заболевания на момент алло-ТГСК, n (%): Disease status before allo-HSCT, n (%): ремиссия 1, МОБ(–) remission 1, MRD(–) ремиссия 1, МОБ(+) remission 1, MRD(+) первично-резистентное течение primary resistant	1 (25) 1 (25) 2 (50)
Донор, n (%): Donor, n (%): гаплоидентичный haploidentical	4 (100)
Источник трансплантата, n (%): Graft source, n (%): костный мозг bone marrow	4 (100)
Клеточность трансплантата по CD34 ⁺ , медиана, $\times 10^6$ /кг Transplant cellularity by CD34 ⁺ , median, $\times 10^6$ /kg	6 (3,1–10)
Режим кондиционирования, n (%): Conditioning regimen, n (%): MAC бусульфан/флударабин busulfan/fludarabine GIAC	4 (100) 2 (50) 2 (50)
Профилактика острой РТПХ, n (%): Acute "graft versus host" disease prevention, n (%): ПТЦФ ± ICN и mTOR-ингибитор PTCy ± ICN and mTOR	4 (100)
Посттрансплантационная иммунотерапия, n (%): Post-transplant immunotherapy, n (%): блинатумомаб + ИДЛ blinatumomab + DLI монотерапия блинатумомабом monotherapy blinatumomab	3 (75) 1 (25)

не отмечено развитие токсических и инфекционных эпизодов.

Наиболее частое и жизнеугрожающее состояние при проведении алло-ТГСК – развитие острой РТПХ. В нашем исследовании после проведения гапло-ТГСК клинически значимых форм (II–IV степени) данного осложнения не диагностировано.

В исследуемой группе трансплантационная летальность не зафиксирована.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль алло-ТГСК у младенцев с ОЛЛ окончательно не определена, показания и стратегии трансплантации различаются среди исследовательских групп. В одной из работ продемонстрирована эффективность алло-ТГСК у младенцев с ОЛЛ группы высокого риска с достижением 45% трехлетней выживаемости [17]. Опции химиотерапии данных больных после алло-ТГСК ограничиваются риском токсических осложнений и возрастающей химиорезистентностью.

Блинатумомаб – биспецифический активатор Т-клеток, нацеленный, с одной стороны, на CD19 на поверхности В-лимфоцитов, с другой – на CD3 на

поверхности Т-клеток. После связывания Т-клетки активируются и проявляют перфорин-зависимую цитотоксичность в отношении клеток-мишеней, экспрессирующих CD19.

Было показано, что на эффективность блинату-момаба влияет статус иммунологической реконструкции пациента, в частности уровень CD8⁺-клеток эффекторной памяти [18], что позволяет предположить усиление иммуноадаптивного ответа при сочетании блинатумомаба с введением CD3⁺ донорских клеток.

В одном из недавних исследований проведено сравнение 2 групп взрослых пациентов: 50 больных получили блинатумомаб в монорежиме в терапии рецидива после трансплантации и 22 – комбинацию блинатумомаба с ИДЛ. Не было достигнуто значимых различий в двухлетней ОВ и БРВ между группами. Введение донорских лимфоцитов также не увеличивало частоту токсических осложнений и РТПХ [15].

В июне 2022 г. группой исследователей были опубликованы данные по результатам комбинированной иммуноадаптивной терапии блинатумомаб + ИДЛ у 3 детей в возрасте 3, 16 и 17 лет, проводимой в связи с персистирующей МОБ в ранние сроки после

Таблица 3

Результаты иммуноадаптивной терапии (блинатумомаб + ИДЛ) у младенцев после гапло-ТГСК

Table 3

Outcomes of immunoadoptive therapy with blinatumomab and DLI in infants after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT)

Пациент Patient	Статус до гапло-ТГСК Status before haplo-HSCT	Режим кондиционирования Conditioning regimen	Приживление Engraftment	Показание к иммунотерапии Status before immunotherapy	Терапия Therapy Количество курсов блинатумомаб + ИДЛ № blinatumomab and DLI	Ответ на терапию Response to therapy	Длительность костномозговой ремиссии, мес Duration of response, months	Рецидив Relapse
№1	Полная клинико-гематологическая ремиссия 1, МОБ(+) Complete remission 1, MRD(+)	GIAC	Аутовосстановление < 10% донорского химеризма Primary non-engraftment < 10% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 15 мес Complete remission, MRD(+) after 15 months	Монотерапия блинатумомабом, 2 курса Blinatumomab monotherapy, №2	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(-) Complete remission, MRD(-)	63	Нет No
№2	Полная клинико-гематологическая ремиссия 1, МОБ(-) Complete remission 1 MRD(-)	Бусульфан/флударабин Busulfan/fludarabine	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 6 мес Complete remission, MRD(+) after 6 months	Блинатумомаб + ИДЛ, 1 курс Blinatumomab + IDL, №1	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(-) Complete remission, MRD(-)	39	Мягкие ткани Soft tissue
№3	Первично-резистентный Primary resistant	GIAC	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+) через 1 мес Complete remission, MRD(+) after 1 month	Блинатумомаб + ИДЛ, 1 курс Blinatumomab + IDL, №1	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(-) Complete remission, MRD(-)	8	Костный мозг Bone marrow
№4	Первично-резистентный Primary resistant	Бусульфан/флударабин Busulfan/fludarabine	> 97% донорского химеризма > 97% donor chimerism	Костномозговой + ЦНС-рецидив через 2 мес Bone marrow + CNS relapse after 2 months	Блинатумомаб + ИДЛ, 4 курса Blinatumomab + IDL, №4	Полная клинико-гематологическая ремиссия, МОБ(+). Персистенция t(11;19) Complete remission, MRD(+). Persistence t(11;19)	7	ЦНС CNS

алло-ТГСК. Все пациенты достигли МОБ-негативного статуса, сохраняющегося в течение 75, 90 и 150 дней соответственно. У 2 пациентов отмечалось развитие экстрамедуллярного рецидива с вовлечением ЦНС [19].

На данный момент в литературе крайне мало сведений о применении блинатумомаба у детей с диагностированным до года ОЛЛ [3, 14]. Интенсивно обсуждаются роль и место данного препарата у пациентов с младенческим лейкозом высокой группы риска.

Мы впервые опубликовали данные по лечению пациентов с младенческим ОЛЛ с помощью представленного метода комбинированной иммунотерапии.

В нашем исследовании у всех больных удалось достичь длительных костномозговых ремиссий, в том числе МОБ-негативных у 3 детей. Однако 2 пациента имели развитие экстрамедуллярного рецидива через короткий промежуток времени после окончания иммунотерапии. У пациента №4 нейрорлейкоз отмечался до начала иммунотерапии, пациент №2 развил поражение мягких тканей щеки *de novo*. Тем не менее данные экстрамедуллярные рецидивы были успешно пролечены путем проведения противорецидивной химиотерапии флударабин-содержащими препаратами у пациента №2 и регулярными интратекальными введениями триплетов пациенту №4. Таким образом, экстрамедуллярные рецидивы составляют большую клиническую проблему при проведении иммунотерапии, требуют тщательного контроля и подробного анализа.

Единственный пациент в нашем исследовании, сохранивший МОБ-позитивный статус молекулярно-генетическим методом, имел крайне неблагоприятный прогноз по заболеванию, учитывая инициальный гиперлейкоцитоз, выполнение трансплантации вне ремиссии, развитие сверххранного комбинированного рецидива. У пациента не было восстановления абсолютного числа лимфоцитов перед началом иммунотерапии. Однако даже у этого больного удалось добиться стойкой костномозговой ремиссии заболевания.

Одной из возможных причин недостаточной эффективности терапии блинатумомабом является снижение или потеря экспрессии CD19 [20]. Механизмы, лежащие в основе переключения линейности лейкоза, плохо изучены. Эти клинические наблю-

дения свидетельствуют о лежащей в основе гетерогенности или клональной пластичности, присущей клеткам, трансформированным онкопротеинами слияния MLL. Эти случаи характеризуются потерей не только белка клеточной поверхности CD19, но и полной потерей всех маркеров В-линии и приобретением миелоидного фенотипа [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Опираясь на результаты нашего анализа, предлагается рассматривать комбинированную иммуно-адоптивную терапию с применением блинатумомаба и ИДЛ как наиболее приемлемую у детей до года с ОЛЛ и реаранжировкой гена *KMT2A* при наличии МОБ-позитивного статуса или костномозгового рецидива после алло-ТГСК. При большом объеме опухолевой массы (более 20%) целесообразно проведение циторедуктивной полихимиотерапии перед началом иммуноадоптивного этапа лечения.

Современные методы иммунотерапии дают надежду на улучшение показателей излечения от младенческого ОЛЛ высокой терапевтической группы.

Низкая токсичность данного подхода и отсутствие летальности, ассоциированной с терапией, позволяют рекомендовать данный метод как один из ключевых для профилактики и лечения рецидива младенческого ОЛЛ даже в раннем периоде после гап-ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда №22-15-00491 (<https://rscf.ru/project/22-15-00491/>).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Paina O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7263-4326>

Tsvetkova L.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4952-0704>

Rakhmanova Z.Z. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3386-0942>

Kozhokar P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5721-0207>

Frolova A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1143-4851>

Osipova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7629-4293>

Ekushov K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1104-6499>

Gindina T.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1302-3311>

Barkhatov I.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8000-3652>

Semenova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5077-9225>

Kulagin A.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9589-4136>

Zubarovskaya L.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2594-7703>

Литература

1. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *N Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541–52. DOI: 10.1056/nejmra1400972
2. Stutterheim J., van der Sluis I.M., de Lorenzo P., Alten J., Ancliffe P., Attarbaschi A., et al. Clinical Implications of Minimal Residual Disease Detection in Infants With *KMT2A*-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia Treated on the Interfant-06 Protocol. *J Clin Oncol* 2021; 39 (6): 652–62. DOI: 10.1200/jco.20.02333
3. Clesham K., Rao V., Bartram J., Ancliff P., Ghorashian S., O'Connor D., et al. Blinatumomab for infant acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2020; 135 (17): 1501–4. DOI: 10.1182/blood.2019004008
4. Van Dongen J.J., Seriu T., Panzer-Grümayer E.R., Biondi A., Pongers-Willemsse M.J., Corral et al. Prognostic value of minimal residual disease in acute lymphoblastic leukaemia in childhood. *Lancet* 1998; 352 (9142): 1731–8. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)04058-6
5. Faderl S., Kantarjian H.M., Talpaz M., Estrov Z. Clinical significance of minimal residual disease in leukemia. *Int J Oncol* 2020; 17 (6): 1277–87. DOI: 10.3892/ijo.17.6.1277
6. Pieters R., de Groot-Kruseman H., van der Velden V., Fiocco M., van den Berg H., de Bont E., et al. Successful Therapy Reduction and Intensification for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Based on Minimal Residual Disease Monitoring; Study ALL10 From the Dutch Childhood Oncology Group. *J Clin Oncol* 2016; 34 (22): 2591–601. DOI: 10.1200/jco.2015.64.6364
7. Conter V., Bartram C.R., Valsecchi M.G., Schrauder A., Panzer-Grümayer R., Möricke A., et al. Molecular response to treatment redefines all prognostic factors in children and adolescents with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: results in 3184 patients of the AIEOP-BFM ALL 2000 study. *Blood* 2010; 115 (16): 3206–14. DOI: 10.1182/blood-2009-10-248146
8. Schrappe M., Bleckmann K., Zimmermann M., Biondi A., Möricke A., Locatelli F., et al. Reduced-Intensity Delayed Intensification in Standard-Risk Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Defined by Undetectable Minimal Residual Disease: Results of an International Randomized Trial (AIEOP-BFM ALL 2000). *J Clin Oncol* 2018; 36 (3): 244–53. DOI: 10.1200/jco.2017.74.4946
9. Schrappe M., Valsecchi M.G., Bartram C.R., Schrauder A., Panzer-Grümayer R., Möricke A., et al. Late MRD response determines relapse risk overall and in subsets of childhood T-cell ALL: results of the AIEOP-BFM-ALL 2000 study. *Blood* 2011; 118 (8): 2077–84. DOI: 10.1182/blood-2011-03-338707
10. Li A., Goldwasser M.A., Zhou J., Armstrong S.A., Wang H., Dalton V., et al. Distinctive IGH gene segment usage and minimal residual disease detection in infant acute lymphoblastic leukaemias. *Br J Haematol* 2005; 131 (2): 185–92. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05754.x
11. Van der Velden V.H.J., Corral L., Valsecchi M.G., Jansen M.W.J.C., De Lorenzo P., Cazzaniga G., et al. Prognostic significance of minimal residual disease in infants with acute lymphoblastic leukemia treated within the Interfant-99 protocol. *Leukemia* 2009; 23 (6): 1073–9. DOI: 10.1038/leu.2009.17
12. Popov A., Buldini B., De Lorenzo P., Disarò S., Verzhbitskaya T., Movchan L., et al. Prognostic value of minimal residual disease measured by flow-cytometry in two cohorts of infants with acute lymphoblastic leukemia treated according to either MLL-Baby or Interfant protocols. *Leukemia* 2020; 34 (11): 3042–6. DOI: 10.1038/s41375-020-0912-z
13. Interfant-21 Treatment Protocol for Infants Under 1 Year With *KMT2A*-rearranged ALL or Mixed Phenotype Acute Leukemia. *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT05327894
14. Van Der Sluis I.M., De Lorenzo P., Kotecha R.S., Attarbaschi A., Escherich G., Nysom K., et al. A Phase 2 Study to Test the Feasibility, Safety and Efficacy of the Addition of Blinatumomab to the Interfant06 Backbone in Infants with Newly Diagnosed *KMT2A*-Rearranged Acute Lymphoblastic Leukemia. A Collaborative Study of the Interfant Network. *Blood* 2021; 138 (Suppl 1): 361. DOI: 10.1182/blood-2021-144843
15. Chauvet P., Paviglianiti A., Labopin M., Labussiere H., Boissel N., Robin M., et al. Combining blinatumomab and donor lymphocyte infusion in B-ALL patients relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: A study of the SFGM-TC. *Bone Marrow Transplant* 2022 DOI: 10.21203/rs.3.rs-1754921/v1
16. Durer S., Durer C., Shafqat M., Comba I.Y., Malik S., Faridi W., et al. Concomitant use of blinatumomab and donor lymphocyte infusion for mixed-phenotype acute leukemia: a case report with literature review. *Immunotherapy* 2019; 11 (5): 373–8. DOI: 10.2217/imt-2018-0104
17. Takachi T., Watanabe T., Miyamura T., Moriya Saito A., Deguchi T., Hori T., et al. Hematopoietic stem cell transplantation for infants with high-risk *KMT2A* gene-rearranged acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2021; 5 (19): 3891–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020004157
18. Gaballa M.R., Banerjee P., Milton D.R., Jiang X., Ganesh C., Khazal S., et al. Blinatumomab maintenance after allogeneic hematopoietic cell transplantation for B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2022; 139 (12): 1908–19. DOI: 10.1182/blood.2021013290
19. Muriano F., Cacace F., Caprioli V., D'Amico M.R., De Simone G., Giagnuolo G., et al. P350: Blinatumomab and donor lymphocyte infusion (DLI) for molecular relapse after hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients. *HemaSphere*, 2022; 6: 250–1. DOI: 10.1097/01.hs9.0000844288.52565.46
20. Wöfl M., Rasche M., Eyrich M., Schmid R., Reinhardt D., Schlegel P.G. Spontaneous reversion of a lineage switch following an initial blinatumomab-induced ALL-to-AML switch in *MLL*-rearranged infant ALL. *Blood Adv* 2018; 2 (12): 1382–5. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018018093
21. Rossi J.G., Bernasconi A.R., Alonso C.N., Rubio P.L., Gallego M.S., Carrara C.A., et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: An unusual event with poor outcome. *Am J Hematol* 2012; 87 (9): 890–7. DOI: 10.1002/ajh.23266

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 22.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

Фармакоэкономическое исследование применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с острым лимфобластным лейкозом в условиях системы здравоохранения Российской Федерации

Н.А. Авксентьев¹⁻³, М.Ю. Фролов^{4, 5}, А.С. Макаров³, Г.А. Новичкова⁶, А.И. Карачунский⁶, Ю.В. Румянцева⁶, Д.С. Блинов⁶, Ю.А. Шифрин⁶, С.А. Демур⁷, Р.А. Зинченко⁷

¹ФГБУ «Научно-исследовательский финансовый институт» Минфина России, Москва

²Институт прикладных экономических исследований ФГБОУ ВО «Российская академия народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации», Москва

³ООО «Хелс энд Маркет Аксес Консалтинг», Москва

⁴ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград

⁵ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград

⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

⁷АО «Сервье», Москва

Контактная информация:

Авксентьев Николай Александрович,
советник директора
ФГБУ «Научно-исследовательский
финансовый институт» Минфина России
Адрес: 127006, Москва,
Настасьинский пер., 3, стр. 2
E-mail: na@nifi.ru

Пэгаспаргаза – L-аспарагиназа, модифицированная путем конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем. В настоящий момент препарат зарегистрирован в Российской Федерации для применения у детей и взрослых с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), включен в клинические рекомендации и рекомендован к включению в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с ОЛЛ в условиях системы здравоохранения Российской Федерации. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Целевой популяцией исследования являлись пациенты детского возраста с ОЛЛ, ранее не получавшие лечение, стратифицированные в терапевтические группы промежуточного риска (в соответствии с протоколом «Москва–Берлин»). В качестве вариантов сравнения рассматривалась терапия ОЛЛ в соответствии с протоколом «Москва–Берлин» с и без применения пэгаспаргазы. Для оценки затрат на терапию ОЛЛ в вариантах сравнения была использована модель дерева решений. В исследовании учитывались затраты на терапию первой линии, лечение рецидивов в соответствии с протоколом ALL-REZ-MB-2014, проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, а также на терапию третьей линии блинатумомабом (у пациентов с В-клеточным ОЛЛ). Расходы рассчитывались отдельно для пациентов из различных терапевтических групп и усреднялись по доле данных групп от общего числа больных ОЛЛ промежуточного риска. Для проведения анализа влияния на бюджет численность целевой популяции определялась на основании статистических сведений о заболеваемости ОЛЛ в 2020 г. и распределения пациентов по терапевтическим группам по данным протокола «Москва–Берлин». Оценка затрат осуществлялась для когорты пациентов, доступных для терапии в 2023 г. Применение пэгаспаргазы приводит к снижению средних дисконтированных затрат на терапию детей с ОЛЛ группы промежуточного риска на 93 273 руб. за счет уменьшения частоты назначения дорогостоящих последующих линий терапии. Согласно полученным оценкам, до 418 новых пациентов ежегодно относятся к группам промежуточного риска и входят в целевую популяцию данного исследования. Если 100% больных получат пэгаспаргазу на третий день индукции ремиссии, то совокупные затраты на терапию целевой популяции пациентов снизятся на 38,99 млн руб. Применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии у детей с ОЛЛ группы промежуточного риска характеризуется снижением частоты рецидива (более высокой эффективностью) и меньшими затратами по сравнению с отсутствием такого применения.

Ключевые слова: пэгаспаргаза, острый лимфобластный лейкоз, анализ затрат–эффективности, анализ влияния на бюджет

Авксентьев Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 60–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

A pharmacoeconomic study of pegaspargase in the treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia in Russia

N.A. Avxentyev¹⁻³, M.Yu. Frolov^{4, 5}, A.S. Makarov³, G.A. Novichkova⁶, A.I. Karachunskiy⁶, Yu.V. Romyantseva⁶, D.S. Blinov⁶, Yu.A. Shifrin⁶, S.A. Demura⁷, R.A. Zinchenko⁷

¹Financial Research Institute of the Ministry of Finance of the Russian Federation, Moscow

²Institute of Applied Economic Research of the Russian Presidential Academy of National Economy and Public Administration, Moscow

³Health and Market Access Consulting Limited Liability Company, Moscow

⁴Volgograd State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Volgograd

⁵Volgograd Medical Research Center, Volgograd

⁶Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁷SC "Servier", Moscow

Pegaspargase is an L-asparaginase that is conjugated to monomethoxypolyethylene glycol. It is currently approved for use in children and adults for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in the Russian Federation, is included in the recommendations of clinical practice guidelines and is recommended for inclusion in the Vital and Essential Drug List. The aim of this research is to perform a pharmacoeconomic analysis of pegaspargase in the treatment of pediatric patients with ALL in the Russian healthcare setting. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The target population of the study were pediatric patients with intermediate-risk ALL (according to the Moscow–Berlin protocol) who had not previously received treatment. We compared two treatment scenarios: therapy according to the Moscow–Berlin protocol with and without pegaspargase. A decision tree model was used to analyze the costs of ALL treatment strategies. The costs of first-line therapy, relapse therapy (in accordance with the ALL-REZ-MB-2014 protocol), hematopoietic allogeneic stem cell transplantation, and third-line therapy with blinatumomab (in patients with B-cell ALL) were considered. Costs were calculated separately for patients receiving different treatments and were weight-averaged according to the total number of intermediate-risk patients. The size of the target population was determined by the incidence of ALL in 2020 and risk group distribution data obtained from the Moscow–Berlin protocol study. The costs were calculated for a cohort of patients available for therapy in 2023. The use of pegaspargase leads to a decrease in the average discounted cost of therapy for children with intermediate-risk ALL of 93,273 rubles due to a decrease in the need for costly relapse therapy. Estimates show that up to 418 new patients are diagnosed with intermediate-risk ALL annually and belong to the target population of this study. If 100% of ALL patients receive pegaspargase on the third day of remission induction therapy, the total cost of therapy for the target patient population will decrease by 38.99 million rubles. The use of pegaspargase on the third day of remission induction therapy in children with intermediate-risk ALL leads to a reduction in the relapse rate (superior efficacy) and lower costs, compared with the treatment regimen without pegaspargase.

Key words: pegaspargase, acute lymphoblastic leukemia, cost effectiveness analysis, budget impact analysis

Avxentyev N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 60–9.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-60-69

Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – злокачественное заболевание системы кроветворения, характеризующееся неконтролируемой пролиферацией опухолевого клона из клеток-кроветворных предшественников линий лимфоидной дифференцировки. Лечение ОЛЛ осуществляется при помощи комбинаций цитостатических препаратов, применяемых при строгом соблюдении дозы, длительности и времени введения согласно выбранному терапевтическому протоколу. Подавляющее большинство пациентов с ОЛЛ в Российской Федерации (РФ) проходят лечение в соответствии с актуальной версией протокола «Москва–Берлин» – ALL-MB-2015. Важным элементом протокола ALL-MB-2015 стало применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии, которое, согласно результатам клинических исследований предыдущей версии протокола – ALL-MB-2008, приводит к достоверному уменьшению количества рецидивов.

Пэгаспаргаза – L-аспарагиназа, модифицированная путем конъюгации с монометоксиполиэтиленгликолем. В настоящий момент препарат зарегистрирован в РФ, включен в клинические рекомендации по диагностике и лечению ОЛЛ, однако не включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препара-

ратов (ЖНВЛП), что ограничивает его доступность для пациентов.

Целью настоящей работы является проведение комплексного фармакоэкономического исследования применения пэгаспаргазы у пациентов детского возраста с ОЛЛ в условиях системы здравоохранения РФ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Характеристики и численность целевой популяции исследования

Согласно общей характеристике лекарственного препарата пэгаспаргаза [1], он показан к применению у взрослых и детей в возрасте от рождения до 18 лет для терапии ОЛЛ в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами. В ходе исследования изучалась часть пациентов, которым показан препарат: больные младше 18 лет (дети) с ОЛЛ группы промежуточного риска при стратификации по протоколу ALL-MB-2008 (или групп В, С, 1221-IR, T-ImRG по протоколу ALL-MB-2015), ранее не полу-

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.11.2022

Accepted 22.11.2022

Correspondence:

Nikolay A. Avxentyev,
Director's Advisor, Financial
Research Institute of the Ministry
of Finance of the Russian Federation
Address: 3 Nastasyinsky pereulok, bldg. 2,
127006, Moscow, Russia
E-mail: na@nifi.ru

чавшие лечение по поводу данного заболевания. Выбор целевой популяции обусловлен тем, что большинство пациентов, у которых диагностируется ОЛЛ, младше 18 лет (55%, по данным сборника под ред. А.Д. Каприна [2]). Среди них к группам стандартного и промежуточного риска относятся 92%, согласно данным протокола ALL-MB-2008 [3]. При этом пациенты из группы промежуточного риска характеризуются худшим прогнозом по сравнению с больными из группы стандартного риска (бессобытийная выживаемость в группе стандартного риска в исследовании по протоколу ALL-MB-2008 [3] составила 87% (95% доверительный интервал (ДИ) 86–88), а в группе промежуточного риска – 79% (95% ДИ 78–8%)).

По данным статистического сборника под ред. А.Д. Каприна [2] и статистики распределения по группам риска в исследовании ALL-MB-2008 [3], численность целевой популяции оценивалась в 418 человек, которые ежегодно могли бы получить терапию пэгаспаргазой (рисунок 1).

Выбор препаратов сравнения

В клиническом исследовании по протоколу ALL-MB-2008 [3] пациенты группы промежуточного риска в индукции рандомизировались на 2 группы по критерию получения пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии: получавшие и не получавшие препарат.

В рамках настоящего исследования рассматривались варианты терапии целевой популяции пациентов в соответствии с протоколом ALL-MB-2008 [3]. Однако в связи с тем, что актуальной версией протокола является ALL-MB-2015, мы учитывали стратификацию пациентов на терапевтические группы внутри промежуточной группы риска. Подходы к

лечению больных из терапевтических групп В (пациенты группы промежуточного риска), 1221-IR (пациенты группы промежуточного риска с транслокацией 12;21), T-IR (пациенты группы промежуточного риска с Т-клеточным лейкозом) совпадают, а для пациентов из группы С (15 лет и старше) предполагалось проведение 3 дополнительных циклов консолидации.

Таким образом, в рамках настоящего исследования рассматривались варианты терапии целевой популяции пациентов.

1. Протокол ALL-MB-2008 без пэгаспаргазы (вариант 1):

- индукция: дексаметазон, винкристин, даунорубин, метотрексат, цитарабин, преднизолон;

- консолидация: даунорубин, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа, метотрексат, цитарабин, преднизолон;

- поддерживающая терапия: 6-меркаптопурин, метотрексат;

- реиндукция: дексаметазон, винкристин, метотрексат, цитарабин, преднизолон.

2. Протокол ALL-MB-2008 с пэгаспаргазой (вариант 2):

- индукция: аналогично варианту 1 + пэгаспаргаза в режиме 1000 ЕД/м² внутривенно капельно на третий день от начала терапии;

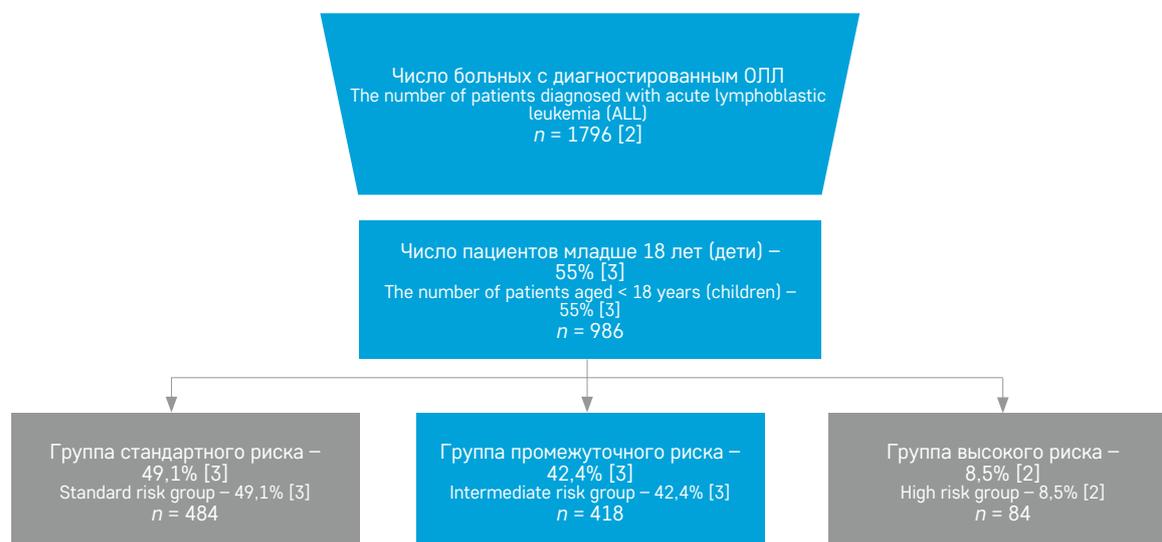
- консолидация, поддерживающая терапия, реиндукция: аналогично варианту 1.

Выбор критериев оценки эффективности и метода клинико-экономического исследования

Кумулятивная частота рецидивов (КЧР) является клинически значимым исходом, позволяющим судить об эффективности терапии ОЛЛ в целом. Показатель КЧР входил в основные критерии оценки эффектив-

Рисунок 1
Определение численности целевой популяции пациентов

Figure 1
Calculation of the size of the target patient population



ности применения пэгаспаргазы в ходе исследования по протоколу «Москва–Берлин» (ALL-MB-2008) [3].

Согласно данным протокола «Москва–Берлин» (ALL-MB-2008), показаны статистически значимые различия ($p = 0,0185$) в числе рецидивов между 2 группами пациентов: получавших (8,6%) и не получавших (13,2%) пэгаспаргазу в индукции [3]. Таким образом, введение пэгаспаргазы в индукции по протоколу ALL-MB-2008 эффективнее отказа от ее применения.

В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» [4]: «в условиях наличия статистически значимых различий по эффективности и (или) безопасности между предлагаемым лекарственным препаратом и препаратом сравнения должен использоваться метод соотношения затрат и эффективности».

Учитываемые затраты

Первая линия терапии острого лимфобластного лейкоза

На первом этапе осуществлялся расчет стоимости терапии первой линии согласно протоколу ALL-MB-2015. Режим применения лекарственных препаратов в индукции, консолидации, поддерживающей терапии и реиндукции приведен по итогам клинического исследования по протоколу ALL-MB-2015 [5]. Предполагалось, что все пациенты получают полный курс поддерживающей терапии такой длительности, что общее время терапии первой линии составит 2 года (согласно результатам клинического исследования ALL-MB-2008 [3], медиана времени до наступления рецидива больше 2 лет).

Цены лекарственных препаратов, учтенные в расчетах, представлены в *таблице 1*.

Для учета дозировок лекарственных препаратов, применяемых в зависимости от площади поверхности тела пациента, использовались значения, рассчитанные на основании средних демографических данных участников исследования ALL-MB-2015 0,67 м² (для пациентов из терапевтических групп В, 1221-IR, T-IR) и 1,59 м² (для больных группы С).

Терапия рецидивов острого лимфобластного лейкоза

Предполагалось, что у пациента может развиваться рецидив заболевания в соответствии с данными клинического исследования по протоколу ALL-MB-2008: 13,2% – у больных, не получавших пэгаспар-

Таблица 1
Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах

Table 1
Medicine prices included in the calculations

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Цена, руб. Price, rubles	Цена, руб. (с НДС) Price, rubles (incl. of VAT)	Упаковка Packaging
Пэгаспаргаза Pegaspargase	102 243,99	112 468,39	3 750 ME 3 750 IU
Даунорубин Daunorubicin	108,00	118,80	20 мг 20 mg
Дексаметазон Dexamethasone	25,02	27,52	0,5 мг №10 0.5 mg, 10 tablets
Винкристин Vincristine	77,75	85,53	0,5 мг/мл, 1 мл 0.5 mg/mL, 1 mL
Метотрексат Methotrexate	584,93	643,42	10 мг/мл, 1,25 мл 10 mg/mL, 1.25 mL
Цитарабин Cytarabine	89,73	98,70	20 мг/мл, 5мл 20 mg/mL, 5 mL
Преднизолон Prednisolone	26,64	29,30	30 мг/мл, 1 мл – 3 ампулы 30 mg/mL, 3 x 1 mL vials
6-меркаптопурин 6-mercaptopurine	602,89	663,18	50 мг №25 50 mg, 25 tablets
L-аспарагиназа L-asparaginase	3 003,91	3 304,30	10 000 ME 10 000 IU

Примечание. Стоимость пэгаспаргазы предоставлена производителем, цены остальных лекарственных препаратов равны медианным значениям, зарегистрированным в Государственном реестре лекарственных средств (с учетом удаления дублирующихся записей).

Notes. Pegaspargase price is provided by the manufacturer; the prices of other medicines are the median prices included in the State Registry of Medicines (duplicate records were deleted).

газу в индукции ремиссии, и 8,6% – у пациентов, получавших пэгаспаргазу [3].

Для целей расчета затрат в клинико-экономическом исследовании мы предполагали, что пациенты будут получать лечение по протоколу терапии рецидива ALL-REZ-MB-2014 [6]. Согласно протоколу, пациенты стратифицируются по группам риска в соответствии с локализацией и временем наступления рецидива. Основываясь на данных о рецидивах, опубликованных в отчете по итогам исследования по протоколу ALL-MB-2008 [3], мы предположили, что 50% пациентов, рецидивирующих из терапевтических групп В, 1221-IR и С относятся к группе S3 и 50% – к группе S2, а также 100% больных, рецидивировавших из группы T-IR, – к группе S4.

Режимы применения лекарственных препаратов для терапии рецидивов в рамках протокола ALL-REZ-MB-2014 для групп S2–4 соответствовали опубликованным [6]. Однако при расчете стоимости терапии рецидива ОЛЛ мы не учитывали затраты на лекарственные препараты, инструкция по медицинскому применению (ИМП) которых не содержала показание к применению при ОЛЛ, и/или которые не включены в перечень ЖНВЛП: 6-тиогуанин (не в ЖНВЛП), бортезомиб (офф-лейбл) [7], винорелбин (офф-лейбл) [8], этопозид (офф-лейбл) [9].

Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах стоимости терапии рецидива ОЛЛ, представлены в *таблице 2*.

Таблица 2

Цены на лекарственные препараты, учтенные в расчетах стоимости терапии рецидива ОЛЛ

Table 2

Medicine prices included in the calculation of the costs of treatment for relapsed ALL

Международное непатентованное наименование International non-proprietary name	Цена, руб. Price, rubles	Цена, руб. (с НДС) Price, rubles (incl. of VAT)	Упаковка Packaging
Дексаметазон Dexamethasone	25,02	27,52	Таблетки 0,5 мг, №10 0.5 mg, 10 tablets
	5,19	5,71	Раствор для инъекций 4 мг/мл, 1 мл Solution for injection 4 mg/mL, 1 mL
Винкристин Vincristine	77,75	85,53	0,5 мг/мл, 1 мл 0.5 mg/mL, 1 mL
Метотрексат Methotrexate	584,93	643,42	10 мг/мл, 1,25 мл 10 mg/mL, 1.25 mL
L-аспарагиназа L-asparaginase	3 003,91	3 304,30	10 000 МЕ 10 000 IU
Цитарабин Cytarabine	89,73	98,70	20 мг/мл, 5мл 20 mg/mL, 5 mL
6-меркаптопурин 6-mercaptopurine	602,89	663,18	50 мг, №25 50 mg, 25 tablets
Ифосфамид Ifosfamide	816,50	898,15	1000 мг 1000 mg
Даунорубин Daunorubicin	108,00	118,80	20 мг 20 mg
Идарубин Idarubicin	1 605,76	1 766,33	5 мг 5 mg
Циклофосфамид Cyclophosphamide	114,00	125,40	200 мг 200 mg
Преднизолон Prednisolone	26,64	29,30	Раствор для инъекций 30 мг/мл, 1 мл – 3 ампулы Solution for injection 30 mg/mL, 3 × 1 mL vials
	6,57	7,22	Таблетки 5 мг, №10 5 mg, 10 tablets
Неларабин Nelarabine	66 511,44	73 162,58	5 мг/мл, 50 мл – флакон (6) 5 mg/mL, 6 × 50 mL vials

Примечание. Цены на все лекарственные препараты равны медианным значениям, зарегистрированным в Государственном реестре лекарственных средств (с учетом удаления дублирующихся записей).

Notes. The prices of all medicines are the median prices included in the State Registry of Medicines (duplicate records were deleted).

Для учета дозировок лекарственных препаратов, применяемых в зависимости от площади поверхности тела больного, использовались значения, пересчитанные с учетом взросления среднего пациента на 2 года: 0,83 м² (для терапевтических групп В, 1221-IR, T-IR) и 1,72 м² (для группы С).

Согласно клиническим рекомендациям [10], аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является терапевтической опцией у рефрактерных пациентов и при развитии рецидива заболевания. При этом для проведения ТГСК необходимо сначала добиться достижения ремиссии, на что направлена терапия рецидива по протоколу ALL-REZ-MB-2014 [6], приведенная ранее. Таким образом, мы предполагали, что все пациенты (100%), достигшие ремиссии после терапии реци-

дива по протоколу ALL-REZ-MB-2014, получают ТГСК. Вероятность достижения ремиссии после терапии рецидива по протоколу ALL-REZ-MB-2014 [6] по рассматриваемым группам риска соответствовала опубликованным данным.

При недостижении ремиссии после терапии по протоколу рецидива ALL-REZ-MB-2014 предполагалось, что пациенты с В-клеточным ОЛЛ (терапевтические группы первой линии терапии В, С, 1221-IR) получают блинатумомаб, а с Т-клеточным ОЛЛ (терапевтическая группа первой линии терапии Т-IR) дальнейшего лечения не получают.

Стоимость ТГСК предполагалась равной нормативу, определенному в Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 г. – 3 555 090 руб. за 1 аллогенную ТГСК (группа высокотехнологичной медицинской помощи №78) [11].

Для расчета стоимости терапии блинатумомабом учитывался режим применения согласно ИМП (таблицы 3 и 4) [12]. В расчетах использовалась цена препарата, зарегистрированная в Государственном реестре лекарственных средств – 156 071,54 руб. без НДС за упаковку 35 мкг.

Для расчета дисконтированных затрат применялась ставка дисконтирования, равная 5% годовых. Предполагалось, что терапия первой линии (в соответствии с протоколом «Москва–Берлин») занимает 2 года, а терапия рецидивов (включая ТГСК в случае достижения рецидива после первого рецидива) – третий год.

Оценка средних затрат на одного пациента

Алгоритм расчета средних затрат на терапию 1 пациента с ОЛЛ представлен на рисунке 2. Для оценки средних затрат на лечение 1 пациента затраты для каждой из групп риска были взвешены по доле соответствующей терапевтической группы в общем числе пациентов с ОЛЛ промежуточного риска, рассчитанной согласно данным протокола ALL-MB-2015 [5] (группа В – 61,6%, группа С – 3,7%, группа 1221-IR – 11,8%, группа T-ImRG – 22,8%).

Методика проведения анализа влияния на бюджет

Оценка затрат бюджета осуществлялась для когорты пациентов, доступных для терапии в 2023 г. Для расчета затрат бюджета в каждом из сценариев анализа численность целевой популяции пациентов (рисунок 1) была умножена на прямые медицинские расходы, связанные с применением варианта 1 (без пэгаспаргазы) или варианта 2 (с пэгаспаргазой).

Влияние на бюджет определялось как разница между расходами на терапию пациентов из целевой популяции исследования в текущей и предполагаемых практиках ведения.

Для расчета дисконтированных затрат учитывалась ставка дисконтирования, равная 5% годовых.

Методика проведения анализа чувствительности

Для проверки устойчивости полученных результатов был проведен однофакторный анализ чувствительности разницы в средних затратах на терапию 1 пациента и влияния на бюджет за 3 года к изменению основных предпосылок модели. Параметры модели, изменение которых осуществлялось в ходе проведения анализа чувствительности, а также диапазон их колебаний, представлены в таблице 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинико-экономического исследования

Результаты оценки прямых медицинских расходов в расчете на 1 пациента с учетом усреднения и дисконтирования при использовании рассматриваемых вариантов анализа представлены в таблице 4.

Расходы на ведение пациента в варианте 1 (без пэгаспаргазы) оцениваются в 793 844 руб., а в варианте 2 (с пэгаспаргазой) – в 700 571 руб. Несмотря на то, что применение пэгаспаргазы удорожает проведение индукции ремиссии на 112 468 руб., вариант терапии ОЛЛ с применением данного препарата в среднем на 93 273 руб. дешевле варианта без его использования за счет меньшей частоты назначения дорогостоящих второй и третьей линий терапии, а также ТГСК.

Таким образом, применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии первой линии терапии пациентов с ОЛЛ промежуточной группы риска характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами, чем вариант лечения без использования данного препарата.

Результаты анализа влияния на бюджет

В таблице 5 представлено влияние на бюджет бюджетной системы РФ в случае включения пэгаспаргазы.

Рисунок 2

Алгоритм учета затрат на терапию пациентов с ОЛЛ

Figure 2

An algorithm for the estimation of therapy costs for ALL patients HSCT – hematopoietic stem cell transplantation

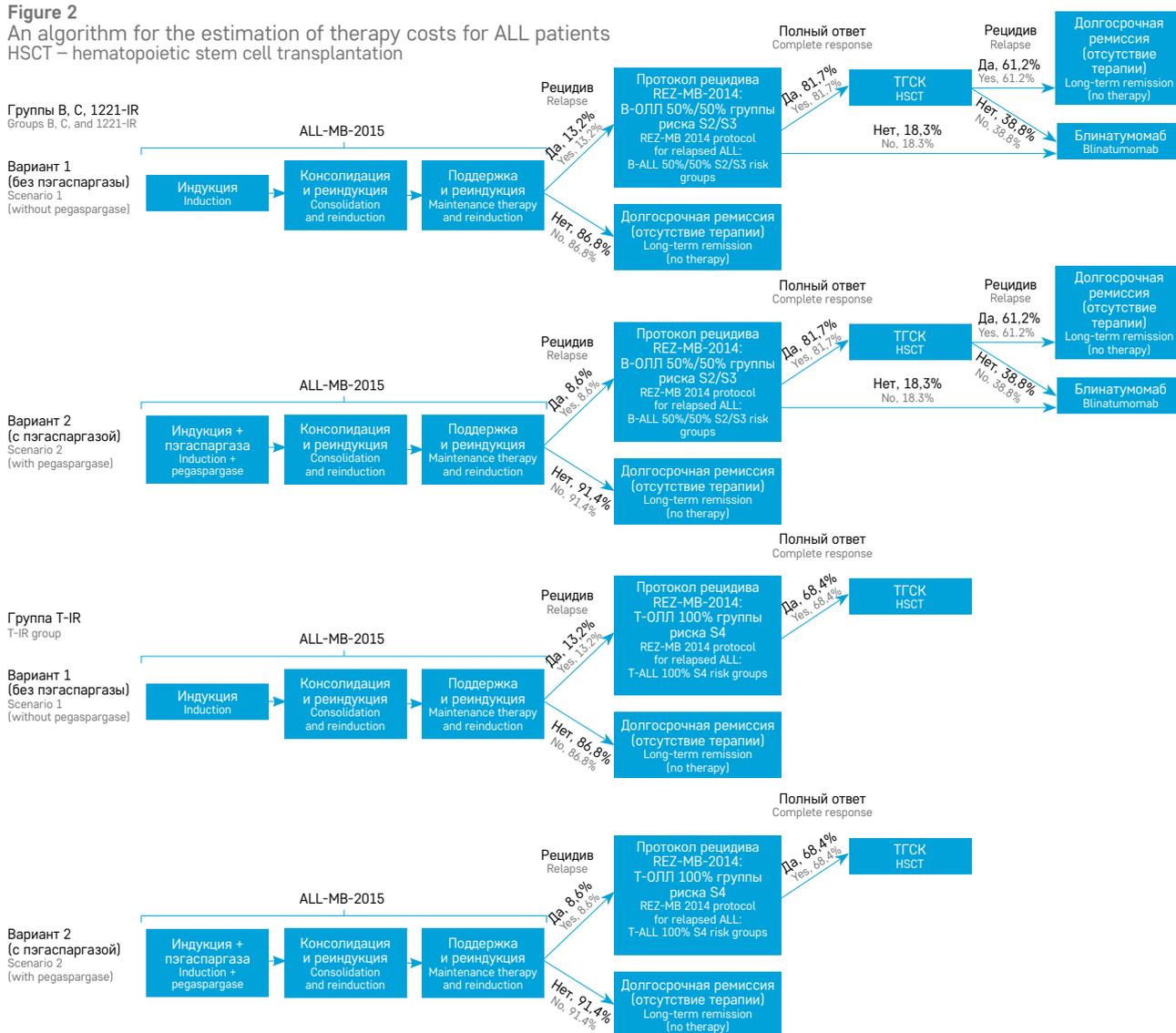


Таблица 3

Параметры, изменение которых оценивалось в ходе анализа чувствительности

Table 3

Parameters included in the sensitivity analysis

Параметр Parameter	Значение Value		
	Базовое Baseline	Нижний предел Lower limit	Верхний предел Upper limit
Клинико-экономическое исследование и анализ влияния на бюджет Health economic evaluation and budget impact analysis			
Цена на пэгаспаргазу, % от базового уровня The price of pegaspargase, % of basic price	100	85	115
Цена на блинатумомаб, % от базового уровня The price of blinatumomab, % of basic price	100	85	115
Цена на прочие лекарственные препараты, % от базового уровня The price of other medicines, % of basic price	100	85	115
Стоимость ТГСК, % от базового уровня The cost of HSCT, % of basic cost	100	85	115
Частота назначения ТГСК при ремиссии после рецидива, % The frequency of indication of HSCT for ALL patients in remission after a relapse, %	100	50	100
Эффективность терапии в варианте 1 (без пэгаспаргазы) по критерию КЧР, % The effectiveness of therapy in scenario 1 (without pegaspargase) measured by the cumulative incidence of relapse (CIR), %	13,20	11,60	14,80
Эффективность терапии в варианте 2 (с пэгаспаргазой) по критерию КЧР, % The effectiveness of therapy in scenario 2 (with pegaspargase) measured by the CIR, %	8,60	7,20	10,00
Только анализ влияния на бюджет Budget impact analysis only			
Численность целевой популяции, <i>n</i> The size of the target population, <i>n</i>	418	209	627
Доля пациентов, получающих пэгаспаргазу, % The percentage of patients receiving pegaspargase, %	100	50	100

Таблица 4

Оценка расходов на ведение 1 пациента с учетом усреднения и дисконтирования

Table 4

The calculation of treatment costs per patient (treatment costs were averaged and discounted)

Параметр Parameter	Вариант 1 (без пэгаспаргазы), руб. Scenario 1, (without pegaspargase), rub.	Вариант 2 (с пэгаспаргазой), руб. Scenario 2, (with pegaspargase), rub.	Разница, руб. Difference, rub.
Первая линия терапии: First-line therapy:	203 457	315 925	112 468
индукция induction	7123	119 592	112 468
реиндукция reinduction	8979	8979	0
консолидация consolidation	101 478	101 478	0
поддержка maintenance therapy	85 876	85 876	0
Вторая линия терапии Second-line therapy	32 026	20 866	-11 161
ТГСК HSCT	334 879	218 178	-116 700
Третья линия терапии Third-line therapy	223 482	145 602	-77 880
<i>Итого</i> <i>Total</i>	<i>793 844</i>	<i>700 571</i>	<i>-93 273</i>

спаргазы в ЖНВЛП и применения на третий день индукции ремиссии у целевой популяции пациентов с ОЛЛ. В текущей практике лечения пациентов с ОЛЛ промежуточного риска (по стратификации в соответствии с протоколом ALL-MB-2008) прямые медицинские затраты в первый год составляют 58,84 млн руб., а во второй и третий годы – 26,20 млн руб. и 246,78 млн руб. соответственно (в сумме 331,83 млн руб. за 3 года). В случае включения пэгаспаргазы в перечень ЖНВЛП и приме-

нения у целевой популяции пациентов затраты в первый год вырастут на 47,01 млн руб. – до 105,86 млн руб. При этом во второй год терапии они останутся на прежнем уровне – 26,20 млн руб., а в третий год существенно снизятся: с 246,78 до 160,78 млн руб. за счет меньшей вероятности назначения дорогостоящего лечения рецидивов ОЛЛ. Таким образом, общие затраты на терапию пациентов из целевой популяции исследования за 3 года снизятся на 38,99 млн руб. (до 292,84 млн руб.).

Результаты анализа чувствительности

Результаты однофакторного анализа чувствительности разницы в затратах между рассматриваемыми вариантами терапии ОЛЛ приведены на рисунке 3. Наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно КЧР в вариантах сравнения цен на пэгаспаргазу и блинатумомаб (наиболее дорогие из рассматриваемых лекарственных препаратов), а также частота назначения ТГСК при ремиссии после первого рецидива. При этом при всех рассмотренных сценариях вариант терапии с применением пэгаспаргазы дешевле варианта с отсутствием данного препарата на третий день индукции ремиссии.

Результаты однофакторного анализа чувствительности влияния на бюджет при включении пэгаспаргазы в перечень ЖНВЛП представлены на рисунке 4. Наибольшее влияние на результат оказывают предпосылки относительно КЧР в вариантах сравнения численности целевой популяции и доли пациентов,

получающих пэгаспаргазу, а также частота назначения ТГСК при ремиссии после первого рецидива. При этом при всех рассмотренных сценариях применение пэгаспаргазы приводит к экономии бюджета.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе настоящей работы было продемонстрировано, что применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии ОЛЛ по протоколу «Москва–Берлин» снижает среднюю стоимость ведения пациента из группы промежуточного риска за счет меньшей вероятности возникновения рецидива заболевания и отсутствия необходимости подвергать пациента такому дорогостоящему лечению, как ТГСК и применение блинатумомаба.

Однако исследование характеризуется рядом ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов.

Таблица 5

Расходы бюджета на терапию пациентов с ОЛЛ в текущей и предполагаемой практиках (с учетом дисконтирования), млн руб.

Table 5

Budget impact of current and new treatments (discounted) for patients with ALL, million rubles

Параметр Parameter	Текущая практика Current treatment approach			Предполагаемая практика New treatment approach			Влияние на бюджет Budget impact			
	2023	2024	2025	2023	2024	2025	2023	2024	2025	Итого Total
Общие затраты Overall costs	58,84	26,20	246,78	105,86	26,20	160,78	47,01	0,00	-86,00	-38,99
Из них лекарственная терапия Of these, drug costs	58,84	26,20	106,80	105,86	26,20	69,58	47,01	0,00	-37,22	9,79
Из них пэгаспаргаза Of these, pegaspargase cost	-	-	-	47,01	-	-	47,01	-	-	47,01

Рисунок 3

Результаты анализа чувствительности в средних затратах между рассматриваемыми вариантами терапии ОЛЛ, руб.

Figure 3

Results from the sensitivity analysis showing the difference in average cost between treatment options for ALL, rubles

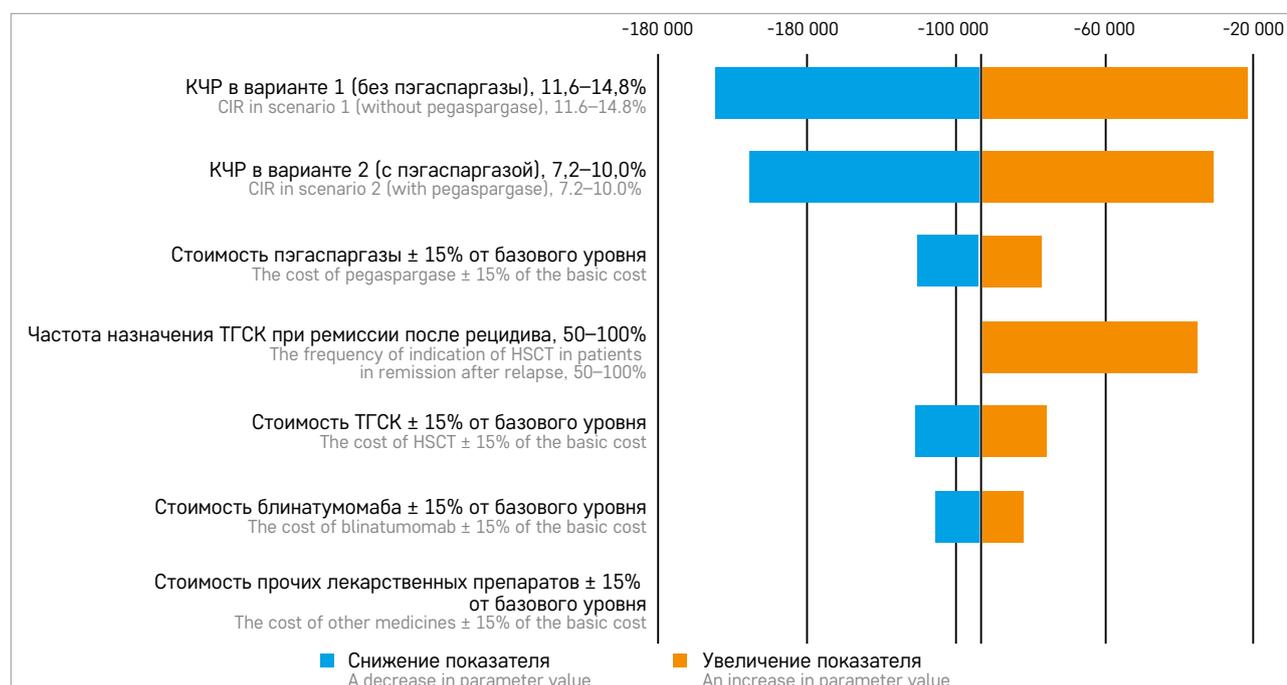
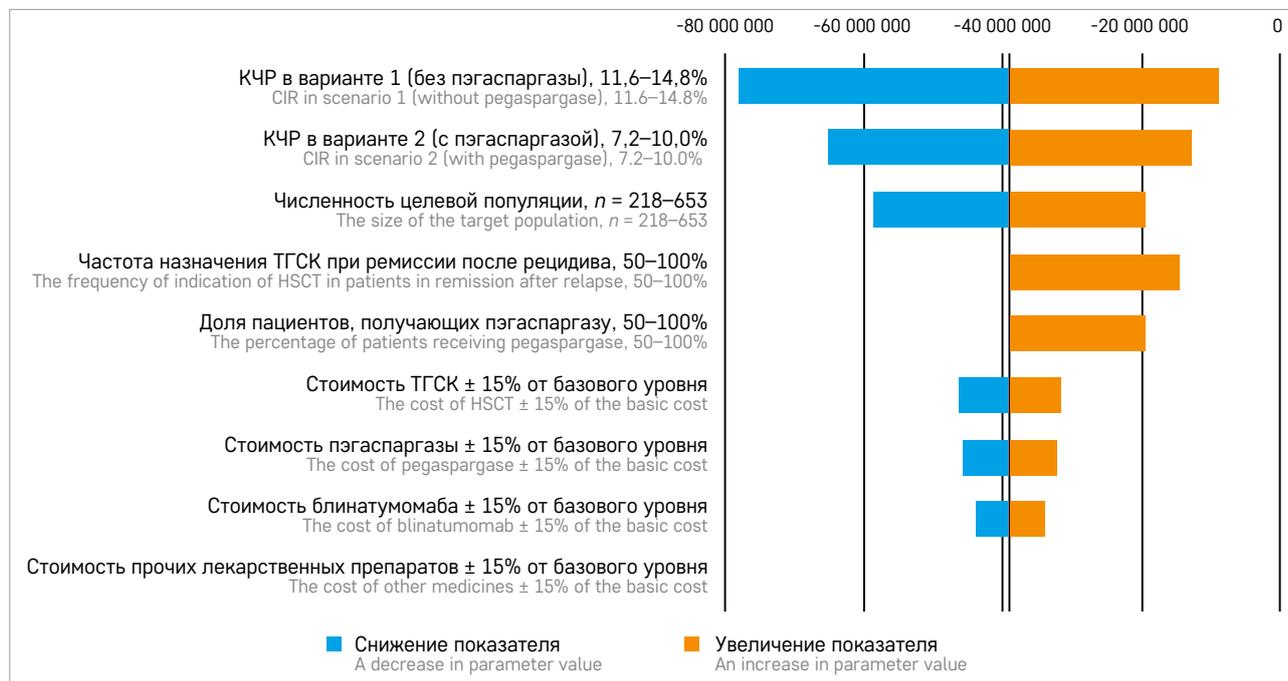


Рисунок 4

Результаты определения чувствительности анализа влияния на бюджет, руб.

Figure 4

Results from the sensitivity analysis of the budget impact analysis, rubles



Во-первых, мы предполагали, что все пациенты (100%) с рецидивировавшим ОЛЛ, у которых наблюдается ремиссия заболевания по итогам проведения терапии второй линии, получают ТГСК. В реальности это может быть не так в связи со сложностью поиска подходящего донора, а также с противопоказаниями к подобному вмешательству для конкретного пациента. В ходе анализа чувствительности мы изучили влияние данной предпосылки на результат моделирования.

Во-вторых, мы исходили из показания к применению блинатумомаба согласно ИМП: после как минимум 2 линий терапии ОЛЛ. В реальной клинической практике у части пациентов блинатумомаб применяется в качестве терапии второй линии. В данном случае разница в затратах между рассматриваемыми вариантами терапии даже увеличилась бы, поскольку большее число пациентов получают дорогостоящую терапию блинатумомабом.

В-третьих, существует различие в дозировках пэгаспаргазы в первой линии терапии ОЛЛ между ИМП (2500 мг/м²) и протоколом ALL-MB-2015 (1000 мг/м²). Однако данное различие не является существенным и не приводит к изменению направленности выводов, поскольку с учетом невозможности разделения упаковки между пациентами для оценки затрат в обоих случаях учитывался 1 целый флакон препарата.

В-четвертых, оценка численности целевой популяции пациентов осуществлялась на основании

статистических данных. Однако в ходе анализа влияния на бюджет оценивалось влияние численности целевой популяции и доли пациентов, получающих пэгаспаргазу, на результаты исследования, и эти изменения не приводят к изменению направленности выводов.

В русле новой клинико-фармакологической парадигмы (фармакологистика) [13] среди факторов, определяющих дополнительную ценность пэгаспаргазы, надо отметить следующее.

Ценность для государства/системы здравоохранения – доказанные фармакоэкономические преимущества:

1) за счет меньшей частоты назначения дорогостоящих второй и третьей линий терапии, а также ТГСК;

2) за счет уменьшения затрат бюджета в третий год лечения (снижение вероятности назначения дорогостоящего лечения рецидивов ОЛЛ). Эта дополнительная ценность проявляется за рамками годовых бюджетов первых 2 лет, однако легко измерима при оперировании большими временными промежутками.

Ценность для пациентов:

1) возможность применения в педиатрии;

2) более высокая эффективность в группе промежуточного риска (которая характеризуется худшим прогнозом по сравнению с пациентами из группы стандартного риска). В случае включения в перечень ЖНВЛП ввиду увеличения доступности его

для пациентов ценность препарата для российских больных еще более возрастет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В варианте сравнения без применения пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии средние дисконтированные затраты на ведение 1 пациента группы промежуточного риска оцениваются в 793 844 руб., а в варианте сравнения с получением пэгаспаргазы в первой линии терапии ОЛЛ – 700 571 руб. Таким образом, применение пэгаспаргазы приводит к снижению средних дисконтированных затрат на терапию детей с ОЛЛ группы промежуточного риска на 93 273 руб. за счет уменьшения потребности в последующих дорогостоящих линиях лечения.

2. С учетом того, что применение пэгаспаргазы на третий день индукции ремиссии статистически достоверно снижает КЧР у целевой популяции больных: 8,6% против 13,2% ($p = 0,0185$), данный вариант терапии характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами, чем вариант лечения без использования пэгаспаргазы.

3. Заболеваемость ОЛЛ среди детей составляет около 986 человек в год, из них до 418 пациентов относятся к группам промежуточного риска и входят в целевую популяцию данного исследования. Если 100% пациентов получают пэгаспаргазу на третий день индукции ремиссии, совокупные затраты на терапию целевой популяции за 3 года снизятся с 331,83 до 292,84 млн руб. (на 38,99 млн руб.).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Axentyev N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2686-1330>

Frolov M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0389-560X>

Makarov A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0723-6011>

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

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Blinov D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8385-4356>

Shifrin Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0053-0146>

Demura S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9717-5496>

Zinchenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8271-811X>

Литература

1. Общая характеристика лекарственного препарата Онкоспар (Пэгаспаргаза). [Электронный ресурс] URL: https://servier.ru/wp-content/uploads/2022/02/20220204_SPC_RU_Oncaspar.pdf (Дата обращения 22.11.2022).
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2021. 252 с.
3. Отчет о клиническом исследовании ALL-MB-2008 (версия 1.0). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; 2021.
4. Постановление Правительства РФ от 28.08.2014 №871 (ред. от 03.12.2020) «Об утверждении Правил формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи».
5. Протокол ALL-MB-2015 (версия от 10.10.2015). М.: ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»; 2015.
6. Дьяконова Ю.Ю., Быданов О.И., Мякова Н.В., Абугова Ю.Г., Алейникова О.В., Аракаев О.Р. и др. Результаты противорецидивной терапии острого лимфобластного лейкоза у детей по пилотному протоколу ALL-REZ-MB-2014. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2017; 14 (3): 7–14. DOI: 10.24287/1726-1708-2017-16-3-7-14
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Бортезомиб (Бортезомиб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d04538b-d200-4d26-8c3c-16f5ef4ea214&t=\(Дата обращения 22.11.2022\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0d04538b-d200-4d26-8c3c-16f5ef4ea214&t=(Дата обращения 22.11.2022)).
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Винорелбин (Винорелбин). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85fde7e-d441-47fa-8be5-b5cdb1dc7b2c&t=\(Дата обращения 22.11.2022\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=d85fde7e-d441-47fa-8be5-b5cdb1dc7b2c&t=(Дата обращения 22.11.2022)).
9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Филотид (Этопозид). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=546c03ad-90a1-422d-a172-0998f9d36328&t=\(Дата обращения 22.11.2022\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=546c03ad-90a1-422d-a172-0998f9d36328&t=(Дата обращения 22.11.2022)).
10. Клинические рекомендации. Острый лимфобластный лейкоз (Дети). [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/529_1 (Дата обращения 22.11.2022).
11. Постановление Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. №2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов».
12. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Блинцито (Блинатумомаб). Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс] URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5c2b186-d013-4658-a3b3-b0d7c58f18b5&t=\(Дата обращения 22.11.2022\)](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b5c2b186-d013-4658-a3b3-b0d7c58f18b5&t=(Дата обращения 22.11.2022)).
13. Петров В.И. Фармакологистика – новая парадигма в клинической фармакологии. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2022; 19 (2): 3–6. DOI: 10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-6.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 21.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования

Н.В. Жуков^{1, 2}, Л.Л. Рабаева¹, Д.В. Литвинов¹

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

Согласно международным исследованиям и анализу собственных данных, стандартный трехкомпонентный (антагонист 5-HT₃-рецепторов, апрепитант и дексаметазон) режим профилактики тошноты и рвоты (ТИР) позволяет добиться их полного контроля менее чем у половины детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию. По результатам рандомизированных исследований, добавление малых доз оланзапина у взрослых пациентов позволяет увеличить эффективность профилактики ТИР. Данные об эффективности и безопасности малых доз препарата при использовании для профилактики ТИР в детской популяции отсутствуют. Цель исследования – оценить эффективность и безопасность добавления малых доз (0,07 мг/кг, максимально 5 мг) оланзапина к стандартному режиму профилактики ТИР после высокоэметогенной химиотерапии у детей. В исследование включены пациенты, получающие высокоэметогенную химиотерапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, не имеющие других (кроме химиотерапии) очевидных причин для развития ТИР и противопоказаний для назначения оланзапина. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, зарегистрировано в реестре клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США (<http://clinicaltrials.gov>), идентификационный номер NCT05346731. Пациенты рандомизировались в соотношении 1:1 со стратификацией (получали или не получали ранее высокоэметогенную терапию, использование режимов, содержащих и не содержащих высокие дозы цисплатина/карбоплатина) на проведение первого цикла высокоэметогенной химиотерапии со стандартной трехкомпонентной профилактикой с или без добавления малых доз оланзапина. Второй аналогичный курс высокоэметогенной химиотерапии проводился со сменой варианта противорвотной профилактики (перекрест). Для оценки ТИР использовались опросник и графическая шкала PeNAT. Оценка нежелательных явлений проведена с использованием критериев CTCAE v.5.0. Данный анализ является промежуточным и проводился в целях оценки целесообразности продолжения исследования. С марта по август 2022 г. в исследование был включен 31 пациент, медиана возраста составила 14 (5–18) лет, соотношение мальчики:девочки 15:16, все больные страдали солидными экстракраниальными опухолями. С учетом перекреста 31 пациент, включенный в исследование, получил 62 курса химиотерапии (31 цикл с оланзапином и 31 цикл без оланзапина). Из 31 цикла химиотерапии со стандартной трехкомпонентной профилактикой полного контроля ТИР удалось добиться в 16 (52%) случаях, из 31 цикла с профилактикой, включавшей малые дозы оланзапина, – в 24 (77%) ($p = 0,027$). Нежелательные явления, ассоциированные с приемом оланзапина, встречались достаточно часто (седация 97%, набор веса 76%), но были выражены незначительно (< III степени). При проведении опроса пациентов режим с включением оланзапина для продолжения лечения предпочли 30/31 (97%) больных, лишь 1 больной не отдал предпочтения ни одному из режимов. Промежуточный анализ результатов исследования свидетельствует, что добавление малых доз оланзапина значительно увеличивает эффективность профилактики ТИР у пациентов педиатрического профиля, получающих высокоэметогенную химиотерапию, хорошо переносится, безопасен и предпочитается подавляющим большинством больных. Необходимо продолжение исследования до достижения планового числа включенных пациентов для окончательного анализа.

Ключевые слова: тошнота и рвота, индуцированные цитостатической терапией, противорвотная терапия, дети, подростки, оланзапин, антиэметики, эметогенность

Жуков Н.В. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 70–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

Контактная информация:
Рабаева Лилия Леонидовна,
врач-детский онколог отделения
гематологии/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

Efficacy and safety of low doses of olanzapine for the prevention of nausea and vomiting in children and adolescents receiving highly emetogenic chemotherapy. The interim results of a randomized trial

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 02.11.2022

Accepted 21.11.2022

N.V. Zhukov^{1,2}, L.L. Rabaeva¹, D.V. Litvinov¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

International studies and the analysis of our own data demonstrate that the standard three-drug (5-HT₃ receptor antagonist, aprepitant and dexamethasone) regimen used for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) gives the possibility to achieve complete CINV control in less than 50% of children receiving highly emetogenic chemotherapy. According to the results of randomized trials in adult patients, the addition of low doses of olanzapine increases the efficacy of CINV prophylaxis. There is no data on the efficacy and safety of low-dose olanzapine used for the prevention of CINV in children. The aim of this study is to assess the efficacy and safety of adding low doses (0.07 mg/kg, maximum 5 mg) of olanzapine to the standard regimen used for CINV prophylaxis after highly emetogenic chemotherapy in children. The study includes patients receiving highly emetogenic chemotherapy at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, in case of which there are no other (except for chemotherapy) obvious reasons for nausea and vomiting and no contraindications for the use of olanzapine. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, and registered in the US National Library of Medicine clinical trials registry (<http://clinicaltrials.gov>), the identification number is NCT05346731. Patients were randomized in a 1:1 ratio and stratified (previously received highly emetogenic therapy or not; regimens with high doses of cisplatin/carboplatin and without it) to receive the first cycle of highly emetogenic chemotherapy with standard three-drug prophylaxis with the addition of low doses of olanzapine or without it. Then, the patients underwent a second similar cycle of highly emetogenic chemotherapy with a change in the antiemetic prophylaxis option (crossover). For the assessment of CINV, we used the Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT). Adverse events were assessed using CTCAE v.5.0. This is an interim analysis and it was carried out in order to assess whether it was reasonable to continue the study. From March to August 2022, 31 patients were included in the study, the median age was 14 (5–18) years, the ratio of boys:girls was 15:16; all patients suffered from extracranial solid tumors. Considering crossover, 31 patients included in the study received 62 cycles of chemotherapy (31 cycles with olanzapine and 31 cycles without it). Out of 31 cycles of chemotherapy with standard three-drug prophylaxis, complete CINV control was achieved in 16 (52%) cases, out of 31 cycles with prophylaxis, which included low doses of olanzapine – in 24 (77%) cases ($p = 0.027$). Adverse events associated with olanzapine were quite common (sedation – 97%, weight gain – 76%), but mild (< Grade III). According to the patient survey results, 30/31 (97%) patients preferred the regimen with olanzapine, and only 1 patient preferred neither of the regimens. The interim analysis of the study results shows that the addition of low doses of olanzapine significantly increases the efficacy of CINV prophylaxis in pediatric patients receiving highly emetogenic chemotherapy, is well tolerated, safe and preferred by the vast majority of patients. It is necessary to continue the study until the planned number of patients for the final analysis is included.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting, antiemetic therapy, children, adolescents, olanzapine, antiemetics, emetogenicity

Zhukov N.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 70–82.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82

Тошнота и рвота (ТИР) по-прежнему остаются одними из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии. К сожалению, существующие рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей, разработанные Детской онкологической группой (Children's Oncology Group) [1–4] и Американской ассоциацией клинических онкологов (American Society of Clinical Oncology) [5], обновляются достаточно редко и не содержат ряд препаратов (оланзапин) и подходов (например, профилактика отсроченной ТИР), с успехом используемых у взрослых пациентов, а также гораздо менее детализированы и однозначны. При этом, по данным большинства исследований, использование стандартных режимов профилактики ТИР, включенных в вышеприведенные рекомендации для детской практики, недостаточно эффективно. Так, на фоне применяемой в настоящее время стандартной профилактики ТИР, содержащей антагонист рецепторов 5-гидрокситриптамина 3-го типа (5-HT₃), ингибитор нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK1) и дексаметазон, после высокоэметогенной химиотерапии (ХТ) ТИР наблюдаются более чем у 50% детей [5, 6]. Аналогичные результаты – наличие ТИР у 57% детей,

получающих стандартную профилактику после высокоэметогенной ХТ, – дает и проведенный нами анализ собственных данных [7, 8]. Очевидно, что подобная частота неудач профилактики ТИР свидетельствует об острой необходимости ее улучшения. Поставленной цели возможно достичь путем включения рутинной профилактики отсроченной ТИР и добавления к стандартной трехкомпонентной профилактике 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, в том числе и в детской практике [9, 10].

С учетом фармакодинамического профиля активности оланзапина (спектра ингибируемых им рецепторов, многие из которых задействованы в развитии ТИР), а также его хорошей переносимости при

Correspondence:

Lilia L. Rabaeva,
a pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology, 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: lilia.leonidovna.kazakova@gmail.com

применении по основным показаниям были проведены серии клинических испытаний в целях оценки его эффективности и безопасности для профилактики и терапии ТИР после ХТ с высоким эметогенным потенциалом.

Основываясь на результатах крупных рандомизированных исследований [11–14], показавших эффективность и безопасность во взрослой популяции, четырехкомпонентный режим (антагонист NK-1-рецептора, антагонист 5-HT₃-рецептора, кортикостероид и большие дозы оланзапина – 0,14 мг/кг/сут, максимально 10 мг) рекомендован несколькими международными группами (National Comprehensive Cancer Network, American Society of Clinical Oncology, European Society of Medical Oncology) в качестве стандарта профилактики ТИР после высокоэметогенных схем противоопухолевой терапии у взрослых [15–18]. 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 значительно снизить частоту развития и выраженность побочных эффектов препарата [19].

Доступные немногочисленные исследования эффективности оланзапина в качестве профилактики и лечения ТИР в детской популяции также свидетельствуют о весьма высокой противорвотной активности и удовлетворительной переносимости препарата [20–23]. Однако эти данные весьма ограничены. Кроме того, недавно опубликовано рандомизированное исследование, проведенное R.D. Naik и соавт. [24], показавшее статистически и клинически значимое преимущество добавления больших доз оланзапина к трехкомпонентной профилактической противорвотной терапии (антагонист 5-HT₃-рецептора + дексаметазон в течение всего цикла ХТ и 2 дня после его окончания, апрепитант в стандартном 3-дневном режиме вне зависимости от длительности цикла ХТ) у детей в возрасте от 5 до 18 лет ($n = 240$), получающих высокоэметогенную терапию. Согласно результатам исследования, добавление высоких доз оланзапина позволило увеличить частоту достижения полного контроля ТИР с 37 до 64% ($p < 0,001$).

Помимо эффективности нельзя не отметить и хорошую переносимость препарата – как у взрослых, так и у детей серьезные побочные явления, связанные с приемом оланзапина, отмечались редко, при этом в исследованиях у взрослых снижение дозы препарата вдвое (с 10 до 5 мг) при сохранении высокой эффективности позволило еще больше улучшить переносимость [25–30].

Учитывая доказанность наличия острой проблемы неадекватного контроля ТИР у детей и подростков на фоне стандартно используемой трехкомпо-

нентной профилактики, а также имеющихся данных о возможных методах улучшения контроля ТИР, разработан модифицированный режим противорвотной терапии, предусматривающий в отличие от ныне существующего введение профилактики отсроченной ТИР за счет планового продолжения использования противорвотных препаратов на протяжении 3 дней после окончания введения цитостатиков, а также усиление профилактики острой и отсроченной ТИР за счет добавления к режиму малых доз оланзапина. Потребность в рутинной профилактике отсроченной ТИР мы обосновали тем, что, по данным взрослых исследований, именно этот вариант осложнений чаще всего представляет проблему, в то время как в педиатрии он полностью игнорируется и, возможно, именно это и обуславливает худшие результаты профилактики ТИР у детей при формально одном и том же наборе препаратов (антагонист 5-HT₃, NK-1 и кортикостероид). При этом профилактику отсроченной ТИР мы сочли целесообразным ввести в обеих группах (контрольной и экспериментальной) нашего рандомизированного исследования по аналогии с режимом, использовавшимся в вышецитируемом рандомизированном исследовании детской практики [24]. Введение оланзапина, во-первых, обосновано значимым улучшением эффективности профилактики ТИР у взрослых при его использовании в больших (10 мг) [15–18] и малых (5 мг) [19] дозах, во-вторых, – данными детских исследований, демонстрирующими эффективность оланзапина в дозе, эквивалентной 10 мг/сут для взрослых. С учетом отсутствия педиатрических исследований, оценивающих малые дозы оланзапина, эквивалентных 5 мг для взрослых (которые, по данным взрослых исследований, обладают не меньшей эффективностью, но лучшей переносимостью) и, учитывая то, что его использование до настоящего времени не вошло в стандарты профилактики ТИР у детей, мы сочли необходимым и этически оправданным провести сравнение терапии с и без малых доз оланзапина для профилактики ТИР у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное одноцентровое проспективное рандомизированное перекрестное исследование проведено в отделении гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

В исследование вошли пациенты, получавшие лечение с марта 2022 г. по август 2022 г. (6 мес) и соответствовавшие следующим критериям включения:

- 1) возраст от 5 до 18 лет;
- 2) масса тела ≥ 30 кг;

3) подтвержденный диагноз злокачественного новообразования;

4) планируемое проведение не менее 2 циклов высокоэметогенной ХТ согласно классификации эметогенности Детской онкологической группы Онтарио (Pediatric oncology group of Ontario);

5) статус Eastern Cooperative Oncology Group < 3;

6) адекватная функция внутренних органов (билирубин < 1,5 верхней границы нормы (ВГН), аланинаминотрансфераза и аспаратаминотрансфераза < 2,5 ВГН, креатинин < 1,5 ВГН);

7) возможность проглотить исследуемый препарат;

8) наличие письменного добровольного информированного согласия пациента и/или законного представителя.

Критерии исключения из исследования:

1) терапия оланзапином или другим антипсихотическим препаратом в течение последних 30 дней;

2) планируемый прием антибиотиков из группы фторхинолонов или других средств, имеющих лекарственное взаимодействие с оланзапином и другими препаратами, используемыми в исследовании (амифостин, циталоприм, индукторы или ингибиторы CYP1A2);

3) наличие интенсивных ТИР на фоне ранее проведенного аналогичного цикла ХТ, не позволяющих назначить стандартную противорвотную профилактику при включении в исследование;

4) наличие судорожного синдрома;

5) повышенная чувствительность к оланзапину или другим препаратам, применяемым в рамках исследования;

6) неконтролируемые артериальная гипертензия или нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет или другие заболевания и состояния, по мнению врача, препятствующие назначению исследуемой терапии;

7) наличие других (кроме проводимой высокоэметогенной терапии) факторов, способных вызвать развитие ТИР (лучевая терапия на область брюшной полости или таза за 1 нед до включения в исследование, обструкция органов желудочно-кишечного тракта, неконтролируемая внутричерепная гипертензия и т. д.);

8) выраженные ТИР любой интенсивности за 24 ч до первой дозы ХТ;

9) беременность или кормление грудью;

10) плановый прием системных глюкокортикостероидов на момент включения в исследование.

Этическая экспертиза проведения исследования и его регистрация

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

зарегистрировано в реестре клинических исследований Национальной медицинской библиотеки США (<http://clinicaltrials.gov>), идентификационный номер NCT05346731.

Описание рандомизированного исследования

Регистрация демографических и исходных клинических параметров проводилась не ранее чем за 1 день до начала ХТ в специально разработанной серверной программе REDCap (Research Electronic Data Capture).

Все пациенты в возрасте старше 14 лет, участвующие в исследовании, подписали письменное информированное добровольное согласие. В случае возраста ребенка менее 14 лет информированное согласие на участие в исследовании подписано родителем/опекуном.

Регистрация пациента в исследовании проводилась непосредственно после подписания информированного согласия и оценки соответствия критериям отбора.

Рандомизация и стратификация пациентов осуществлялись компьютерным методом непосредственно в специально разработанной серверной программе REDCap.

Согласно дизайну исследования (рисунки 1) рандомизированное распределение пациентов выполнялось на 2 группы (А и В). В процессе рандомизации автоматически проводилась стратификация по факторам риска развития ТИР, определенным нами ранее [8]:

1) включение/невключение в режим ХТ высоких доз цисплатина (≥ 75 мг/м²) или высоких доз карбоплатина (AUC ≥ 8);

2) получение/неполучение ранее высокоэметогенной ХТ.

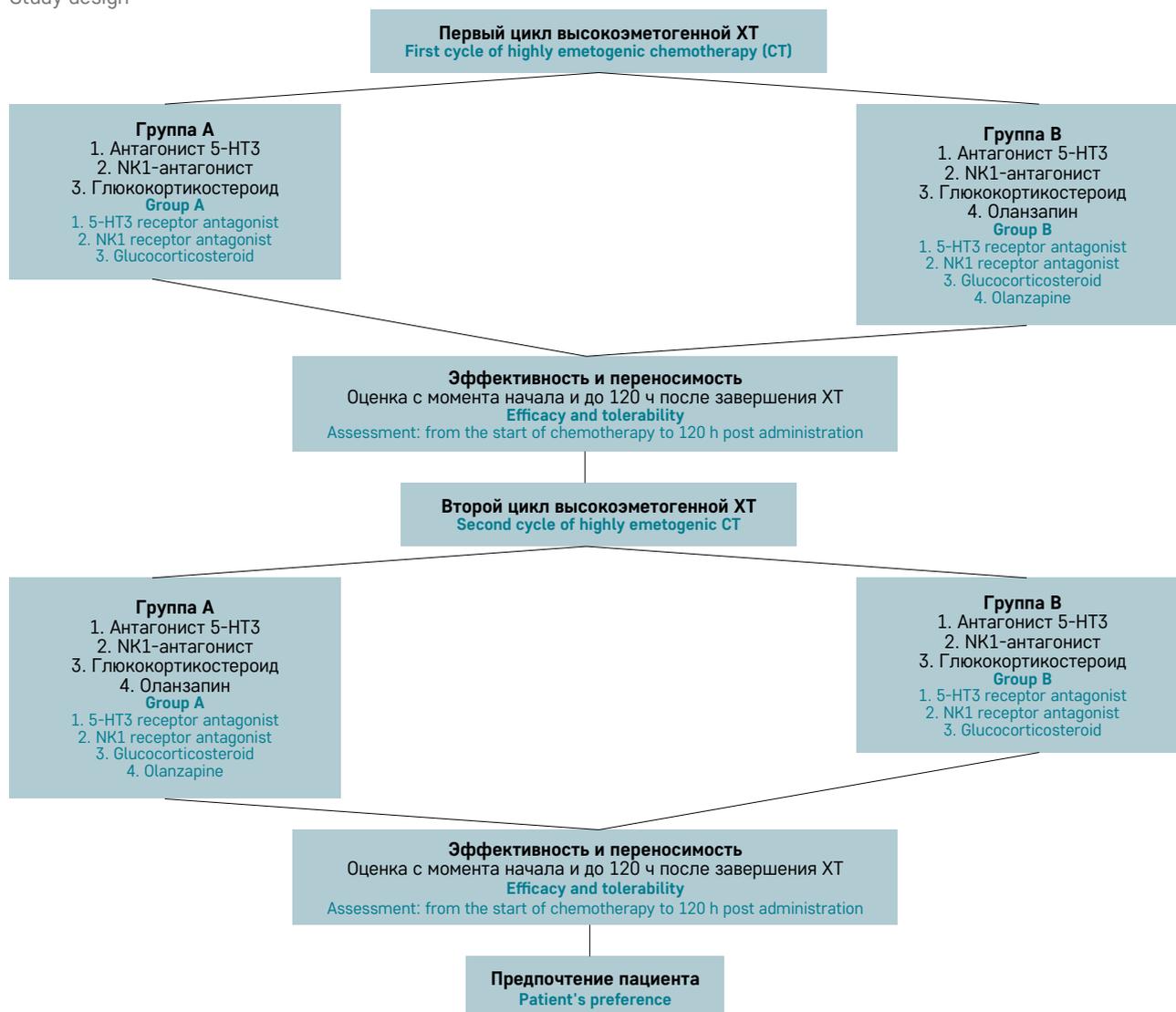
После этого лечащий врач получал информацию о группе, в которую рандомизировался пациент, и о варианте профилактики ТИР. Больные, рандомизированные в группу А, на первом цикле ХТ получали трехкомпонентную профилактику ТИР согласно нижеприведенному режиму, пациенты, рандомизированные в группу В, – стандартную трехкомпонентную профилактику ТИР и оланзапин. При проведении второго цикла ХТ происходил перекрест – пациентам из группы А дополнительно к стандартной трехкомпонентной профилактике ТИР назначали оланзапин, пациентам из группы В – нет.

Режим трехкомпонентной стандартной профилактики тошноты и рвоты, используемый в исследовании

Пациенты с массой тела 30–40 кг:

• день (дни) ХТ – дексаметазон 5 мг/м² за 1 ч однократно до введения цитостатиков, ондансетрон

Рисунок 1
Дизайн исследования
Figure 1
Study design



0,15 мг/кг за 30 мин до введения цитостатиков и каждые 8 ч (3 раза/сут, суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут), апрепитант 80 мг однократно за 1 ч до введения цитостатиков. Апрепитант в дозе 80 мг/сут применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней ХТ;

- день 1 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 2 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 3 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут).

Пациенты с массой тела > 40 кг:

- день (дни) ХТ – дексаметазон 5 мг/м² за 1 ч однократно до введения цитостатиков, ондансетрон 0,15 мг/кг за 30 мин до введения цитостатиков и каждые 8 ч (3 раза/сут, суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут), апрепитант 125 мг однократно за 1 ч до введения цитостатиков. Апрепитант в дозе 80 мг/сут применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней ХТ;

- день 1 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 2 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч (суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут);

- день 3 после ХТ – дексаметазон 5 мг/м² однократно, ондансетрон 0,15 мг/кг каждые 8 ч

(суммарная доза 0,45 мг/кг/сут, максимально 32 мг/сут).

Режим применения оланзапина (группа В с первым циклом химиотерапии, группа А – со вторым циклом химиотерапии)

Пациенты с массой тела 30–40 кг: по 2,5 мг в день (дни) ХТ и в течение 3 дней после ее окончания.

Пациенты с массой тела > 40 кг: по 0,07 мг/кг (2,5 мг при массе тела < 55 кг, 5 мг при массе тела ≥ 55 кг) в день (дни) ХТ – и в течение 3 дней после ее окончания.

Оланзапин принимался под наблюдением в стационаре: в день (дни) ХТ – за 1 ч до введения химиопрепаратов, запивая стаканом воды; 3 дня после окончания ХТ – после завтрака, запивая стаканом воды.

Для оценки эффективности профилактики ТИР после обоих курсов ХТ каждому пациенту/родителю был выдан дневник для фиксации эпизодов тошноты, рвоты и токсичности в день (дни) проводимой ХТ и в течение 120 ч после завершения введения цитостатиков (рисунки 2, 3). Преимущество в заполнении дневника отдавалось пациенту. Пациент заполнял форму дневника, предназначенную для пациента. В случае невозможности заполнения дневника пациентом, родитель/опекун заполнял форму дневника, предназначенную для родителя.

Дневники с внесенными данными собирались в конце общего периода наблюдения. Для количественной оценки эпизодов рвоты использовались данные из дневника, однако финальная оценка по критериям National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 (NCI CTCAE v.5.0) [31] производилась врачом с учетом влияния на потребность в парентеральном питании и других признаков, необходимых для оценки степени выраженности рвоты (таблица 1). Для оценки наличия и выраженности тошноты у детей применялась детская шкала оценки тошноты – Pediatric Nausea Assessment Tool (PeNAT) (рисунок 4), которая изолированно оценивает тошноту по балльной системе от 1 до 4, соответственно визуальным образом, где 1 – это отсутствие тошноты и 4 – выраженная тошнота, оценку проводит пациент/родитель.

«Терапию спасения» в виде дополнительных к предусмотренным протоколом доз противорвотной терапии и/или препаратов с противорвотной активностью назначал лечащий врач, ориентируясь на клинические проявления (наличие выраженной тошноты и/или рвоты), фиксируя факт назначения и вид «терапии спасения» в первичной документации (история болезни) и индивидуальной регистрационной карте больного.

Второй цикл высокоэметогенной ХТ в рамках протокола подразумевал перекрест используемых методик антиэметической профилактики для

Рисунок 2

Формы для пациента: А – оценка острой тошноты и рвоты (ТИР); Б – оценка отсроченной ТИР (адаптировано из [17])

Figure 2
Patient forms: A – assessment of acute CINV; Б – assessment of delayed CINV (adapted from [17])

А Дневник для оценки ТИР (форма для пациента)

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

Вчера Вам ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.

1. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вас рвота? Да Нет
2. Если у Вас была рвота, сколько раз Вас рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.
3. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вас тошнота? Да Нет
4. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности тошноты в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

5. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно, как обычно Сонливым

Б

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

Вы закончили получать этот цикл химиотерапии и заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оцените, что произошло за эти 4 дня:

6. Была ли у Вас рвота 24 часа спустя или более после полного окончания химиотерапии? Да Нет
7. Если у Вас была рвота спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).
8. Была ли у Вас тошнота 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии? Да Нет
9. Если у Вас была тошнота, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

10. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно, как обычно Сонливым

контрольной и исследуемой групп. Собиралась та же информация, что и после проведения первого цикла ХТ и дополнительно по окончании 120-часового периода наблюдения проводился опрос пациентов в отношении предпочтительного режима в отношении последующих циклов ХТ. Пациенту предлагалось на

Рисунок 3

Формы для родителя: А – оценка острой ТИР; Б – оценка отсроченной ТИР (адаптировано из [17])

Figure 3

Parent forms: A – assessment of acute CINV; B – assessment of delayed CINV (adapted from [17])

А Дневник для оценки ТИР (форма для родителя)

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

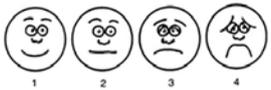
Вчера Вашему ребенку ввели химиотерапию. Пожалуйста, оцените как прошел день (24 часа) после начала введения.

1. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вашего ребенка рвота? Да Нет

2. Если у Вас была рвота, сколько раз Вашего ребенка рвало за это время (сколько эпизодов рвоты у Вас было)? Укажите число в прямоугольнике.

3. В течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии была ли у Вашего ребенка тошнота? Да Нет

4. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует выраженности тошноты в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

5. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно нет, все как обычно Сонливый целый день

Б

Фамилия и имя пациента _____

Дата заполнения: _____ (день) _____ (месяц)

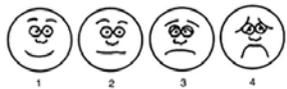
Ваш ребенок получил цикл химиотерапии, и Вы заполнили последний дневник спустя 24 часа после последнего введения химиопрепаратов. Пожалуйста, заполните эту секцию спустя 4 дня после этого момента, оцените, что произошло за эти 4 дня:

6. Была ли у Вашего ребенка рвота 24 часа спустя или более после полного окончания химиотерапии? Да Нет

7. Если у Вашего ребенка была рвота спустя 24 часа или более после химиотерапии, сколько эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число в прямоугольнике).

8. Была ли у Вашего ребенка тошнота 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии? Да Нет

9. Если у Вашего ребенка была тошнота, пожалуйста, обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению.



1 – отсутствие тошноты, 2 – легкая тошнота, 3 – умеренная тошнота, 4 – выраженная тошнота

10. Пожалуйста, обведите в кружок или напишите в прямоугольнике число, которое больше всего соответствует сонливости (желанию спать вне обычного времени сна) в течение 24 часов после начала вчерашнего введения химиотерапии.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
Абсолютно нет, все как обычно Сонливый целый день

Рисунок 4

Шкала для оценки детской тошноты (PeNAT)

Figure 4

The PeNAT nausea severity scale

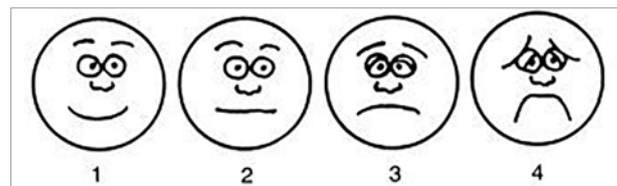


Таблица 1

Степень рвоты по СТСАЕ v.5.0

Table 1

Severity of vomiting according to CTCAE v.5.0

Характеристика рвоты Characteristics of vomiting	Оценка по СТСАЕ v.5.0 Assessment according to CTCAE v5.0
Бессимптомные или легкие симптомы – вмешательство не показано Asymptomatic or mild symptoms – intervention is not indicated	Степень 1 Grade 1
Умеренные симптомы, амбулаторная внутривенная гидратация – медицинское вмешательство показано Moderate symptoms, outpatient intravenous hydration – medical intervention is indicated	Степень 2 Grade 2
Тяжелые или значимые с медицинской точки зрения симптомы, необходимость в зондовом питании или постановке гастростомы – показана госпитализация Severe or medically significant symptoms, the need for tube feeding or gastrostomy tube placement, hospitalization is indicated	Степень 3 Grade 3
Опасные для жизни последствия – показано срочное вмешательство Life-threatening consequences, urgent intervention is indicated	Степень 4 Grade 4
Смерть Death	Степень 5 Grade 5

выбор 3 варианта ответа: «предпочитаю профилактику, которая была на 1-м цикле лечения», «предпочитаю профилактику, которая была на 2-м цикле лечения» и «не имею предпочтений». Ответ фиксировался в первичной документации (история болезни) и индивидуальной регистрационной карте.

Третий и последующие циклы высокоэметогенной ХТ проводились на фоне профилактики ТИР, основанной на выборе пациента. В случае отсутствия предпочтений пациента профилактика осуществлялась с использованием стандартного режима (без оланзапина). Пациенты, отказавшиеся от перекреста, в данном анализе не учитывались.

Для оценки нежелательных явлений использовались критерии СТСАЕ v.5.0. В зону интереса в рамках исследования вошли: общее состояние, седативный эффект, аллергические реакции, гастроинтестинальные осложнения (диарея, запор, колит), неврологическая токсичность (центральная и периферическая), кардиотоксичность (фракция выброса, аритмия), печеночная токсичность (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, общий билирубин), почечная токсичность (мочевина, креатинин, клиренс по креатинину).

Кроме того, для оценки нежелательных явлений, ассоциированных с приемом оланзапина, измерялась масса тела пациента в 4 временных точках: до начала первого блока ХТ, конец общего периода первого цикла, перед вторым блоком ХТ и по окончании общего периода второго цикла. Изменение дозы противорвотных препаратов при увеличении массы тела не производилось – расчет проводился по первоначально определенной массе тела.

Из дополнительных лабораторных показателей, изменения которых наиболее часто ассоциируются с приемом оланзапина, оценивались уровни триглицеридов и гамма-глутамилтрансферазы в 4 точках: до начала первого блока ХТ, конец общего периода первого цикла, перед вторым блоком ХТ и по окончании общего периода второго цикла.

Дополнительно у всех больных, ранее получавших ХТ, проводился опрос об эффективности профилактики ТИР на предшествующих курсах (наблюдалась ли ТИР ранее).

Основные понятия

Острая рвота – рвота, которая развивается в интервале между началом введения и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

Отсроченная рвота – рвота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

Общая рвота – рвота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

Острая тошнота – тошнота, которая развивается в интервале между началом введения и до завершения первых 24 ч после окончания введения цитостатиков.

Отсроченная тошнота – тошнота, развивающаяся в интервале между 25-м и 120-м часом (со 2-го по 5-й день) после завершения введения цитостатиков.

Общая тошнота – тошнота, возникшая в интервале между началом ХТ и до 120 ч после введения последней дозы химиопрепаратов.

Полный контроль рвоты (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования «препаратов спасения» (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) за оцениваемый период.

Полный контроль ТИР (острой, отсроченной, общей) – отсутствие случаев рвоты и/или использования «препаратов спасения» (дополнительные введения противорвотных лекарственных средств) и отсутствие тошноты (1 балл по шкале PeNAT) за оцениваемый период.

Первичной конечной точкой данного промежуточного анализа является частота полного контроля общей ТИР на циклах терапии с и без включения

оланзапина, предпочтение пациентов (какой из видов профилактики пациент выбирает для дальнейшего лечения) и безопасность. Также предусмотрен пилотный анализ частоты полного контроля тошноты, полного контроля рвоты, полного контроля ТИР в остром и отсроченном периодах.

Статистическая обработка данных

Размер выборки для данного анализа предварительно не определялся, анализу был подвергнут весь имеющийся к его моменту объем данных. Полученные результаты заносились в специально разработанную базу в программе REDCap. Статистический анализ проведен при помощи программы IBM SPSS v.21 (IBM, США) и Jamovi v.1.6 (Jamovi, Австралия). Непрерывные количественные переменные приведены с указанием медианы и квартилей (Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – 1-й (25%) и 3-й (75%) квартили соответственно. Проведен расчет описательной статистики категориальных переменных величин (абсолютные частоты и проценты), различия между группами оценены методом хи-квадрат, изменение частоты признаков в двух группах – с помощью теста Мак-Немара и многофакторного анализа. Для визуального представления распределения количественных признаков в нескольких группах использованы круговые и столбчатые диаграммы. Статистически значимыми считались различия при двустороннем значении $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, получили терапию в условиях отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Первичный скрининг для участия в исследовании прошли 34 пациента, подписавших информированное согласие. По результатам скрининга из исследования исключены 2 пациента, которые не соответствовали критериям отбора, и 1 больной отказался от участия в исследовании до начала терапии. Таким образом, в исследование был включен 31 пациент, пригодный для запланированного анализа эффективности и безопасности. В соответствии с дизайном исследования пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу В (профилактика ТИР на первом цикле с оланзапином, на втором – без оланзапина; $n = 17$) и в группу А (профилактика на первом цикле без оланзапина, на втором – с оланзапином; $n = 14$) (рисунки 5). В процессе исследования с учетом перекреста эти пациенты получили 62 цикла ХТ (31 с добавлением оланзапина к режиму профилактики ТИР и 31 без оланзапина).

Медиана возраста пациентов составила 14 (13–16) лет, соотношение мальчики:девочки – 15:16. Восемь (25,7%) пациентов страдали саркомой Юинга, 6 (19,4%) – остеосаркомой, 11 (35,6%) – другими саркомами/мезенхимальными и эмбриональными опухолями, 3 (9,7%) – назофарингеальной/лимфоэпителиомоподобной опухолью и еще 3 (9,7%) – герминогенноклеточной опухолью.

Более половины детей (64,7% в группе В и 57,1% в группе А) ранее получали системную ХТ, режим цитостатического лечения, аналогичный использовавшемуся у них в рамках исследования, получили 72,7% и 75% больных из групп В и А соответственно. Лишь у 45,5% пациентов из группы В и у 50% больных из группы А, ранее получавших ХТ, удавалось достигнуть полного контроля ТИР на предыдущих циклах лечения.

В процессе проведения исследования более 80% циклов ХТ были представлены многодневными режимами (таблица 2).

Наиболее часто применялись схемы VDC (винкристин 2 мг/м² + доксорубин 75 мг/м² + циклофосфан 1200 мг/м²) – 19,3% и AP (доксорубин 75 мг/м² + цисплатин 120 мг/м²) – 16,1%. Более подробная информация о применявшихся режимах представлена в таблице 3.

Эффективность лечения

Сравнению был подвергнут 31 цикл (17 инициальных и 14 после перекреста) с включением оланзапина и 31 цикл (14 инициальных и 17 после перекреста) без применения препарата. Полного контроля общей ТИР, являвшегося первичной конечной точкой промежуточного анализа, удалось достигнуть в 77% (24/31) циклов, в которых применялся оланзапин, по сравнению с 52% (16/31) в циклах без оланзапина ($p = 0,027$). Полного контроля острой ТИР достигли в 86% и 67% циклов соответственно ($p = 0,069$), отсроченной – в 78% и 61% циклов соответственно ($p = 0,13$) (рисунок 6). Показатели контроля рвоты в остром, отсроченном и общем периодах в циклах с и без применения оланзапина составили 90% и 72% ($p = 0,074$), 80% и 67% ($p = 0,2$), 80% и 63% ($p = 0,13$) соответственно (рисунок 7). Несмотря на очевидные числовые различия, они не достигли статистической значимости, возможно, из-за недостаточного числа больных для данного вида промежуточного анализа, и не должны приниматься во внимание в связи с пилотным характером оценки этих показателей. Полный контроль тошноты в общем периоде между циклами с и без включения оланзапина различался статистически значимо – 80% против 53% ($p = 0,013$), имелись числовые различия в отношении контроля острой (86% против 68%, $p = 0,074$) и отсроченной

Таблица 2

Характеристика режимов ХТ, проводившихся пациентам в процессе участия в исследовании

Table 2

Characteristics of CT regimens given to the patients during the study

Режимы ХТ CT regimens	n (%)
Однодневные One-day	10 (16,1)
Многодневные: Multi-day	52 (83,9)
2-дневные Two-day	16 (26,7)
3-дневные Three-day	16 (30,8)
4-дневные Four-day	2 (3,3)
5-дневные Five-day	16 (30,8)
6-дневные Six-day	–
7-дневные Seven-day	–
8-дневные Eight-day	2 (3,8)

Таблица 3

Схемы режимов ХТ, используемых в процессе исследования

Table 3

CT regimens used during the study

Режим ХТ CT regimen	n (%)
VDC: винкристин 2 мг/м ² + доксорубин 75 мг/м ² + циклофосфамид 1200 мг/м ² VDC: vincristine 2 mg/m ² + doxorubicin 75 mg/m ² + cyclophosphamide 1200 mg/m ²	12 (19,3)
AP: доксорубин 75 мг/м ² + цисплатин 120 мг/м ² AP: doxorubicin 75 mg/m ² + cisplatin 120 mg/m ²	10 (16,1)
PEI: этопозид 300 мг/м ² + цисплатин 100 мг/м ² + ифосфамид 7500 мг/м ² PEI: etoposide 300 mg/m ² + cisplatin 100 mg/m ² + ifosfamide 7500 mg/m ²	6 (9,7)
CEV: винкристин 1,5 мг/м ² + карбоплатин 500 мг/м ² + эпирубицин 150 мг/м ² CEV: vincristine 1.5 mg/m ² + carboplatin 500 mg/m ² + epirubicin 150 mg/m ²	6 (9,7)
ChA: 5-фторурацил 5000 мг/м ² + цисплатин 400 мг/м ² ChA: 5-fluorouracil 5000 mg/m ² + cisplatin 400 mg/m ²	4 (6,5)
Carbo/Eto: карбоплатин 600 мг/м ² + этопозид 600 мг/м ² Carbo/Eto: carboplatin 600 mg/m ² + etoposide 600 mg/m ²	4 (6,5)
I2Vad: винкристин 1,5 мг/м ² + ифосфамид 6000 мг/м ² + доксорубин 80 мг/м ² I2Vad: vincristine 1.5 mg/m ² + ifosfamide 6000 mg/m ² + doxorubicin 80 mg/m ²	4 (6,5)
IE: ифосфамид 9000 мг/м ² + этопозид 500 мг/м ² IE: ifosfamide 9000 mg/m ² + etoposide 500 mg/m ²	6 (9,7)
I3VE: винкристин 1,5 мг/м ² + ифосфамид 9000 мг/м ² + этопозид 450 мг/м ² I3VE: vincristine 1.5 mg/m ² + ifosfamide 9000 mg/m ² + etoposide 450 mg/m ²	2 (3,2)
M: метотрексат 12 г/м ² M: methotrexate 12 g/m ²	2 (3,2)
N6: винкристин 3 мг/м ² + дакарбазин 1000 мг/м ² + ифосфамид 7500 мг/м ² + доксорубин 60 мг/м ² N6: vincristine 3 mg/m ² + dacarbazine 1000 mg/m ² + ifosfamide 7500 mg/m ² + doxorubicin 60 mg/m ²	2 (3,2)
Gem/P: цисплатин 100 мг/м ² + гемцитабин 1000 мг/м ² Gem/P: cisplatin 100 mg/m ² + gemcitabine 1000 mg/m ²	2 (3,2)
Cyclo/Dox: циклофосфамид 1350 мг/м ² + доксорубин 50 мг/м ² Cyclo/Dox: cyclophosphamide 1350 mg/m ² + doxorubicin 50 mg/m ²	2 (3,2)

(82% против 61%, $p = 0,051$) тошноты между циклами (рисунок 8). Однако и этот анализ является пилотным и не должен приниматься во внимание.

Рисунок 5
Пациенты, включенные в анализ, и причины исключения

Figure 5
The included patients and reasons for the exclusion of patients from the analysis

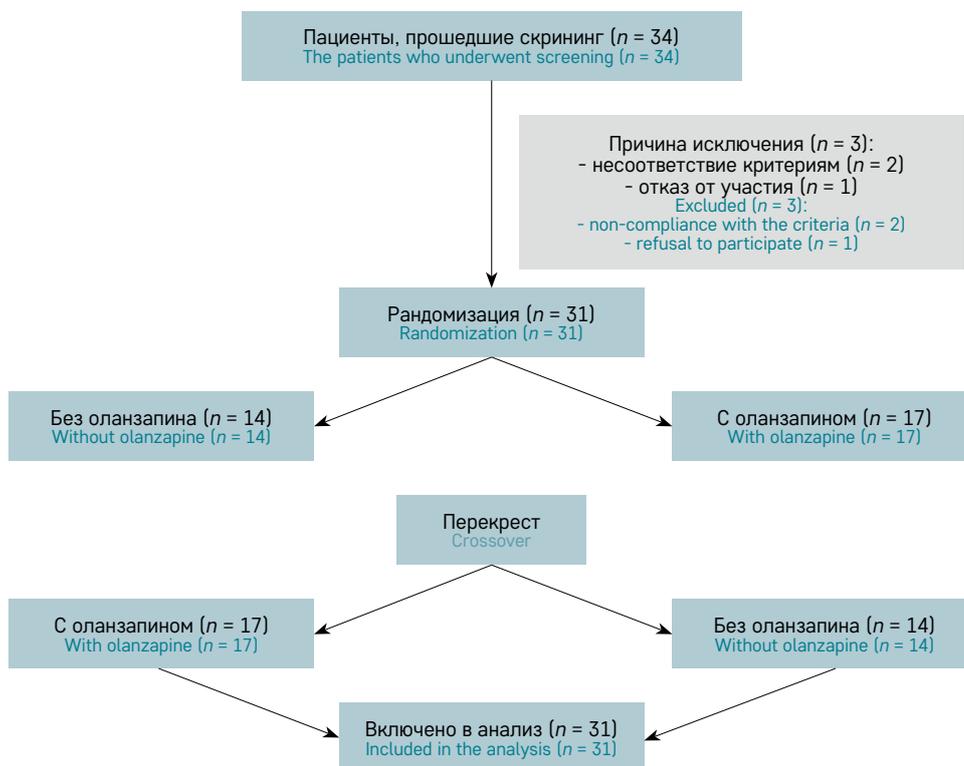


Рисунок 6
Контроль ТИР в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

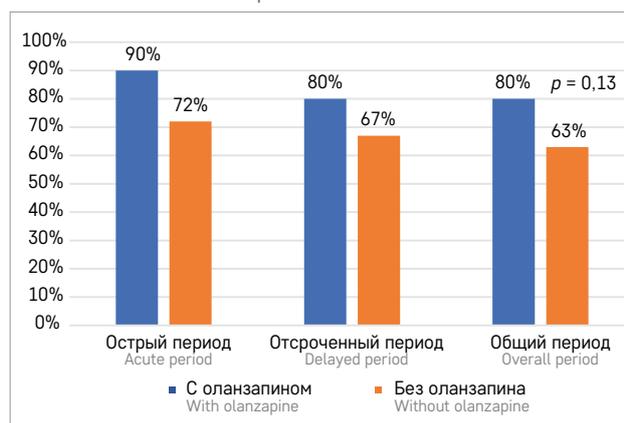
Figure 6
Control of CINV in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



Вторым оцениваемым критерием в рамках промежуточного анализа являлось предпочтение пациента, т. е. выбор режима, который он предпочел бы для дальнейшей профилактики ТИР, исходя из возможности сравнения субъективной переносимости лечения на цикл ХТ с и без включения оланзапина. Из 31 ребенка, участвовавшего в исследовании, 30 (97%) выбрали режим профилактики с оланзапином для получения последующих циклов ХТ. Лишь

Рисунок 7
Контроль рвоты в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

Figure 7
Control of vomiting in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



один из пациентов не отдал предпочтения ни одному из вариантов профилактики и продолжил получать дальнейшие циклы ХТ без использования оланзапина.

Нежелательные явления

С учетом спектра нежелательных явлений, выявленных в ходе крупных проспективных исследований с применением оланзапина, нами были выделены

Рисунок 8

Контроль тошноты в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем (0–120 ч) периодах в группах с и без оланзапина

Figure 8

Control of nausea in the acute (0–24 hours), delayed (25–120 hours) and overall (0–120 hours) period in the groups with and without olanzapine



нежелательные явления наибольшего интереса, оцениваемые в данном промежуточном анализе: седация, изменение массы тела, уровней гамма-глутамилтранспептидазы и триглицеридов.

Развитие седации было отмечено на всех 62 циклах лечения вне зависимости от применения оланзапина, но ни один из циклов не сопровождался седацией более II степени выраженности. Необходимо отметить лишь то, что циклы с использованием оланзапина статистически значимо чаще сопровождалась седацией II степени выраженности – 97% против 52% без оланзапина ($p < 0,001$).

Вторым оцениваемым нежелательным явлением, потенциально ассоциированным с приемом оланзапина, стало повышение массы тела. Также у большинства больных, включенных в исследование, за период его проведения было отмечено изменение массы тела (повышение/снижение более чем на 1000 г). Однако оно было разнонаправленным в зависимости от того, какой вид профилактики ТИР пациент получал в процессе данного цикла терапии. Вне зависимости от ветви рандомизации циклы с использованием оланзапина чаще сопровождалась повышением массы тела детей, циклы без оланзапина – снижением. Стоит отметить, что у большей половины детей (76%), получивших высокоэметогенную ХТ на фоне четырехкомпонентного режима профилактики с оланзапином отмечено повышение массы тела. Напротив, в группе без оланзапина наблюдалась потеря веса у большей части детей (69%) (таблица 4).

Со стороны лабораторных показателей особого внимания (гамма-глутамилтранспептидаза и триглицериды), как в группе детей, получивших режим профилактики с оланзапином, так

Таблица 4

Изменение массы тела в группах с и без оланзапина

Table 4

Body weight changes in the groups with and without olanzapine

Ветвь рандомизации Randomization arm	Цикл ХТ CT cycle	Снижение массы тела Weight loss	Повышение массы тела Weight gain
B	Цикл 1 – с оланзапином (n = 17) Cycle 1 – with olanzapine (n = 17)	6%	76%
	Цикл 2 – без оланзапина (n = 17) Cycle 2 – without olanzapine (n = 17)	65%	0%
	<i>p</i>	0,009	< 0,001
A	Цикл 1 – без оланзапина (n = 14) Cycle 1 – without olanzapine (n = 14)	69%	0%
	Цикл 2 – с оланзапином (n = 14) Cycle 2 – with olanzapine (n = 14)	0%	54%
	<i>p</i>	0,008	0,023

и в группе без оланзапина изменений отмечено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты исследования показали клинически и статистически значимое увеличение частоты достижения полного контроля ТИР на фоне применения четырехкомпонентного режима профилактики. По результатам проведенного анализа удалось достигнуть улучшения полного контроля ТИР – с 52 до 77% ($p = 0,027$), т. е. четверть детей дополнительно не испытывали ТИР благодаря использованию малых доз оланзапина.

В числовом выражении преимущество оланзапин-содержащих режимов наблюдалось по всем оцениваемым параметрам – контроль острой и отсроченной ТИР, контроль тошноты и контроль рвоты, однако они оценивались пилотно, и это не являлось целью данного промежуточного анализа и поэтому не должно приниматься во внимание.

Полученные результаты нашего промежуточного анализа, как и финальных анализов крупных международных рандомизированных исследований [11–13, 19], свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости оланзапина в качестве компонента профилактики ТИР после высокоэметогенной терапии. При непрямом сравнении показатели полного контроля ТИР (77% в группе, получавшей оланзапин) в нашем исследовании, использовавшем малые дозы оланзапина, оказались как минимум не меньше, чем аналогичные показатели в педиатрическом исследовании [24], в котором применялись высокие дозы препарата (частота полного контроля

ТИР в группе, получавшей оланзапин, составила 64%).

Одним из ключевых отличий нашего исследования от ранее проведенных явилось наличие перекреста, который позволил нам изучить показатели, относящиеся к оцениваемым непосредственно пациентами (patient reported outcomes) – предпочтение варианта терапии. Подобный класс показателей, по мнению международных экспертов [32, 33], должен чаще применяться в рамках проводимых исследований. Безусловно, крайне важным это является и при проведении исследований, посвященных сопроводительной терапии. Именно этот показатель, как нам кажется, позволяет в полной мере оценить пользу от проводимой терапии глазами пациента. Несмотря на то, что при использовании «объективных» методов оценки от добавления оланзапина выигрывала лишь четверть больных (различие в частоте развития ТИР 25%), при оценке предпочтений пациентов, имевших возможность попробовать оба варианта профилактики, становится ясно, что в той или иной мере пользу от использования оланзапина получили почти все, так как 30/31 (97%) больных в качестве режима для продолжения профилактики ТИР на последующих циклах выбрали оланзапин-содержащий режим, и лишь 1 не имел предпочтения. Очевидно, что кроме эффективности терапии в этом ответе отчасти отражается и ее хорошая переносимость.

Несмотря на наличие рекомендаций о применении оланзапина в качестве противорвотного агента у взрослых, в детской популяции использование данного атипичного нейролептика в роли противорвотного средства до сих пор приводит к большим дискуссиям и сомнениям, особенно в отношении безопасности использования. Наиболее частыми побочными эффектами оланзапина являются седация, увеличение массы тела, повышение уровня триглицеридов и гамма-глутамилтрансферазы [25–28].

Как показало наше исследование, оланзапин-содержащий режим профилактики ТИР хорошо переносился больными – все нежелательные явления интереса, которые по данным ранее проведенных исследований ассоциированы с приемом данного препарата, хотя и встречались у наших пациентов достаточно часто (седация 100%, набор веса 76%), но имели малую выраженность (< III).

На фоне приема малых доз оланзапина лабораторных изменений, описанных при использовании больших доз препарата, нами в рамках данного промежуточного анализа обнаружено не было. Стоит подчеркнуть, что метаболические нарушения проявляются в основном при длительном приеме препарата. Их развитие при использовании оланзапина в течение короткого периода времени (как, например, в режиме антиэметической профилактики) менее вероятно. Кроме того, побочный эффект в виде повышения массы тела для многих пациентов, получающих ХТ, может стать положительным фактором, так как снижение веса, наблюдавшееся в циклах без оланзапина, является «менее желательным» событием при злокачественных процессах, так как сопровождается рядом негативных последствий. С точки зрения тех побочных эффектов, которые могут быть оценены самим пациентом, как нам кажется, однозначным доказательством хорошей переносимости данного препарата являются ранее приведенные данные о предпочтении больными оланзапин-содержащей терапии для дальнейшей профилактики ТИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Промежуточный анализ результатов исследования свидетельствует, что добавление малых доз оланзапина к стандартной профилактике ТИР обладает высокой эффективностью (статистически и клинически значимо превосходящей эффективность стандартного трехкомпонентного режима профилактики) и безопасностью у пациентов педиатрического профиля, получающих высокоэметогенную ХТ, и предпочтается подавляющим большинством больных для дальнейшей профилактики. Необходимо продолжение исследования до достижения планового числа включенных пациентов для окончательного анализа.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Rabaeva L.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9450-125X>

Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>

Литература

1. 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
2. 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
3. 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/psc.25063
4. 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/psc.25955
 5. Hyoung J.K., Susan L., Arlane T., 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* 2015; 16 (4): 385–94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70061-6
 6. Sameer B., Atul B., Bivas 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. *Supportive Care Cancer* 2015; 23: 3229–37. DOI: 10.1007/s00520-015-2714-9
 7. Рабаева Л.Л., Жуков Н.В. Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. *Скрытая проблема* 2022; (2): 46–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-46-53
 8. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л. Эффективность стандартной профилактики тошноты и рвоты у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию: данные реальной клинической практики. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2022; 101 (4): 172–9. DOI: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-172-179
 9. Bymaster F.P., Falcone J.F., Bauzon D., Kennedy J.S., Schenck K., DeLapp N.W., Cohen M.L. 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
 10. Srivastava M., Brito-Dellan 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): 578–82. DOI: 10.1016/S0885-3924(03)00143-X
 11. 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.
 12. 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): 134–42. DOI: 10.1056/NEJMoa1515725
 13. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., et al. Olanzapine Versus Aprepitant 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.
 14. 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
 15. 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
 16. 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 (31): 4189–98.
 17. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 32–43.
 18. 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
 19. 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. *Lancet Oncol* 2020; 21 (2): 242–9. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30678-3
 20. 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/psc.27289.
 21. Flank J., Sung L., Dvorak C.C., Spettig 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
 22. 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.
 23. 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/psc.28532
 24. Naik R.D., Sreenivas V., 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
 25. Yoodee J., Permsuwan U., Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 112: 113–25.
 26. 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): 134–42.
 27. Hirsch L., Yang J., Bresee L., Jette N., Patten S., Pringsheim T. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf* 2017; 40 (9): 771–81.
 28. Zhang Y., Liu Y., Su Y., You Y., Ma Y., Yang G., et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2017; 17 (1): 373. DOI: 10.1186/s12888-017-1539-0
 29. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. Goodman L.S., Brunton L.L., Chabner B.A., Knollmann B.C. (eds.). 12th ed. N.-Y.: McGraw-Hill; 2011. 2084 p.
 30. 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/psc.27289
 31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. Published: November 27, 2017. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health National Cancer Institute. [Internet]. Available from: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_8.5x11.pdf
 32. Silveira A., Sequeira T., Gonçalves J., Lopes Ferreira P. Patient reported outcomes in oncology: changing perspectives—a systematic review. *Health Qual Life Outcomes* 2022; 20 (1): 82. DOI: 10.1186/s12955-022-01987-x
 33. Teixeira M.M., Borges F.C., Ferreira P.S., Rocha J., Sepodes B., Torre C. A review of patient-reported outcomes used for regulatory approval of oncology medicinal products in the European Union between 2017 and 2020. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 968272. DOI: 10.3389/fmed.2022.968272

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-83-90

Предоперационная подготовка и раннее начало физической реабилитации пациентов детского возраста и подростков с опухолями костей на разных этапах эндопротезирования суставов нижних конечностей

Е.А. Кошко¹, М.Ю. Жуков¹, Н.Н. Митраков¹, А.В. Корочкин¹, Н.А. Большаков¹, О.А. Лайшева²

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

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

Эндопротезирование является оперативным этапом лечения пациентов детского возраста с опухолями костей. Массивность хирургического вмешательства требует не только раннего начала реабилитационных мероприятий для коррекции двигательного дефицита, но и обязательной предоперационной реабилитационной подготовки. Цель работы – провести сравнительный анализ эффективности предоперационной подготовки перед эндопротезированием суставов нижних конечностей и ранней вертикализации пациентов после него. Проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, в котором участвовали пациенты с диагнозами: остеосаркома и саркома Юинга нижней конечности ($n = 81$). Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Реабилитационные мероприятия пациентам исследуемой группы ($n = 46$) были начаты за 2 нед до выполнения операции, больным контрольной группы ($n = 35$) – на первые сутки после хирургического вмешательства. В обеих группах пациентов оценивались мышечная сила, вегетативное обеспечение деятельности и восстановление объема движений в прооперированном суставе на первые послеоперационные сутки и при выписке из стационара. В динамике больший процент нормальной вегетативной реакции и скорейшее восстановление вегетативной нервной системы, восстановление объема движений и средний балл мышечной силы на всех этапах оценки наблюдались в исследуемой группе пациентов. Продемонстрировано благоприятное влияние предоперационной подготовки на компенсацию двигательного дефицита в послеоперационном периоде у пациентов с эндопротезированием суставов нижних конечностей.

Ключевые слова: остеогенная саркома, саркома Юинга, эндопротезирование суставов нижних конечностей, вегетативное обеспечение деятельности, мышечная сила, объем движений суставов

Кошко Е.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 83–90.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-83-90

Preoperative and early postoperative rehabilitation of children and adolescents with bone tumors at different stages lower of limb joint replacement

E.A. Koshko¹, M.Yu. Zhukov¹, N.N. Mitrakov¹, A.V. Korochkin¹, N.A. Bolshakov¹, O.A. Laysheva²

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

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

Endoprosthesis replacement is a surgical part of treatment for bone tumors in pediatric patients. Due to the large extent of such surgery, patients require not only postoperative rehabilitation of motor deficits but also preoperative rehabilitation. Objective: to undertake a comparative analysis of the effectiveness of preoperative rehabilitation before lower limb joint replacement and early postoperative rehabilitation (e.g. supine-to-stand transfer). We conducted a retrospective non-randomized study which included patients ($n = 81$) with malignant bone tumors of the lower limb (osteosarcoma and Ewing sarcoma). The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Patients allocated to the group of interest ($n = 46$) received preoperative rehabilitation therapy which started two weeks before surgery; patients in the control group ($n = 35$) started their rehabilitation on the first postoperative day. In both groups, we assessed muscle strength, autonomic nervous system function and the recovery of range of motion in the reconstructed joint on the first postoperative day and before discharge from the hospital. Patients from the group of interest showed normal autonomic responses more frequently; they demonstrated better restoration of autonomic nervous system function and recovery of range of motion and higher average muscle strength score. The study showed that preoperative rehabilitation has a positive effect on the recovery of motor function post surgery in patients treated with lower limb joint replacement.

Key words: osteosarcoma, Ewing sarcoma, lower limb joint replacement, autonomic nervous system function, muscle strength, range of motion in joints

Koshko E.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 83–90.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-83-90

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии
2022 | Том 21 | № 4 | 83–90

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 16.02.2022
Принята к печати 11.04.2022

Контактная информация:

Кошко Елена Анатольевна,
врач лечебной физкультуры
и спортивной медицины центра
медицинской реабилитации
консультативного отделения
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lena8891@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 16.02.2022
Accepted 11.04.2022

Correspondence:

Elena A. Koshko,
a physical therapist and a sports medicine
specialist at the Medical Rehabilitation Center,
Outpatient Clinic of the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: lena8891@gmail.com

Наиболее часто встречаемыми опухолями костей в детском возрасте являются остеогенная саркома и саркома Юинга [1–5]. Одним из этапов лечения пациентов с опухолями костей является хирургическое вмешательство. Типом органосохраняющих операций с сохранением функции конечности является эндопротезирование.

После выполнения операции возникает ряд трудностей, из-за которых пациенту требуется проведение реабилитационных мероприятий [6, 7].

Не менее важной задачей является профилактика ряда возможных послеоперационных осложнений, таких как тромбозы глубоких вен [8], тромбозы легочной артерии [9], инфекционные осложнения, приводящие к потере импланта в 80% случаев [10], и последствия длительной иммобилизации пациента [11].

По данным Н.А. Большакова и соавт., у пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями после эндопротезирования суставов нижних конечностей наиболее часто встречаются структурные повреждения, инфекционные осложнения и асептический некроз краев послеоперационной раны [12].

На данный момент не существует протокола или клинических рекомендаций по ранней реабилитации пациентов детского возраста с онкологическими заболеваниями после эндопротезирования суставов нижних конечностей.

Однако коррекция моторной дисфункции требует незамедлительного начала работы с пациентами для профилактики развития постиммобилизационных [11, 13] и других осложнений, связанных с ранним послеоперационным периодом, характерных для взрослой группы больных [8, 10].

В то же время необходимо помнить, что не только раннее начало реабилитационных мероприятий в послеоперационном периоде, но и их заблаговременное начало на этапе предоперационной подготовки является профилактикой возможных осложнений длительной иммобилизации и увеличивает реабилитационный потенциал пациента в послеоперационном периоде [14, 15].

Цель настоящей работы – провести сравнительный анализ эффективности предоперационной подготовки перед эндопротезированием суставов нижних конечностей и ранней вертикализации пациентов после него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное сравнительное нерандомизированное исследование медицинской документации пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга нижней конечности, в которой выделялись данные по оценке мышечной силы,

вегетативному обеспечению деятельности и восстановлению объемов движений в прооперированном суставе на первые послеоперационные сутки и при выписке из стационара. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В исследование включены пациенты с остеосаркомой и саркомой Юинга нижней конечности, прошедшие лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с 2017 г. по 2018 г. ($n = 81$, мальчиков было 47, девочек – 34), медиана возраста составила 14 лет.

Эндопротезирование дистального отдела бедра выполнено у 44 (54,32%) пациентов, проксимального отдела голени – у 24 (29,63%), проксимального отдела бедренной кости – у 13 (16%).

В условиях разных логистических схем часть пациентов поступали в стационар с уже выставленным диагнозом непосредственно для проведения хирургического вмешательства, а другая часть больных госпитализировались в Центр для первичной диагностики с последующим оперативным лечением. Таким образом, формировались 2 группы по различным срокам начала реабилитационных мероприятий – исследуемая и контрольная. Реабилитационные мероприятия пациентам исследуемой группы ($n = 46$) были начаты за 2 нед до проведения хирургического вмешательства, а больным контрольной группы ($n = 35$) – на первые сутки после операции (таблица 1).

В обеих группах пациентов оценивались мышечная сила, вегетативное обеспечение деятельности и восстановление объема движений в прооперированном суставе на первые послеоперационные сутки и при выписке из стационара.

Оценка мышечной силы проводилась по 6-балльной шкале оценки мышечной силы Британского совета медицинских исследований в положении лежа [16].

Вегетативное обеспечение деятельности проводилось путем присвоения результатам изменения показателей ортостатической пробы прямых оценочных характеристик [17]:

1) гиперсимпатикотонический вариант – резкое повышение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС), чувство жара, гиперадаптация, нарушение нервной регуляции;

2) гипердиастолический вариант – дезадаптивный тип реакции при клиноортостатической пробе – максимальная компенсаторная адренергическая активность;

3) асимпатикотонический вариант – недостаточное подключение симпатического отдела вегета-

Таблица 1

Период начала реабилитационных мероприятий в зависимости от типа протеза

Table 1

The time of initiation of rehabilitation according to the type of prosthesis

Период начала реабилитационных мероприятий Time of initiation of rehabilitation	Дистальный отдел бедренной кости Distal part of the femur	Проксимальный отдел бедренной кости Proximal part of the femur	Проксимальный отдел голеи Proximal part of the tibia
За 2 нед до оперативного вмешательства (n = 46) Two weeks before surgery (n = 46)	25 (54,3%)	9 (19,56%)	12 (26,08%)
Первые сутки после оперативного вмешательства (n = 35) 1 st day after surgery (n = 35)	19 (54,28%)	4 (11,42%)	12 (34,3%)

тивной нервной системы: САД и ДАД – нормальные или пониженные, ЧСС – нормальная или компенсаторно повышенная;

4) симпатикоастенический вариант – сразу в ортоположении нормальная или гиперсимпатикотоническая реакция, которая на 3–6 мин сменяется выраженным снижением САД и ДАД, увеличением ЧСС до 100%: побледнение, холодный пот, головокружение, коллапс. Вначале повышение тонуса симпатической нервной системы, а затем включается вагусная реакция с увеличением депонирования крови в нижней половине тела, понижением сердечного выброса, нарушением деятельности вегетативной нервной системы;

5) астеносимпатический вариант – в первые минуты ортостаза понижение САД и ДАД, резкое повышение ЧСС, затем гиперсимпатикотоническая реакция, в результате которой САД и ДАД возвращаются к исходным уровням или превышают их. У здоровых пациентов данный вариант не встречается. Наблюдается у 23% детей с пролапсом митрального клапана.

Объем движений в проблемных суставных группах оценивался по методу гониометрии с использованием механического гониометра [18].

Двигательная интервенция

Тренировочная программа, общая для всех пациентов, включенных в исследование, проводилась с первых послеоперационных суток до выписки из стационара и включала в себя:

1) stretching – суставную гимнастику с учетом рекомендаций хирургов-ортопедов по индивидуальному графику восстановления объема движений;

2) онтогенетически обусловленную этапную вертикализацию из положения лежа в положение стоя с использованием вспомогательной опоры (костыли);

3) strong-training с использованием вспомогательного инвентаря (эластичные ленты);

4) motor-skill training с тренировкой ходьбы с использованием вспомогательной опоры (костыли);

5) метод мануальной контактной дыхательной гимнастики.

Профилактическая тренировочная программа для пациентов исследуемой группы, которая начиналась

минимум за 2 нед до оперативного этапа лечения, включала в себя:

1) онтогенетически обусловленную этапную вертикализацию из положения лежа в положение стоя с использованием вспомогательной опоры (костыли);

2) strong-training с использованием вспомогательного инвентаря (эластичные ленты) и без вовлечения пораженной конечности;

3) motor-skill training с тренировкой ходьбы с использованием вспомогательной опоры (костыли);

4) метод мануальной контактной дыхательной гимнастики.

Для определения коэффициента достоверности полученных в ходе исследования данных использовался парный t-критерий Стьюдента для расчета вероятного отклонения от нулевой гипотезы (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты ортоклиностатической пробы в динамике для пациентов обеих групп представлены в таблице 2 и на рисунке 1.

В первые послеоперационные сутки в исследуемой группе пациентов ($n = 46$) при выполнении ортоклиностатической пробы нормальный тип реакции отмечен в 17 (36,96%) случаях, асимпатикотонический – в 15 (32,60%), астеносимпатический – в 14 (30,43%). На момент выписки из стационара среди пациентов этой группы нормальный тип реакции наблюдался в 22 (47,83%) случаях, асимпатикотонический – в 14 (30,43%), астеносимпатический – в 5 (10,87%). Проведенный расчет парного t-критерия Стьюдента для полученных измерений показал статистически значимые различия ($n = 46$; $f = 45$; предельное значение $t = 4,666$; критическое значение t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,63 при $p < 0,01$).

В контрольной группе ($n = 35$) при исследовании ортоклиностатической пробы нормальный тип реакции отмечен у 1 (2,86%) пациента, асимпатикотонический – у 10 (28,57%), астеносимпатический – у 24 (68,57%). На момент выписки из стационара среди пациентов этой группы нормальный тип реакции наблюдался в 10 (28,57%) случаях, асимпатикотонический – в 8 (22,86%), астеносимпатический –

Таблица 2
Динамика ортоклиностатической пробы у пациентов обеих групп

Table 2
Changes in the responses to the orthoclinostatic test in the patients from both groups

Вариант ортоклиностатической пробы Type of response to the orthoclinostatic test	Исследуемая группа (n = 46) Group of interest (n = 46)		Контрольная группа (n = 35) Control group (n = 35)	
	*	**	*	**
Эндопротезирование проксимального отдела бедра (n = 13) Proximal femoral endoprosthesis replacement (n = 13)				
Нормальный Normal	5	7	1	1
Асимпатикотонический Asympathicotonic	1	2	1	1
Астеносимпатический Asthenosympathetic				
Эндопротезирование дистального отдела бедра (n = 44) Distal femoral endoprosthesis replacement (n = 44)				
Нормальный Normal	8	13	–	6
Асимпатикотонический Asympathicotonic	8	5	5	5
Астеносимпатический Asthenosympathetic	9	7	14	8
Эндопротезирование проксимального отдела голени (n = 24) Proximal tibial endoprosthesis replacement (n = 24)				
Нормальный Normal	4	5	–	3
Асимпатикотонический Asympathicotonic	6	7	4	2
Астеносимпатический Asthenosympathetic	2	–	8	7

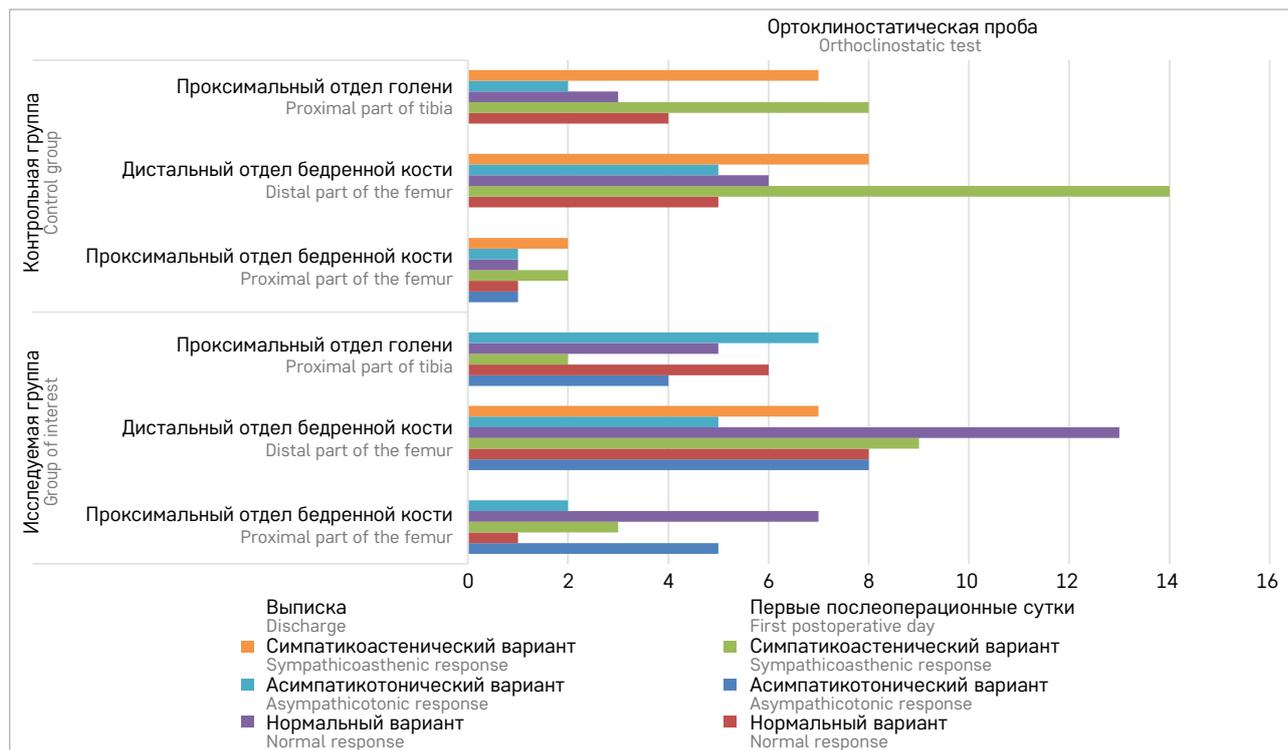
Примечание. Здесь и в таблице 3: * – исследование до начала реабилитационных мероприятий; ** – исследование перед выпиской из стационара.
Notes. Here and in Table 3: * – test before rehabilitation; ** – test before discharge from the hospital.

Рисунок 1

Динамика ортоклиностатической пробы у пациентов обеих групп на первые послеоперационные сутки и на момент выписки из отделения хирургии

Figure 1

Changes in the responses to the orthoclinostatic test performed on the 1st day after surgery and at discharge from the surgery unit in patients from both groups



в 17 (48,57%). Расчет парного t-критерия Стьюдента для полученных измерений показал статистически значимые различия ($n = 35$; $f = 34$; предельное значение $t = 5,351$; критическое значение t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,032 при $p < 0,01$).

Динамика объема движений у пациентов обеих групп представлена в таблице 3 и на рисунке 2. До начала двигательной реабилитации большинство пациентов как в исследуемой группе, так и в контрольной имели существенное ограничение движений в суставе (объем движений в суставе до 30 град. был у 33 (71,74%) детей исследуемой группы и у 28 (80%) пациентов контрольной группы, 30–50 град. – у 13 (28,26%) и 7 (20%) детей соответственно). Перед выпиской из стационара объем движений в оперированном суставе до 30–50 град. отмечен у 22 (65,86%) пациентов исследуемой группы и у 14 (40%) больных группы контроля. При эндопротезировании проксимального отдела голени у одного пациента не удалось достичь увеличения объема движений.

Расчет парного t-критерия Стьюдента для полученного массива данных продемонстрировал статистическую значимость выявленных различий как в исследуемой группе ($n = 46$; $f = 45$; предельное значение $t = 5,6$; критическое значение t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,63 при $p < 0,01$), так и в контрольной группе

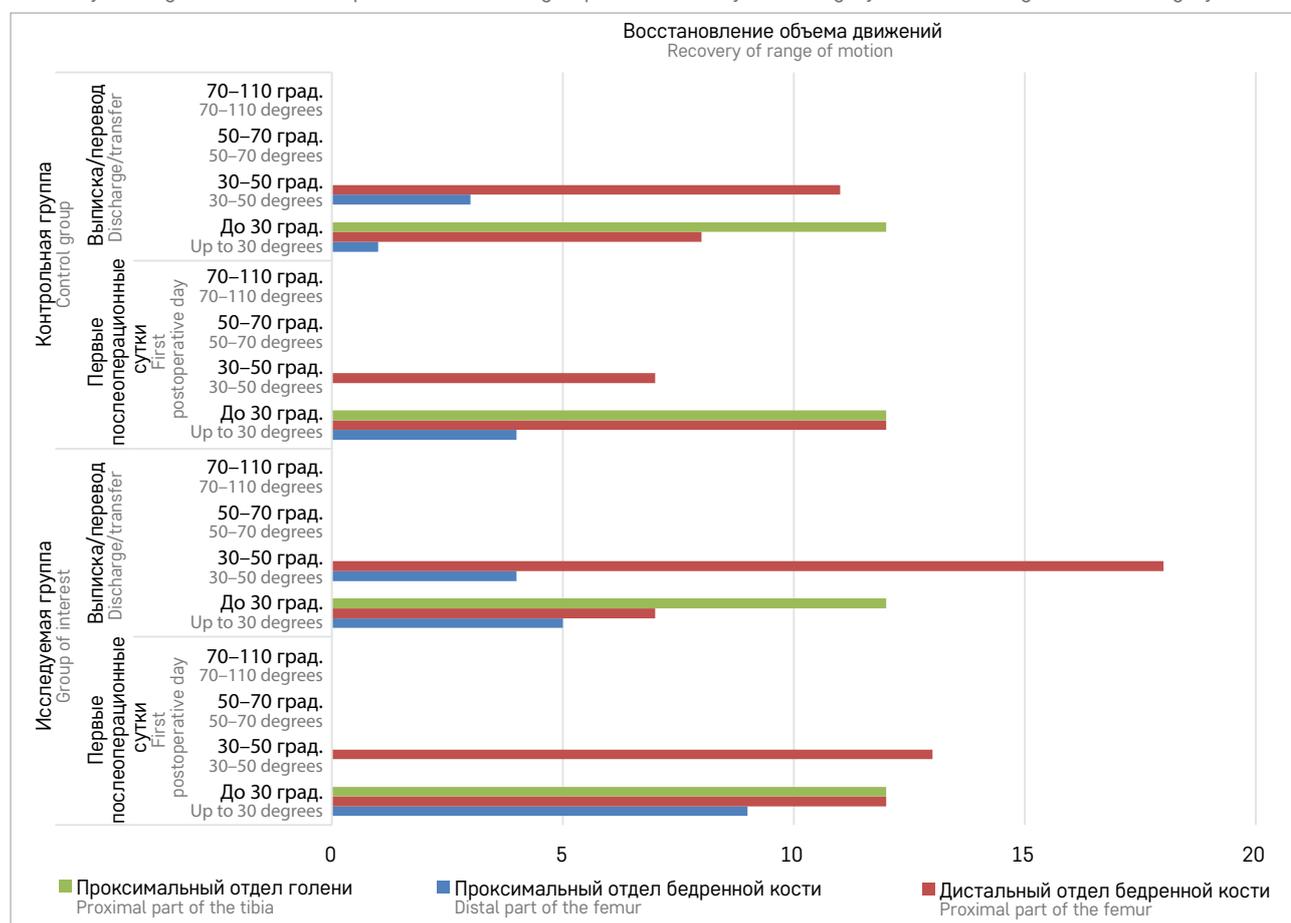
Таблица 3
Динамика объема движений у пациентов после эндопротезирования сустава нижней конечности в зависимости от сроков начала двигательной реабилитации

Table 3
Changes in the range of motion after lower limb joint replacement depending on the time of initiation of motor rehabilitation

Объем движений в суставе Range of motion in the joint	Исследуемая группа (n = 46) Group of interest (n = 46)		Контрольная группа (n = 35) Control group (n = 35)	
	*	**	*	**
Эндопротезирование проксимального отдела бедра (n = 13) Proximal femoral endoprosthesis replacement (n = 13)				
До 30 град. Up to 30 degrees	9	5	4	1
30–50 град. 30–50 degrees	–	4	–	3
Эндопротезирование дистального отдела бедра (n = 44) Distal femoral endoprosthesis replacement (n = 44)				
До 30 град. Up to 30 degrees	12	7	12	8
30–50 град. 30–50 degrees	13	18	7	11
Эндопротезирование проксимального отдела голени (n = 24) Proximal tibial endoprosthesis replacement (n = 24)				
До 30 град. Up to 30 degrees	12	12	12	12
30–50 град. 30–50 degrees	–	–	–	–

Рисунок 2
Восстановление объема движений у пациентов обеих групп на первые послеоперационные сутки и на момент выписки из отделения хирургии

Figure 2
Recovery of range of motion in the patients from both groups on the 1st day after surgery and at discharge from the surgery unit



(n = 35; f = 34; предельное значение t = 5,3; критическое значение t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,65 при p < 0,01).

Динамика изменения мышечной силы у пациентов обеих групп представлена на рисунке 3.

Средний показатель мышечной силы у пациентов контрольной группы на первые сутки после операции составил 1–2 балла, при выписке из стационара – 3 балла. Был проведен расчет парного t-критерия Стьюдента для массивов первичных данных, полученных в результате измерений на первые послеоперационные сутки и на момент выписки (n = 35; f = 34; предельное значение t = 14; критическое значение t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,65 при p < 0,01, данные статистически значимы).

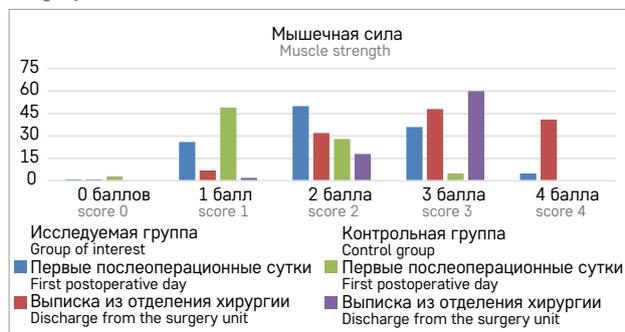
Средний показатель мышечной силы у пациентов исследуемой группы на первые послеоперационные сутки составил 2–3 балла, а на момент выписки – 3–4 балла. Был проведен расчет парного t-критерия Стьюдента для массивов первичных данных, полученных в результате измерений на первые послеоперационные сутки и на момент выписки (n = 46; f = 45; предельное значение t = 9,8; критическое значение

Рисунок 3

Оценка мышечной силы у пациентов обеих групп на первые послеоперационные сутки и на момент выписки из отделения хирургии

Figure 3

An assessment of muscle strength in the patients from both groups on the 1st day after surgery and at discharge from the surgery unit



t-критерия при данном числе степеней свободы составляет 2,63 при $p < 0,01$, данные статистически значимы).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные нами данные показали, что ранняя вертикализация и заблаговременная предоперационная подготовка благоприятно влияют на качество восстановления и организацию двигательного режима пациентов после хирургического вмешательства.

В динамике больший процент нормальной реакции и скорейшее восстановление вегетативной нервной системы отмечены в исследуемой группе пациентов по сравнению с контрольной группой. Объем движений имел чуть более быструю динамику восстановления также в исследуемой группе пациентов. Кроме того, в этой же группе мышечная сила была выше на первые послеоперационные сутки и восстанавливалась быстрее.

Одной из задач ранней вертикализации является профилактика возникновения или лечение уже возникшей ортостатической гипотензии (ОГ).

В результате объемного высокотравматичного оперативного вмешательства первую неделю пациенты проводят в условиях постельного режима. Это обусловлено не только болевым синдромом в области хирургического вмешательства, но и ограничением возможности активных движений дренажными системами.

При длительной иммобилизации вследствие индивидуальных особенностей течения предоперационного и послеоперационного периодов возникает осложнение, связанное с нарушением вегетативного обеспечения деятельности пациента [17]. Нарушение вегетативного обеспечения деятельности имеет несколько степеней тяжести в зависимости от

длительности иммобилизации. От их тяжести будет зависеть продолжительность послеоперационных периодов восстановления пациента.

Лечение ранней ОГ рекомендовано постепенным изменением положения тела для вегетативной адаптации и регуляции венозного возврата к сердцу. Опираясь на исследования вегетативного обеспечения деятельности и мышечной силы пациентов перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [19], можно заметить, что заблаговременное начало проведения реабилитационных мероприятий способствует снижению выраженности дисфункции вегетативного обеспечения деятельности и мышечной силы после проведения трансплантации в сравнении с неподготовленными пациентами.

Профилактику возникновения ОГ можно начинать еще в раннем послеоперационном периоде путем подъема головного конца кровати и использования изометрических упражнений, что будет первым шагом на пути к вертикализации пациента и позволит ей быстрее реализоваться.

Постепенная вертикализация пациента является профилактикой осложнений и терапевтически важным аспектом реабилитации пациента уже в первые сутки раннего послеоперационного периода [20].

По данным проанализированных нами публикаций, в процессе предоперационной подготовки у взрослых пациентов наблюдались значительные положительные эффекты, играющие ключевую роль в раннем послеоперационном периоде в восстановлении объема движений, поддержании мышечной силы и снижении болевого синдрома [15].

Согласно результатам данного исследования, пациенты, получающие предоперационную подготовку за 2 нед до хирургического вмешательства, имели более высокие показатели мышечной силы, и, как следствие, возможность более ранней вертикализации, что предотвращало у этой группы больных возникновение ОГ, а также создавало предпосылки для более ранней мобилизации прооперированного сустава.

Данные результаты позволили нам переосмыслить периодизацию этапов эндопротезирования, принятую Союзом реабилитологов России.

По нашему мнению, целесообразно подразделять этапы двигательной реабилитации пациентов после эндопротезирования нижних конечностей в зависимости от восстановления осевой нагрузки и объема движений в прооперированном суставе [21] на следующие периоды:

- предоперационный период (от 3 до 2 нед до оперативного вмешательства);

- ранний послеоперационный период (от 0 до 2 нед);
- доугловой период (со 2-й по 5-ю недели);
- малоугловой период (с 6-й по 10-ю недели);
- полноугловой период, или период восстановления полной осевой нагрузки (с 10–12-й недели).

Данные периоды приведены в соответствии с базовыми доменами Международной классификации функционирования (2001 г.) [22].

Предоперационный период создает кластер, охватывающий следующие домены: «активность и участие» (d465 «Передвижение с использованием технических средств»), «факторы окружающей среды» (e340 «Персонал, осуществляющий уход и помощь»; e410 «Индивидуальные установки семьи и ближайших родственников») и «функции организма» (b455 «Функции толерантности к физической нагрузке»).

Ранний послеоперационный период выводит на первый план следующие домены: «структуры организма» (s750 «Структура нижней конечности») и «функции организма» (b28015 «Боль в нижней конечности» и значительно повышается значимость b455 «Функции толерантности к физической нагрузке»).

Доугловой период добавляет к кластеру доменов раннего послеоперационного периода коды, связанные с функциями суставов и мышц (b7150 «Стабильность одного сустава» и b7400 «Выносимость изолированных мышц»).

Малоугловой период добавляет в домен «функции организма» код b7301 «Сила мышц одной конечности» и последовательно уменьшает значимость доменов b28015 «Боль в нижней конечности» и b455 «Функции толерантности к физической нагрузке».

Полноугловой период при последовательном уменьшении значимости вплоть до полного исключения кодов боли и толерантности к физической нагрузке выводит на первый план коды b770 «Функции стереотипа походки» и d450 «Ходьба» [22].

Данные периоды имеют нестабильные временные рамки, поскольку возможные осложнения, такие как переломы, инфекционные процессы и соматическое состояние пациентов, могут повлиять на длительность организации допустимого объема движений и осевой нагрузки.

Таким образом, представленная нами периодизация восстановления объема движений и осевой нагрузки для пациентов детского возраста и подростков с онкологическими заболеваниями после эндопротезирования суставов нижних конечностей не противоречит, а во многом дополняет периоды, представленные в Федеральных клинических рекомендациях. Тем не менее периодизация требует дальнейшей апробации и проверки на больших группах пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее начало реабилитационных мероприятий на этапе предоперационной подготовки в нашем исследовании способствовало улучшению показателей пациентов в послеоперационном периоде.

По данным, представленным в нашем исследовании, можно заметить, что группа пациентов, прошедших предоперационную подготовку, продемонстрировала более благоприятные результаты по сравнению с контрольной группой больных.

Пациенты, прошедшие реабилитационные мероприятия в предоперационном периоде, имели более высокий уровень мышечной силы как на первые послеоперационные сутки, так и на момент выписки из стационара, что также способствовало увеличению объема движений в прооперированном суставе. Уровень вегетативного обеспечения деятельности исследуемой группы позволял осуществить вертикализацию уже на первые послеоперационные сутки, что также способствовало скорейшему формированию моторного навыка ходьбы с использованием дополнительного инвентаря.

Полученные данные свидетельствуют о лучшем качестве восстановления контролируемых параметров (мышечная сила, объем движений и вегетативное обеспечение деятельности) у пациентов исследуемой группы по сравнению с контролем.

Таким образом, можно сделать вывод, что предоперационная физическая подготовка пациентов детского возраста и подростков с опухолями костей при эндопротезировании различных суставов нижних конечностей обладает значимой эффективностью.

Данное обстоятельство позволяет сделать вывод о необходимости создания методического пособия по этапной реабилитации онкологических пациентов с эндопротезированием суставов нижних конечностей, включая предоперационную физическую подготовку в период от 3 до 2 нед до хирургического вмешательства.

Предложенная нами схема периодизации этапов эндопротезирования может помочь оптимизировать процесс создания методического пособия и вести учет результатов физических интервенций на разных этапах восстановления двигательных функций у пациентов с эндопротезами нижних конечностей. Наличие такого методического пособия будет способствовать соблюдению принципа преемственности в реабилитации с учетом сложности логистических схем маршрутизации пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Koshko E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1497-831X>

Zhukov M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3259-8935>

Mitrakov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3868-0510>

Korochkin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4321-1994>

Laysheva O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8084-1277>

Литература

1. Stiller C.A., Craft A.W., Corazzari I. Survival of children with bone sarcoma in Europe since 1978: results from the EUROCARE study. *Eur J Cancer* 2001; 37: 760–6.
2. Соловьев Ю.Н. Саркома Юинга. *Вопросы онкологии* 2002; 48 (1): 7–16.
3. Neel M.D., Letson D.G. Modular Endoprostheses for Children With Malignant Bone Tumors. *Cancer Control* 2001; 8 (4): 344–8.
4. Kaatsch P., Strothotte J., Becker C., Bielack S., Dirksen U., Blettner M. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. *Acta Oncologica* 2016; 55 (9–10): 1145–51.
5. Malawer M.M., Wittig J.C., Bickels J. Operative technique in orthopaedic surgical oncology. *Lippincott Williams & Wilkins*; 2012. P. 46.
6. Агаджанян В.В., Пронских А.А., Михайлов В.П. Восстановление двигательной функции у больных с патологией тазобедренных суставов методом эндопротезирования. *Травматология и ортопедия России* 2002; (1): 24–7.
7. Неверов В.А., Курбанов С.Х. О необходимости совершенствования методов оценки результатов эндопротезирования. VIII Российский национальный конгресс «Человек и его здоровье». Материалы конгресса. СПб.; 2003. С. 62–66.
8. Власов С.В., Сафронов Н.Ф., Власова И.В., Тлеубаева Н.В. Факторы риска тромбогеморрагических осложнений при эндопротезировании коленного сустава. *Поли-травма* 2009; (2): 36–41.
9. Белянин О.Л., Курбанов С.Х., Неверов В.А. Динамика качества жизни инвалидов вследствие коксартроза после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Ученые записки* 2007; (1): 67–71.
10. Lentino J.R. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists. *Clin Infect Dis* 2003; 36 (9): 1157–61.
11. Айдаров В.И. Физическая реабилитация больных с иммобилизационными контрактурами и их раннее предупреждение. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 1997.
12. Большаков Н.А., Артемов А.Ю., Ворочай А.М., Хамин И.Г., Тихонова М.В., Слинин А.С. и др. Эндопротезирование коленного сустава как хирургический этап лечения пациентов детского и подросткового возраста с опухолями костей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-55-61
13. Рудь И.М., Мельникова Е.А., Рассулова М.А., Разумов А.Н., Гореликов А.Е. Реабилитация больных после эндопротезирования суставов нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры* 2017; 94 (6): 38–44.
14. Панков И.О., Рябчиков И.В. Переломы области коленного сустава. Механизм повреждения, клиника, диагностика, лечение. Под ред. Рябчикова И.В. М.: Академия естествознания; 2012.
15. Климовицкий Р.В., Филиппенко В.А., Тяжелов А.А., Гончарова Л.Д., Стауде В.А. Дооперационная подготовка пациентов к эндопротезированию тазобедренного сустава. *Травма* 2018; (2).
16. Белова А.Н., Буйлова Т.В., Булюбаш И.Д., Новиков А.В., Полякова А.Г., Смирнов Г.В., Щепетова О.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации. Под ред. Шепетова О.Н., Белова А.Н. М.: АОЗТ «Антидор»; 2002. 440 с.
17. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Воробьева О.В. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2000.
18. Gajdosik R.L., Bohannon R.W. Clinical measurement of range of motion. Review of goniometry emphasizing reliability and validity. *Phys Ther* 1987; 67 (12): 1867–72.
19. Ishikawa A., Otaka Y., Kamisako M., Suzuki T., Miyata C., Tsuji T., et al. Factors affecting lower limb muscle strength and cardiopulmonary fitness after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 2019; 27 (5): 1793–800.
20. Головина Г.А., Дупляков Д.В. Ортостатическая гипотензия. Взгляд кардиолога. *Артериальная гипертензия* 2014; 20 (2): 75–85.
21. Буйлова Т.В., Цыкунов М.Б. Реабилитация при эндопротезировании коленного сустава. Федеральные клинические рекомендации. Союз реабилитологов России; 2015.
22. International Classification of Functioning, Disability and Health, Geneva, WHO, 2001.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

Композитная феохромоцитома у ребенка. Редкое наблюдение и обзор литературы

Г.Б. Сагоян¹, А.М. Сулейманова¹, И.В. Сидоров², С.А. Сардалова¹, М.В. Рубанская¹, А.С. Темный¹, О.А. Игнатенко¹, А.А. Одзарова¹, Д.М. Коновалов², О.Л. Косило³, А.П. Казанцев¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

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

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

Композитная феохромоцитома (КФ) – редкое злокачественное новообразование, встречающееся в различном возрастном диапазоне. Основным методом лечения феохромоцитомы является полное хирургическое удаление опухоли, тогда как в случае с нейробластомой используется терапия в зависимости от группы риска и могут применяться полихимиотерапия, аутологичная трансплантация костного мозга, лучевая терапия, иммунотерапия и терапия ¹³¹I-метайодбензилгуанидином. В связи с редкостью КФ стандартных подходов к системной терапии нет. Выбор тактики и объем лечения определяются по наиболее неблагоприятному компоненту опухоли. В данной статье представлен редкий случай КФ с низкодифференцированной нейробластомой левого надпочечника у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: редкие опухоли, феохромоцитома, нейробластома, детская онкология

Сагоян Г.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 91–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

A clinical case of composite pheochromocytoma in a child and a literature review

G.B. Sagoyan¹, A.M. Suleymanova¹, I.V. Sidorov², S.A. Sardalova¹, M.V. Rubanskaya¹, A.S. Temnyy¹, O.A. Ignatenko¹, A.A. Odzharova¹, D.M. Konovalov², O.L. Kosilo³, A.P. Kazantsev¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

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

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Composite pheochromocytoma (CPh) is a rare malignant neoplasm that occurs in different age ranges. The main treatment for pheochromocytoma is a complete surgical removal of the tumor, while in the case of neuroblastoma, risk-adapted therapy is used, depending on the risk group, including chemotherapy, autologous bone marrow transplantation, radiation therapy, immunotherapy and ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy. Due to the rarity of CPh, there are no standard approaches to systemic therapy. The tactics and extent of treatment are determined according to the predominance of the tumor malignant component. This article presents a rare case of the development of composite pheochromocytoma with poorly differentiated neuroblastoma of the left adrenal gland in a 4-year-old child. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: rare tumors, pheochromocytoma, neuroblastoma, pediatric oncology

Sagoyan G.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 91–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-91-98

Композитная феохромоцитома (КФ) – редкая опухоль, состоящая из феохромоцитомы и другого опухолевого компонента, чаще всего представленного нейрогенной опухолью (нейробластома (НБ), ганглионейробластома (ГНБ), злокачественная опухоль оболочек периферических нервов (ЗООПН)) [1, 2]. Стандартных подходов к терапии КФ в настоящее время нет и в большинстве своем это связано с недостаточным пониманием биологического потенциала опухоли, отсутствием

эпидемиологических данных, что, в свою очередь, обусловлено крайне низкой частотой встречаемости данной нозологии. В научной литературе описаны единичные клинические наблюдения КФ у детей [3–9].

В статье представлен редкий случай развития КФ с низкодифференцированной НБ левого надпочечника у ребенка 4 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 12.01.2022
Принята к печати 15.02.2022

Контактная информация:

Сагоян Гарик Барисович, научный сотрудник, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»
Received 12.01.2022
Accepted 15.02.2022

Correspondence:

Garik B. Sagoyan, a researcher, a pediatric oncologist at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 23 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia
E-mail: sagoyan-garik@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Н., болен с 4 лет, когда появились первые клинические симптомы в виде утомляемости, сонливости. В связи с нарастанием симптомов в течение 2 нед по месту жительства выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (ОБП), выявлено объемное новообразование левого надпочечника. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ОБП с контрастным усилением (КУ) подтверждено наличие кистозно-солидного образования левого надпочечника размерами $6 \times 2,6 \times 6$ см (объем 48 см^3). Мониторинг артериального давления (АД) не проводился.

Пациент направлен в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении в клиническом статусе пациента обращали на себя внимание потливость, нервно-психическое возбуждение, тахикардия до 160 уд/мин, повышенное АД до 160/100 мм рт. ст., головная боль. Учитывая повышенное АД, была инициирована гипотензивная терапия препаратами из группы альфа-адреноблокаторов. При осмотре кожи выявлены единичные пятна «кофе с молоком» неправильной формы, размерами до 0,5 см.

В условиях НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России пациенту проведено комплексное обследование.

Онкомаркеры: альфа-фетопротеин – 5,08 МЕ/мл (норма 0–12 МЕ/мл), нейронспецифическая енолаза (NSE) – 46,2 нг/мл (норма < 16,3 нг/мл), бета-хорионический гонадотропин < 1,2 мМЕд/мл (норма 0–3 мМЕд/мл), ферритин – 75,0 мкг/л (норма 6–60 мкг/л).

Производные катехоламинов в моче: повышение уровня ренина до 427,0 мкМЕ/мл, метанефрина до 150,8 мкг/сут (норма 29,00–92,00 мкг/сут) и норметанефрина до 4308 мкг/сут (норма 34,00–169,00 мкг/сут).

Референс МСКТ ОБП с КУ, представленный с места жительства: в области левого надпочечника визуализируется опухоль размерами $6,5 \times 2,5 \times 6,0$ см (объем 52 см^3), неоднородной структуры за счет наличия гиподенсивных участков и кальцинатов, накопление контрастного вещества активное и неравномерное в солидном компоненте. Образование прилежит к диафрагме, хвосту поджелудочной железы, селезенке, верхнему полюсу почки (рисунки 1).

Магнитно-резонансная томография головного мозга с КУ: патологии и очаговых образований не выявлено.

Сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином (^{123}I -МЙБГ) с протоколом однофотонной эмиссионной

компьютерной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ): очагов патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) не выявлено.

Выполнена костномозговая пункция из 4 точек, по результатам которой опухолевые клетки обнаружены не были.

Таким образом, на основании данных анамнеза, результатов физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования был установлен предварительный клинко-рентгенологический диагноз: феохромоцитома левого надпочечника.

На фоне проведения гипотензивной терапии альфа-адреноблокаторами значимого эффекта в течение 10 дней достигнуто не было, сохранялась гипертензия до 140–150/90–100 мм рт. ст. Предпринята попытка смены гипотензивной терапии на бета-адреноблокаторы, однако ожидаемого эффекта не достигнуто.

В целях гистологической верификации диагноза и определения дальнейшей тактики ведения пациента, а также принимая во внимание стойкую рефрактерную артериальную гипертензию, принято решение о проведении на первом этапе хирургического лечения.

Через 2 нед от момента поступления пациента в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России выполнен оперативный этап лечения: срединная лапаротомия, туморадреналэктомия, лимфаденэктомия (ипсилатеральные лимфатические узлы).

Артериальная гипертензия и тахикардия купировались на 2-е сутки после операции, в дальнейшем гипотензивная терапия не проводилась.

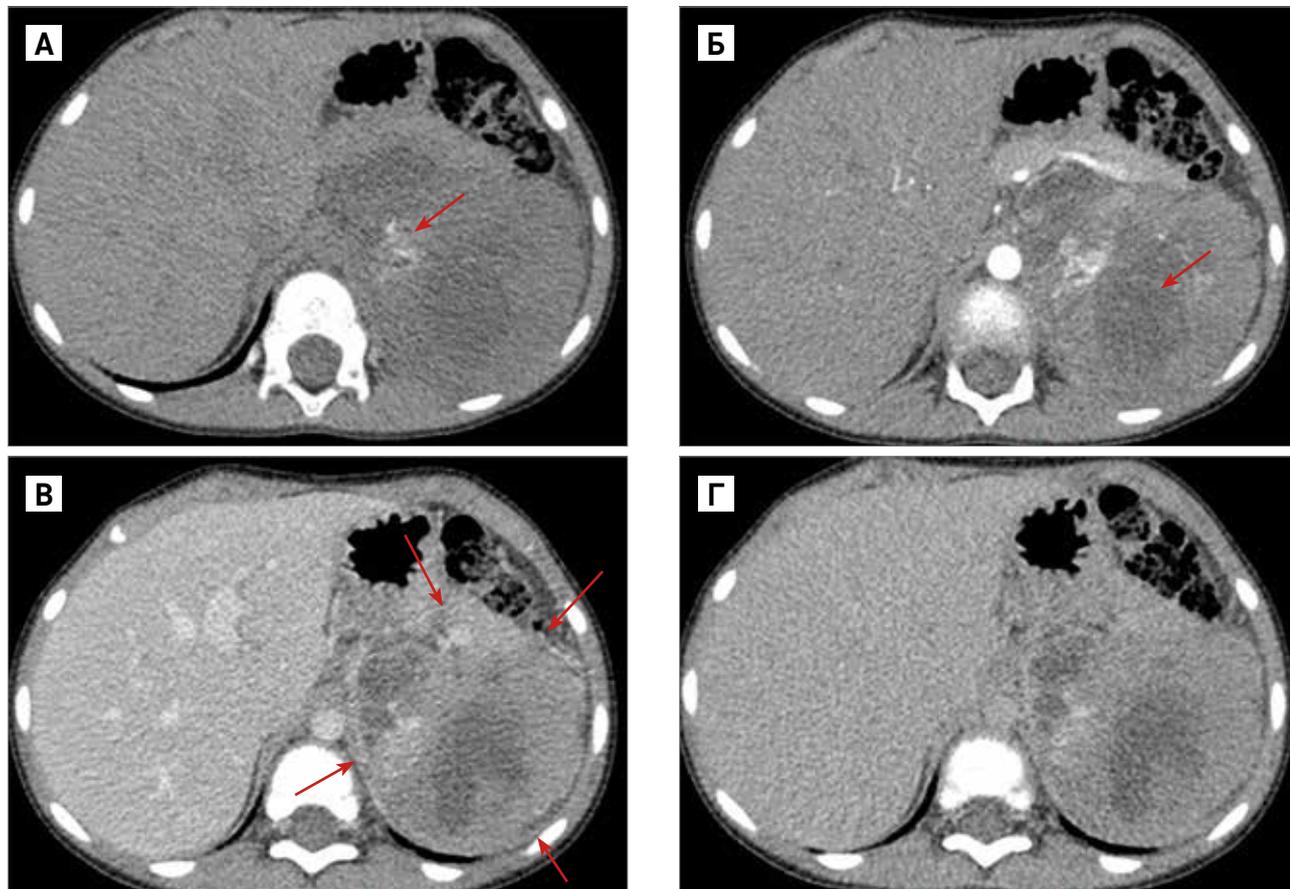
По данным гистологического заключения материал представлен фрагментами надпочечника с инвазивным ростом двухкомпонентной неопластической ткани. Первый компонент представлен солидным рыхлым скоплением клеток среднего размера с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением с округлыми ядрами с тонкодисперсным хроматином. Клетки располагаются среди тонковолокнистой сети нейропиля. Просматриваются крупные кальцинаты, очаги некрозов. Митотическая и апоптотическая активность высокая. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия synaptophysin, chromogranin. Второй компонент (преобладающий) представлен солидными, компактно расположенными гнездовыми скоплениями клеток крупного и среднего размеров. Клетки имеют обильную эозинофильную гранулярную или светлую цитоплазму. Ядра овоидной формы, крупные, с крупноглыбчатым хроматином, местами просматривается одно крупное эозинофильное ядрышко. Описанные гнездовые скопления

Рисунок 1

МСКТ ОБП: в забрюшинном пространстве слева крупнобугристая опухоль, структура неоднородная за счет участков кальцинатной (А) и жидкостной (Б) плотности. Границы опухоли четкие не на всем протяжении (В, Г). Накопление контрастного препарата неравномерное

Figure 1

Multislice computed tomography (MSCT) of the abdominal organs: in the retroperitoneal space on the left, there is a large-tuberous tumor, the structure is heterogeneous due to the areas of calcification (A) and fluid (B) density. The boundaries of the tumor are clear not along its entire length (B, G). The accumulation of contrast agent is uneven



клеток окружены тонкими фиброваскулярными септами, где при иммуногистохимической реакции с антителом S100 фокально выявляются мелкие веретеновидные клетки (суспендоциты). Описанная неопластическая ткань со слабой тенденцией к формированию гнезд местами имеет диффузный неупорядоченный рост, такие поля занимают более 10% всего объема второго компонента. Визуализируются крупные сливные некрозы, веретеновидноклеточного опухолевого компонента не отмечается. Митотическая активность 9 фигур на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$, встречаются патологические формы митозов. Ядерный плеоморфизм не выражен, как и гиперхромазия. Неопластическая ткань инвазирует прилегающую жировую клетчатку и капсулу. Отмечается наличие метастазов в лимфатические узлы. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия CD56, chromogranin, NGFR (Nerve Growth Factor Receptor, рецептор фактора роста нервов) (в описанных септах). Отсутствуют реакции с NSE, synaptophysin, vimentin. Пролiferативная активность по уровню экспрессии Ki-67 до 50%. Таким

образом, выявлены признаки, характерные для КФ (13 баллов по шкале оценки гистологических признаков феохромоцитомы надпочечников (Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score, PASS)) с низкодифференцированной НБ с высоким индексом митоз-кариорексис (рисунки 2–5).

При цитогенетическом исследовании ткани опухоли (компонент НБ) методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлена делеция локуса 11q23, амплификации гена *MYCN* и делеции 1p36 не обнаружено.

Таким образом, ребенку был установлен клинический диагноз: КФ с НБ левого надпочечника, 2B-стадия по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS), L2-стадия по Международной системе стадирования групп риска НБ (International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS). Делеция 11q23.

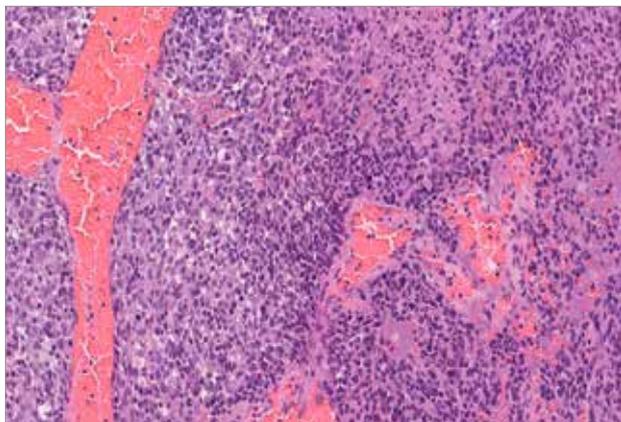
По данным МСКТ ОБП с КУ на 10-е послеоперационные сутки: данных за остаточный компонент опухоли нет. Отмечалась нормализация уровня метилированных производных катехоламинов в моче.

Рисунок 2

Двухкомпонентная опухоль. Первый компонент НБ (справа), второй компонент феохромоцитомы (слева). Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Figure 2

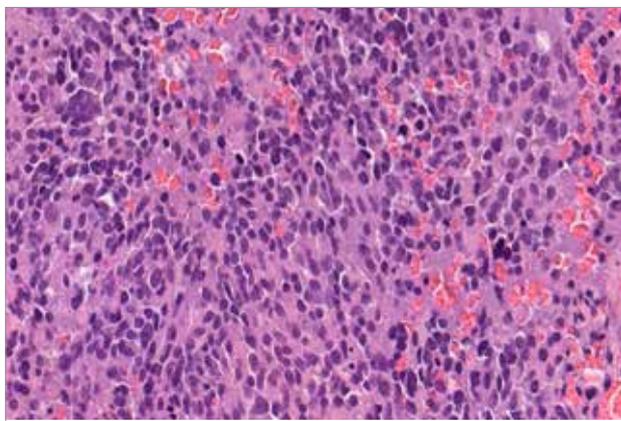
A two-component tumor. The first component is of neuroblastoma (on the right), the second component is of pheochromocytoma (on the left). Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

**Рисунок 3**

Вид низкодифференцированной НБ: клетки мелкие с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, окружены нейропилем. Митотическая и апоптотическая активность высокая. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 3

View of poorly differentiated neuroblastoma: small cells with a high nuclear-cytoplasmic ratio, surrounded by neurophil. Mitotic and apoptotic activity is high. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$



С учетом редкости данного диагноза тактика дальнейшей терапии была обсуждена в рамках заочной консультации с профессором Н. Lode (Университетская клиника, Грайфсвальд, Германия). Учитывая стадию заболевания, радикальность операции, цитогенетические маркеры и отсутствие отдаленных метастазов, пациент оставлен под динамическим наблюдением.

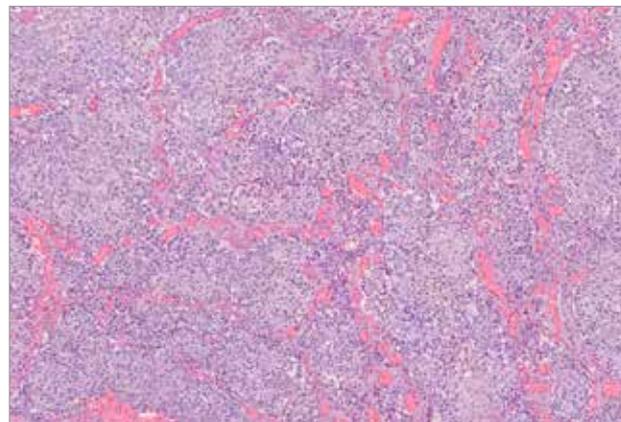
Принимая во внимание данные научной литературы, свидетельствующие о высокой частоте встречаемости генетических синдромов, ассоциированных с КФ [10, 11], а также наличие у пациента косвенных признаков нейрофиброматоза 1-го типа (пятна «кофе

Рисунок 4

Вид феохромоцитомы. Неопластическая ткань организована в гнезда, которые разделены фиброваскулярными септами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Figure 4

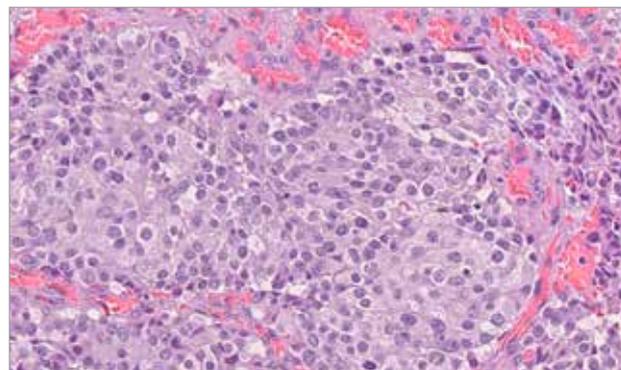
View of pheochromocytoma. The neoplastic tissue is organized into nests, which are separated by fibrovascular septa. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$

**Рисунок 5**

Клетки феохромоцитомы крупные, имеют эпителиоидный вид. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Figure 5

The cells of pheochromocytoma are large and have an epithelioid appearance. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 400$



с молоком»), венозная кровь пациента направлена на молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), панель «Феохромоцитомы» (19 генов).

При контрольном обследовании через 3 мес от хирургического лечения выявлены признаки рецидива заболевания.

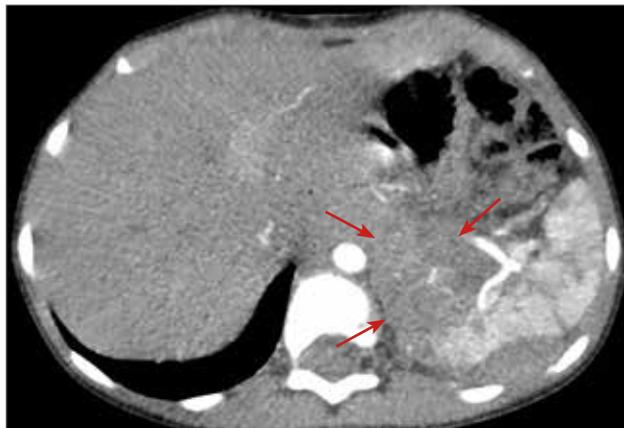
По данным МСКТ органов грудной клетки (ОГК), ОБП с КУ и позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) (сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ не выполнялась по техническим причинам) в ложе первичной опухоли выявлено образование размерами $8,9 \times 8,2 \times 10,0$ см (объем 379 см^3), метастатические очаги в легких и метастатическое поражение надключичных лимфоузлов (рисунки 6–8).

Рисунок 6

Компьютерная томограмма (КТ) ОБП: рецидив в ложе удаленной опухоли. Границы опухоли нечеткие, накопление контрастного препарата неравномерное

Figure 6

Computed tomography (CT) of the abdominal organs: a relapse in the removed tumor bed. The borders of the tumor are indistinct, the accumulation of the contrast agent is uneven



Выполнена костномозговая пункция из 4 точек, по результатам которой опухолевые клетки обнаружены не были.

Таким образом, на основании данных проведенного обследования установлен комбинированный рецидив заболевания.

Важно отметить, что при рецидиве отмечалось повышение уровня NSE до 480 нг/мл и норметанефрина в моче до 5002 мкг/сут. Артериальная гипертензия не отмечалась. Однако биопсия опухоли в момент констатации рецидива не проводилась, что не позволяет определить морфологические особенности опухоли в рецидиве заболевания.

Пациенту инициирована терапия согласно модифицированному протоколу Детской онкологической группы (Children's Oncology Group, COG) по лечению детей с НБ группы высокого риска, утвержденному в НИИ ДОиГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

После первого курса полихимиотерапии (ПХТ) по схеме топотекан/циклофосфамид была выявлена прогрессия заболевания в виде увеличения размеров рецидивной опухоли на 85% и размеров метастатических очагов в легких по данным УЗИ ОБП и КТ ОГК/ОБП.

Принимая во внимание распространенность опухолевого процесса, агрессивный характер образования, отсутствие стандартов лечения, консилиумом принято решение о проведении ПХТ по схеме ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид). Однако после первого курса противорецидивной ПХТ по схеме ICE отмечен продолженный рост как первичной опухоли, так и метастатических очагов.

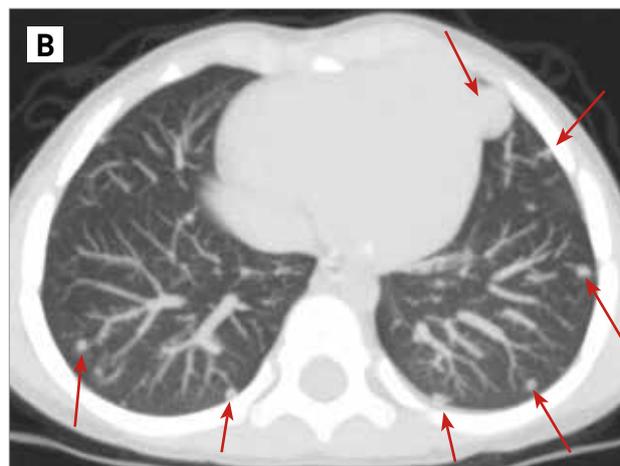
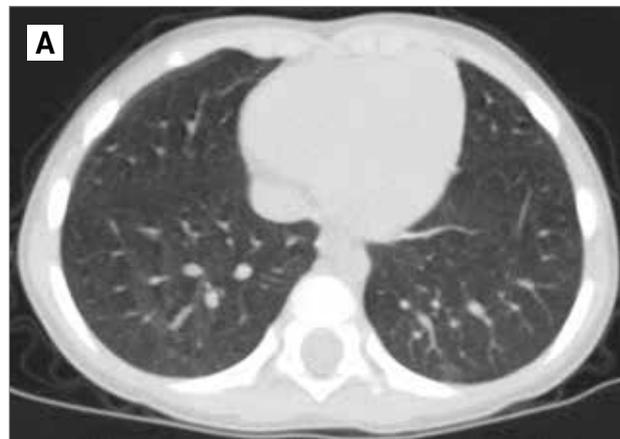
В качестве попытки контроля заболевания была начата ПХТ третьей линии препаратами антрацикли-

Рисунок 7

КТ ОГК: А (при поступлении) – в легких изменений не выявлено; Б (через 3 мес) – множественные очаги и фокусы уплотнения во всех отделах легких; В (через 3 мес) – MIP-режим, аксиальная проекция

Figure 7

A CT scan of the chest: A (at admission) – no changes were found in the lungs; B (after 3 months) – multiple foci and foci of compaction in all parts of the lungs; B (after 3 months) – MIP-mode, axial view



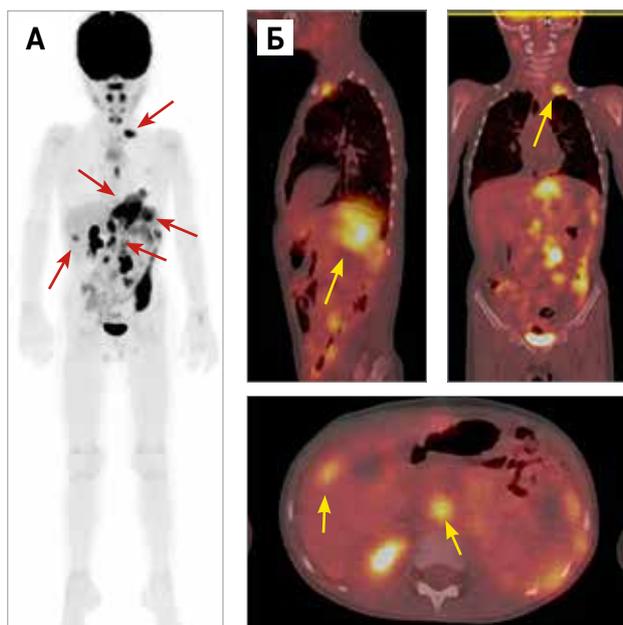
нового и алкилирующего рядов. Однако по данным контрольного обследования отмечалась дальнейшая отрицательная динамика.

В целях поиска таргетных мишеней гистологический материал был направлен на комплексное геномное профилирование на платформе FoundationOne CDx. По данным проведенного иссле-

Рисунок 8

ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (3D MIP): А – определяются очаги патологического накопления РФП в первичной опухоли, метастазах в надключичных и забрюшинных лимфоузлах слева и в печени (стрелки); Б – совмещенные ПЭТ/КТ в 3 проекциях

Figure 8
 ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (3D MIP): A – the foci of abnormal accumulation of the radiopharmaceutical in the primary tumor, metastases in the supraclavicular and retroperitoneal lymph nodes on the left and in the liver (arrows) are seen; Б – composite views of PET/CT in three views



дования обнаружены мутации в генах *NF1* (W599) и *TP53* (R158H) – subclonal G245D на ткани опухоли. По данным NGS венозной крови *NF1*, *TP53* не выявлены. Учитывая обнаружение соматической мутации в гене *NF1*, обсуждена возможность применения MEK-ингибитора траметиниба.

Учитывая отсутствие эффекта от проводимой противоопухолевой терапии, пациент был признан паллиативным, начата таргетная терапия траметинибом из расчета 0,025 мг/кг/сут ежедневно, однако ребенок погиб от прогрессирования заболевания через 4 нед от начала применения MEK-ингибитора. Длительность наблюдения составила 9 мес от момента постановки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Феохромоцитома – редкая опухоль, развивающаяся из катехоламин-продуцирующих клеток мозгового слоя надпочечников. Частота встречаемости феохромоцитомы в детском и подростковом возрасте составляет 10–20% [10, 11]. Экстраадrenalовая локализация феохромоцитомы известна как параганглиома. Феохромоцитома у детей зачастую имеет билатеральный характер и развивается в результате генетической предрасположенности [10–12].

Нейробластома – злокачественная солидная опухоль, характерная для детского возраста, развивается из эмбриональных клеток-предшественников симпатической нервной системы, составляет около 7–8% всех злокачественных новообразований в детской популяции и в 95% случаев развивается в возрасте до 5 лет [13, 14].

Композитные опухоли надпочечников являются орфанными и имеют в своей структуре 2 гистологических паттерна: первый обычно представлен феохромоцитомой, чаще является доминирующим, а второй – ганглионевромой (ГН), ГНБ, НБ или реже – ЗООПН и нейроэндокринной карциномой [12].

В классификации опухолей эндокринных органов Всемирной организации здравоохранения 2017 г. выделяют сложноорганизованную феохромоцитому (КФ), на долю которой приходится менее 3% всех опухолей надпочечников и 1–9% всех феохромоцитом у взрослых пациентов [1, 12].

КФ встречаются с одинаковой частотой у мужчин и женщин, наиболее часто в возрасте 40–60 лет [15]. В настоящее время в научной литературе описано 10 клинических случаев КФ у пациентов до 18 лет (таблица) [2–9, 16].

У взрослых пациентов в 70% случаев КФ сочетается с ГН [15]. В представленной таблице у 6/11 пациентов, как и в нашем клиническом случае, второй компонент опухоли представлен НБ.

В настоящее время известно, что развитие КФ ассоциировано с рядом состояний, таких как нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля–Линдау, множественные эндокринные неоплазии 1-го и 2-го типов, аналогично таковым для феохромоцитомы/параганглиомы. В исследовании J.M. Comstock и соавт. было проанализировано 4 случая КФ, включая 2 пациентов в возрасте 15 и 17 лет. Два из 4 пациентов имели наследственные синдромы – нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Гиппеля–Линдау. При анализе морфологической картины было показано, что нейробластический компонент опухоли был представлен дифференцирующейся НБ, ГНБ, ГН и в 1 случае – зрелыми ганглиозными клетками. Во всех 4 случаях амплификация гена *MYCN* отсутствовала [16].

Известно, что у взрослых пациентов КФ в большинстве случаев ассоциирована с нейрофиброматозом 1-го типа [15], в представленной таблице он был подтвержден в 2 случаях [4, 16]. У нашего пациента выявлена соматическая мутация в гене *NF1* при проведении теста FoundationOne CDx. В крови методом NGS герминальной мутации в гене *NF1* не выявлено.

У детей по сравнению со взрослой когортой пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой чаще

Таблица
Случаи КФ у детей, опубликованные в литературе

Table
Cases of CPh in children reported in the literature

Авторы Authors	Год Year	Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Пол Sex	Локализация Site	Гистология Histology	Длительность наблюдения на момент написания статьи, исход Duration of observation at the time of writing, outcome
Wahl et al. [3]	1943	4 года 4 years	Мужской Male	Средостение Mediastinum	КФ/НБ CPh/NB	8 мес, умер 8 months, died
Nakagawara et al. [4]	1985	14 лет 14 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	6 мес, умерла 6 months, died
Tatekawa et al. [5]	2006	5 лет 5 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	Неизвестно Unknown
Ch'ng et al. [2]	2007	9 лет 9 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ЗООПН CPh/MPNST	28 лет, умерла 28 years, died
Comstock et al. [15]	2009	15 лет 15 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	Неизвестно Unknown
Comstock et al. [15]	2009	15 лет 15 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	Неизвестно Unknown
Thiel et al. [6]	2010	9 лет 9 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГНБ CPh/GNB	18 мес, жива 18 months, alive
Kikuchi et al. [7]	2012	12 лет 12 years	Женский Female	Надпочечник Adrenal gland	КФ/ГН CPh/GN	14 лет, умерла 14 years, died
Monclair et al. [8]	2015	15 месяцев 15 months	Мужской Male	Забрюшинное пространство Retroperitoneal space	КФ/НБ CPh/NB	8 лет, жив 8 years, alive
Tran et al. [9]	2017	5 лет 5 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	2 года, умер 2 years, died
Собственное наблюдение Our own experience	2019	4 года 4 years	Мужской Male	Надпочечник Adrenal gland	КФ/НБ CPh/NB	9 мес, умер 9 months, died

Note. CPh – composite pheochromocytoma; NB – neuroblastoma; GNB – ganglioneuroblastoma; GN – ganglioma; MPNST – malignant peripheral nerve sheath tumor.

регистрируется артериальная гипертензия, которая составляет около 1% случаев [10]. Важно отметить, что в большинстве случаев у пациентов с КФ отмечается повышенное АД. Так, в представленной таблице у 8/11 пациентов зарегистрированы высокие цифры АД. Всем пациентам с АГ показана предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами для снижения риска периоперационных осложнений [17]. В нашем случае мы не отметили нормализации АД до целевых значений на фоне проводимой терапии, что явилось одним из важных факторов принятия решения о выполнении хирургического лечения на первом этапе.

Сцинтиграфия с ^{123}I -МЙБГ входит в стандарты обследования пациентов с феохромоцитомой/параганглиомой при подозрении на метастатическое поражение [18]. Важным и интересным фактом является то, что блокаторы кальциевых каналов и альфа-/бета-адреноблокаторы могут снижать накопление ^{123}I -МЙБГ в активной опухолевой ткани [18, 19]. У нашего пациента была выявлена МЙБГ-негативная опухоль. Не исключено, что образование могло быть изначально МЙБГ-негативным, но, учитывая длительную гипотензивную терапию альфа-/бета-адреноблокаторами в больших дозах, и тот факт, что исследование выполнено через 10 дней от начала терапии, нельзя исключить феномен снижения поглощения ^{123}I -МЙБГ опухолевыми клетками [8, 19].

Наиболее эффективный метод лечения КФ – хирургический, необходимым условием при этом

является полная резекция опухоли. Данные об эффективности химиотерапии как при феохромоцитоме/параганглиоме, так и при КФ у детей не показали хороших результатов, большинство режимов включают препараты, используемые для лечения НБ. В представленном нами клиническом случае при контрольном обследовании у пациента выявлен комбинированный рецидив, в связи с чем предпринята попытка системного воздействия в рамках модифицированного протокола лечения детей с НБ СОГ (топотекан 1,2 мг/м² в дни 1–5, циклофосфамид 400 мг/м² в дни 1–5). Однако на фоне 1-й, 2-й и 3-й линий ПХТ отмечалось прогрессирование заболевания.

Согласно D.R. Strother и соавт., пациенты с НБ 2В-стадии старше 18 месяцев с неблагоприятной гистологией по Международной гистологической классификации НБ (International Neuroblastoma Pathology Classification) или диплоидной опухолью имеют худший прогноз [20]. Принимая во внимание имеющиеся данные, требуются внедрение указанных критериев в клиническую практику и в стратификацию пациентов со 2В-стадией заболевания в промежуточную группу риска (вне зависимости от делеции 1р) и проведение у них системного химиотерапевтического лечения, предусмотренного программой.

Необходимо дальнейшее детальное изучение данного вида чрезвычайно редкой опухоли, что поможет определить биологические характеристики неблагоприятного прогноза у пациентов с КФ, а также позволит систематизировать подходы и объемы необ-

ходимой терапии. В нашем клиническом наблюдении на основании полученных результатов молекулярно-генетического исследования была предпринята попытка стабилизации опухолевого процесса за счет применения MEK-ингибитора, однако ввиду неуклонного прогрессирования заболевания пациент погиб через 4 нед от начала таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение представляет интерес ввиду редкости КФ в детской популяции, а также подчеркивает крайне агрессивное течение заболевания, резистентность данного типа злокачественного новообразования к стандартным схемам химиотерапии, что определяет необходимость разработки новых эффективных методов лечения для данной группы пациентов, а также проведение детального молекулярного анализа в целях поиска мишеней для таргетной терапии.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают благодарность профессору Н. Lode (Университетская клиника, Грайфсвальд, Германия) за консультативную помощь в выборе тактики ведения пациента, описанной в статье, а также АО «Рош-Москва» за оказание благотворительной помощи при выполнении теста FoundationOne CDx и организации транспортировки гистологического материала в Германию.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sagoyan G.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>
Suleymanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Sardalova S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3328-0988>
Rubanskaya M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
Temnyy A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
Ignatenko O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>
Odzharova A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3576-6156>
Konovarov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Kosilo O.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3463-3626>
Kazantsev A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
Varfolomeeva S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Литература

- King-Yin Lam A. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. *Endocr Pathol* 2017; 28 (3): 213–27. DOI: 10.1007/s12022-017-9484-5
- Ch'ng E.S., Hoshida Y., Iizuka N., Morii E., Ikeda J.-I., Yamamoto A., et al. Composite malignant pheochromocytoma with malignant peripheral nerve sheath tumour: a case with 28 years of tumour-bearing history. *Histopathology* 2007; 57: 420–2. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2007.02781.x
- Wahl H.R., Robinson D. Neuroblastoma of the mediastinum with pheochromoblastomatous elements. *Arch Pathol* 1943; 35: 571–8.
- Nakagawara A., Ikeda K., Tsuneyoshi M., Daimaru Y., Enjoji M. Malignant pheochromocytoma with ganglioneuroblastoma elements in a patient with von Recklinghausen's disease. *Cancer* 1985; 55: 2794–8.
- Tatekawa Y., Muraji T., Nishijima E., Yoshida M., Tsugawa C. Composite pheochromocytoma associated with adrenal neuroblastoma in an infant: a case report. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 443–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.11.024
- Thiel E.L., Trost B.A., Tower R.L. A composite pheochromocytoma/ganglioneuroblastoma of the adrenal gland. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54: 1032–4. DOI: 10.1002/pbc.22436
- Kikuchi Y., Wada R., Sakihara S., Suda T., Yagihashi S. Pheochromocytoma with histologic transformation to composite type, complicated by watery diarrhea, hypokalemia, and achlorhydria syndrome. *Endocr Pract* 2012; 18: e91–6. DOI: 10.4158/EP11370.CR
- Monclair T., Ruud E., Holmström H., Aagenæs I., Asplin M., Beiske K. Extra-adrenal composite pheochromocytoma/neuroblastoma in a 15-month-old child. *J Pediatr Surg Case Reports* 2015; 3: 348e350349. DOI: 10.1016/j.epsc.2015.06.014
- Tran L., Fitzpatrick C., Cohn S.L., Pytel P. Composite tumor with pheochromocytoma and immature neuroblastoma: report of two cases with cytogenetic analysis and discussion of current terminology. *Virchows Arch* 2017; 471 (4): 553–7. DOI: 10.1007/s00428-017-2225-9
- Bausch B., Wellner U., Bausch D., Schiavi F., Barontini M., Sanso G., et al. Long-term prognosis of patients with pediatric pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer* 2013; 21 (1): 17–25. DOI: 10.1530/ERC-13-0415
- Pamporaki C., Hamplova B., Peitzsch M., Prejbisz A., Beuschlein F., Timmers H.J.L.M., et al. Characteristics of Pediatric vs Adult Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102 (4): 1122–32. DOI: 10.1210/jc.2016-3829
- Comstock J.M., Willmore-Payne C., Holden J.A., Coffin C.M. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (1): 69–73. DOI: 10.1309/AJCPN76VTIGW-POAG
- Miller R.W., Young J.L. Jr, Novakovic B. Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75 (1 Suppl): 395–405. DOI: 10.1002/1097-0142(19950101)75:1+<395:aid-cn-cr2820751321>3.0.co;2-w
- Juárez-Ocaña S., Palma-Padilla V., González-Miranda G., Siordia-Reyes A.G., López-Aguilar E., Aguilar-Martínez M., et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996–2005). *BMC Cancer* 2009; 9: 266. DOI: 10.1186/1471-2407-9-266
- Khan A.N., Solomon S.S., Childress R.D. Composite pheochromocytoma–ganglioneuroma: a rare experiment of nature. *Endocr Pract* 2010; 16 (2): 291–9. DOI: 10.4158/EP09205.RA
- Comstock J.M., Willmore-Payne C., Holden J.A., Coffin C.M. Composite pheochromocytoma: a clinicopathologic and molecular comparison with ordinary pheochromocytoma and neuroblastoma. *Am J Clin Pathol* 2009; 132 (1): 69–73. DOI: 10.1309/AJCPN76VTIGW-POAG
- Disick Grant I.S., Palese M.A. Extra-adrenal pheochromocytoma: diagnosis and management. *Curr Urol Rep* 2007; 8 (1): 83–8. DOI: 10.1007/s11934-007-0025-5
- Taïeb D., Hicks R.J., Hindié E., Guillet B.A., Avram A., Ghedini P., et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46 (10): 2112–37. DOI: 10.1007/s00259-019-04398-1
- Olivier P., Colarinho P., Fettich J., Fischer S., Frökier J., Giammarile F., et al. Guidelines for radioiodinated MIBG scintigraphy in children. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30 (5): B45–50. DOI: 10.1007/s00259-003-1138-9
- Strother D.R., London W.B., Schmidt M.L., Brodeur G.M., Shimada H., Thorner P., et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 2012; 30 (15): 1842–8. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.9990

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-99-104

Циторедукция и гипертермическая химиоперфузия плевральной полости у ребенка с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью. Первый отечественный опыт

Д.Г. Ахаладзе¹, Д.Ю. Качанов¹, Д.Н. Погорелов², Н.Г. Ускова¹, Г.С. Рабаев¹, А.А. Кривоносов¹, Н.Н. Меркулов¹, С.Р. Талыпов¹, И.В. Твердов¹, Н.С. Грачев¹

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

²ГУЗ «Областная детская больница» Минздрава России, Липецк

Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль – редкое агрессивное злокачественное новообразование. Наиболее часто локализуется в брюшной полости, в исключительных случаях поражает органы грудной клетки. В статье представлено клиническое наблюдение пациента 10 лет с десмопластической мелкокруглоклеточной опухолью плевральной полости. В качестве локального контроля пациенту впервые в отечественной практике проведена гипертермическая внутривнутриплевральная химиоперфузия, которая описана в данной статье. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль, гипертермическая внутривнутриплевральная химиоперфузия, дети

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 99–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-99-104

Cytoreductive surgery and hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity in a child with desmoplastic small round cell tumor. The first Russian experience

D.G. Akhaladze¹, D.Yu. Kachanov¹, D.N. Pogorelov², G.S. Rabaev¹, A.A. Krivonosov¹, N.G. Uskova¹, N.N. Merkulov¹, S.R. Talypov¹, I.V. Tverdov¹, N.S. Grachev¹

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

²Regional Children's Hospital of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Lipetsk

Desmoplastic small round cell tumor is a rare and aggressive malignant tumor. The abdominal cavity is the most frequent site of this tumor, but rarely it affects the pleural cavity. This article presents a clinical case of a 10-year-old male with a desmoplastic small round cell tumor of the pleural cavity. Here we describe the first experience of hyperthermic intrapleural chemoperfusion in a pediatric patient in Russia. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: desmoplastic small round cell tumor, hyperthermic chemoperfusion of the pleural cavity, children

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 99–104. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-99-104

Циторедуктивные операции и гипертермическая внутривнутрибрюшная химиоперфузия (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) зарекомендовали себя как эффективный метод лечения злокачественных опухолей органов брюшной полости с диссеминацией по брюшине у взрослых пациентов [1, 2]. В последние годы такие операции находят все большее применение у детей. Однако наблюдения об использовании гипертермической внутригрудной химиоперфузии (hyperthermic intrathoracic chemotherapy, HITHC) у взрослых пациентов ограничены, а в детской популяции отражены единичные

наблюдения [3–5]. Редкость применения данного метода лечения заключается в низкой частоте встречаемости десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли (ДМККО) у детей и связанной с ней опухолью диссеминацией в плевральной полости, а также в ограниченном мировом опыте применения гипертермической химиоперфузии в детской популяции.

Данная статья представляет первое в отечественной практике описание применения циторедуктивной операции и гипертермической химиоперфузии плевральной полости у ребенка 10 лет с ДМККО.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 28.03.2022

Принята к печати 15.04.2022

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович,
д-р мед. наук, руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 28.03.2022

Accepted 15.04.2022

Correspondence:

Dmitry G. Akhaladze,
Dr. Med. Sci., Head of Thoracoabdominal Surgery Group, 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: d.g.akhaladze@gmail.com

Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У пациента болезнь манифестировала в возрасте 9 лет 5 месяцев с появления боли в животе, снижения аппетита и потери массы тела. Родители обратились за медицинской помощью в стационар по месту жительства, где по данным выполненного ультразвукового исследования (УЗИ) и компьютерной томографии (КТ) было выявлено диффузное неравномерное утолщение обоих листков париетальной плевры справа с формированием массивных узлов, максимальным размером до 65 мм (рисунки 1). Проведена биопсия образования, гистологически верифицирована ДМККО (референс гистологического материала осуществлялся в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Морфологический диагноз подтвержден результатами цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, при которой была выявлена характерная для ДМККО перестройка гена *EWSR1*. После дообследования выставлен диагноз: ДМККО правой плевральной полости, III стадия по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study), группа высокого риска. С учетом редкого вида опухоли проведена телемедицинская консультация со специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Рекомендована специфическая противоопухолевая терапия по схеме VAIA (винкристин, актиномицин D, ифосфамид, доксорубин) немецкой группы по изучению сарком мягких тканей у детей (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) [6]. Выбор схемы терапии был основан на данных проспективного анализа результатов лечения

пациентов с ДМККО, зарегистрированных в протоколах CWS, свидетельствующих о положительном влиянии указанного режима полихимиотерапии (ПХТ) на показатели бессобытийной выживаемости (БСВ) [6]. В региональном центре проведено суммарно 9 курсов неоадьювантной ПХТ I²VA (ифосфамид, винкристин, актиномицин D) и I²VAd (ифосфамид, винкристин, доксорубин). На фоне проводимого лечения по данным контрольных обследований отмечалось прогрессивное уменьшение размеров опухоли правой плевральной полости. После завершения неоадьювантной терапии ребенок был переведен в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для выполнения оперативного этапа лечения. При контрольном обследовании (КТ органов грудной клетки) в правом гемитораксе сохранялось диффузное неравномерное утолщение обоих листков плевры с формированием массивных узлов, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения их размеров (максимальный размер до 9 мм) по сравнению с инициальными данными. Также определялось кальцинированное по периферии образование, размерами до 41 мм (рисунки 2). В рамках междисциплинарного консилиума результаты обследования были обсуждены совместно с детскими онкологами, рентгенологами и лучевыми терапевтами. Учитывая отсутствие данных за экстраплевральное распространение опухоли, подтвержденное по результатам позитронно-эмиссионной томографии/КТ тела, в рамках локального контроля было решено провести хирургическое вмешательство в объеме торакотомии справа, ревизии правой плевральной полости, удаления всех видимых проявлений болезни (визуально определяемых опухолевых узлов и утолщенной плевры, R0–R1) с последующей гипертермической внутриспиральной химиоперфузией закрытого типа препаратом цисплатин в дозе 100 мг/м² при темпе-

Рисунок 1
Мультиспиральная КТ (МСКТ) грудной клетки до ПХТ

Figure 1
A chest multispiral computed tomography (MSCT) scan prior to chemotherapy (CT)



Рисунок 2
МСКТ грудной клетки после ПХТ

Figure 2
A chest MSCT scan after CT



ратуре раствора 40–41°C, время экспозиции 60 мин [6]. Основной задачей циторедуктивного вмешательства было удаление видимых проявлений болезни в объеме completeness of cytoreduction (CC) 0 или CC1 [7]. Ребенку проведено дообследование в рамках подготовки к гипертермической химиоперфузии в объеме эхокардиографии сердца, электрокардиографии, электроэнцефалографии, исследования вызванных слуховых потенциалов, УЗИ вен шеи, вен нижних конечностей, брюшной полости и почек, спирометрии, импульсной осциллометрии, лабораторных тестов. Грубых отклонений по данным исследований не выявлено.

Выполнено 2 торакотомных доступа в 5-м и 8-м межреберье справа, выявлено тотальное поражение парietальной плевры, в связи с этим проведены тотальная плеврэктомия парietальной плевры, резекция правого купола диафрагмы, резекция медиастинальной плевры с участком перикарда, атипичная резекция средней доли правого легкого, декорткация верхней и нижней долей легкого. Обнаруженный кальцинированный очаг на КТ состоял из гемостатической губки от ранее проведенной биопсии по месту жительства. Макроскопически видимые опухолевые очаги удалены полностью (CC0). В плевральной полости установлено 2 страховочных дренажа (приводящий и отводящий) для выполнения гипертермической химиоперфузии. После полного ушивания ран проведена процедура химиоперфузии раствором цисплатина (115 мг) на аппарате PERFORMER HT. Общий объем перфузии составил 3438 мл, объем перфузата для пациента – 1200 мл, температура раствора – 41°C, время циркуляции – 60 мин (рисунки 3, 4). На 2-е сутки после операции у ребенка отмечены появление и нарастание в динамике сердечно-сосудистой недостаточности, выявлено смещение средостения вправо, в связи с этим было принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства. При ревизии правого гемиторакса выявлено пролабирование правого предсердия и его ушка через перикардальное окно с формированием сердечной грыжи и частичным сдавлением устьев верхней полой вены и аорты. На перикардальное окно наложена перфорированная заплатка из синтетического материала Pergasol с созданием дополнительного объема перикарда. На 15-е послеоперационные сутки пациент переведен из отделения реанимации и интенсивной терапии в отделение онкологии и детской хирургии. На 17-е и 22-е послеоперационные сутки удалены плевральные дренажи, ребенок получал восстановительное лечение. На 37-е послеоперационные сутки пациент выписан в стабильном состоянии для получения метронормной химиотерапии (винорелбин/циклофосфамид, 12 курсов, общая длительность

12 мес) по месту жительства. Визуализация, проведенная после операции, подтвердила отсутствие остаточной опухоли. На момент написания статьи (11 мес от проведенного лечения) у ребенка сохраняется полный ответ.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ДМККО является редким злокачественным заболеванием, наблюдаемым в возрасте от 5 до 55 лет (в среднем 22 года). Частота встречаемости составляет 0,3 случая на 1 млн человек, во всем мире, по данным литературы, насчитывается не более 400 пациентов с данной патологией [8, 9]. Для этой злокачественной опухоли

Рисунок 3
Отсепарованная парietальная плевра с опухолью

Figure 3
Separated parietal pleura with the tumor



Рисунок 4
Монитор прибора для гипертермической химиоперфузии PERFORMER HT

Figure 4
A display of Performer HT device used for hyperthermic chemoperfusion



характерен крайне неблагоприятный прогноз – 60–70% пациентов умирают в течение 2–3 лет, несмотря на проводимое лечение, 5-летняя общая выживаемость составляет 15–30% [10]. Как правило, новообразование локализуется в брюшной полости (95%) и поражает париетальную и висцеральную брюшину, образуя массивные опухолевые массы на сальнике, диафрагме, брыжейках тонкой и толстой кишки, воротах селезенки [9, 11, 12]. Для распространенных стадий болезни характерно экстраперитонеальное метастазирование. Локализация первичной опухоли вне брюшной полости встречается редко (менее 5%), в небольшом числе случаев образование может поражать мошонку, органы грудной клетки [9, 13]. Данная опухоль встречается, как правило, у молодых взрослых, однако M. Jellouli и соавт. утверждают, что до 73% выявленных случаев приходится на возраст от 10 до 16 лет [14]. Описанный нами случай является чрезвычайно редким наблюдением развития ДМККО с поражением плевральной полости у пациента педиатрического возраста. ДМККО является химио- и радиочувствительным новообразованием, применение и изучение протоколов химиотерапии ограничено из-за редкой встречаемости данного вида опухоли [15]. С момента первого ее описания в 1989 г. Джеральдом и Розаи применялись различные методы мультимодальной терапии: высокодозная химиотерапия с последующей ауто-трансплантацией стволовых клеток, хирургическое удаление с последующим тотальным облучением брюшной полости, однако все используемые методы в комбинации не обеспечивали стойкой ремиссии [16]. Наряду с проведением интенсивной цикловой ПХТ, которая рассматривается в качестве стандартной терапии, критически важным для улучшения прогноза заболевания является обеспечение адекватного локального контроля. Важную роль в лечении пациентов сыграла комбинация циторедуктивной операции и гипертермической химиоперфузии. В исследовании, проведенном в университетской клинике Техаса (Department of Surgical Oncology at the University of Texas), в которое вошли 24 пациента с ДМККО за период с 1995 по 2008 г., 3-летняя общая выживаемость (ОВ) при сочетании ПХТ с хирургическим удалением составила 62%, БСВ – 14%, кроме того, отмечалась высокая частота интраперитонеальных рецидивов. В том же исследовании показаны положительные результаты применения ПХТ, хирургического удаления и HIPEC. Трехлетняя ОВ составила 71%, БСВ – 53% [12]. Роль лучевой терапии (ЛТ) в лечении ДМККО остается спорной, 3-летняя ОВ при сочетании ПХТ и ЛТ без хирургического лечения и без HIPEC составляет 26%, а 3-летняя ОВ с применением ПХТ, хирургического лечения и ЛТ – 13,3% [12, 17]. Впервые гипертермическая химиоперфузия была

разработана и протестирована в 1980 г. на собаках с опухолевым поражением брюшины [18]. Предпосылкой для появления данной методики явилась низкая концентрация лекарственных средств (ЛС) в опухоли при поражении брюшины и плевры на фоне системной ПХТ [19]. В мировой литературе описывают множество разных ЛС и опций, применяемых для проведения химиоперфузии, однако чаще используют препараты платины (цисплатин) (таблица) [20]. Молекула цисплатина имеет относительно большой размер, является водорастворимой и ионизированной, из-за этих свойств с трудом проникает через перитонеальный барьер, обеспечивая локальное действие. Концентрация данного ЛС в асцитической жидкости после проведения HIPEC в 100–1000 раз превышает концентрацию в плазме крови [21]. Однако при подборе дозы цисплатина лимитирующим фактором является нефротоксичность, в связи с чем доза не должна превышать 100 мг/м² [22]. Для нейтрализации системной абсорбции ряд авторов применяют препарат тиосульфат натрия [21]. В представленном клиническом наблюдении системная токсичность не отмечалась и данный препарат не применялся. Стоит отметить, что формул для расчета объема перфузата в педиатрической практике не существует в связи с вариабельностью объемов брюшной и грудной полостей у пациентов разных возрастных групп. Для расчета объема перфузата у ребенка в данном клиническом наблюдении использовали адаптированную формулу, заимствованную из взрослой практики [23].

Эффективность применения гипертермической химиоперфузии при ДМККО и других поражениях плевры и брюшины зависит от объема оперативного вмешательства. Хирургическая циторедукция должна составлять не менее СС0–СС1 [7]. Как продемонстрировано во множестве исследований, СС score является важнейшим прогностическим фактором в лечении перитонеальных канцероматозов [24, 25]. Для планирования объема оперативного вмешательства и проведения химиоперфузии по данным визуализации и интраоперационным данным в брюшной полости при канцероматозе используют критерии оценки Peritoneal Cancer Index (PCI) [26, 27]. Пороговое значение для проведения HIPEC составляет 20 баллов. Пятилетняя ОВ пациентов с колоректальным раком и PCI более 20 баллов составляет 0% [28]. Однако подобных критериев для применения в грудной полости на данный момент не существует. Возникшее в раннем послеоперационном периоде осложнение в виде пролабирования правого предсердия и его ушка через дефект перикарда с формированием сердечной грыжи является достаточно редким. Повторное оперативное вмешательство с закрытием перфоративного окна синтетическим материалом позволило его разрешить. В целях увеличения

Таблица

Опыт применения HIPEC/HITHOC в мире

Table

The use of HIPEC/HITHOC in the world

Параметр Parameter	HIPEC (взрослые и дети) HIPEC (adults and children)	HITHOC (взрослые) HITHOC (adults)
Источники информации Sources of information	Большое число публикаций A large number of publications	45 полнотекстовых статей, из них 27 пригодны для системного обзора и метаанализа (5759 процедур) [3] 45 full-text articles, 27 of which are suitable for systematic review and meta-analysis (5759 procedures) [3]
Страны Countries	Большое число стран A large number of countries	Япония, Китай, Италия, Нидерланды, США, Германия, Израиль, Турция, Австралия, Корея Japan, China, Italy, Netherlands, the USA, Germany, Israel, Turkey, Australia, Korea
Используемые ЛС Drugs used for HIPEC/HITHOC	Цисплатин (доксорубин, митомицин С) Cisplatin (doxorubicin, mitomycin C)	Цисплатин, доксорубин, митомицин С Cisplatin, doxorubicin, mitomycin C
Температура/объем перфузата Temperature/volume of the perfusate	40–42°C/существуют формулы расчета 40–42°C/calculation formulas	38–43°C (обычно 40–42°C)/~1500 мл 38–43°C (usually 40–42°C)/~1500 ml
Время процедуры (экспозиции) Duration of the procedure (exposition)	60–120 мин 60–120 min	60–90 мин 60–90 min
Категория применения Category of patients	Взрослые и дети Adults and children	Взрослые Adults
Осложнения Complications	Почечная, гематологическая, печеночная токсичность, хирургические осложнения – 26%, рецидивы в брюшной полости – 26% Renal, hematologic, hepatic toxicity, surgical complications – 26%, recurrence in the abdominal cavity – 26%	Почечная, гематологическая, печеночная токсичность, кардиомиопатия, тромбоз эмболия легочной артерии, кровотечение, пневмоторакс, инфекция послеоперационной раны Renal, hematologic, hepatic toxicity, cardiomyopathy, pulmonary embolism, hemorrhage, pneumothorax, postoperative wound infection

перикардиальной полости и профилактики сердечной компрессии в синтетическом материале были созданы дополнительные отверстия.

Таким образом, гипертермическая химиоперфузия зарекомендовала себя как эффективный метод лечения при диссеминированных опухолях брюшной и грудной полостей в комбинации с циторедуктивной операцией и ПХТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ДМККО плевральной полости является редким заболеванием в детской популяции и характеризуется неблагоприятным прогнозом. По данным литературы, гипертермическая химиоперфузия раствором цисплатина в комбинации с циторедуктивной операцией и ПХТ является эффективным методом лечения этого заболевания. Несмотря на малый опыт применения данной технологии у детей, нашему пациенту с ДМККО впервые в России успешно выполнена HITHOC плевральной полости.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность профессору J.L. Hornick (Brigham and Women's Hospital, Бостон, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

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>
Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>
Pogorelov D.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>
Rabaev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
Krivososov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-0675>
Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>
Tverdov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

1. Tsuyoshi H., Inoue D., Kurokawa T., Yoshida Y. Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res* 2020; 46: 1661–71. DOI: 10.1111/jog.14391
2. Klemperer S.J., Ryan D.P. HIPEC for colorectal peritoneal metastases. *Lancet Oncol* 2021; 22 (2): 162–4. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30693-8
3. Liu L., Zhang N., Min J., Su H., Wang H., Chen D., et al. Retrospective analysis on the safety of 5,759 times of bedside hyperthermic intra-peritoneal or intra-pleural chemotherapy (HIPEC). *Oncotarget* 2016; 7: 21570–8. DOI: 10.18632/oncotarget.7622
4. Yellin A., Simansky D.A., Paley M., Refaely Y. Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience. *Cancer* 2001; 92: 2197–203. DOI: 10.1002/1097-0142(20011015)92:8<2197::aid-cn-cr1563>3.0.co;2-f
5. Zhou H., Wu W., Tang X., Zhou J., Shen Y. Effect of hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) on the malignant pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2017; 96: e5532. DOI: 10.1097/MD.0000000000005532

6. Honoré C., Atallah V., Mir O., Orbach D., Ferron G., LePéchoix C., et al. Abdominal desmoplastic small round cell tumor without extraperitoneal metastases: Is there a benefit for HIPEC after macroscopically complete cytoreductive surgery? *PLoS One* 2017; 12: e0171639. DOI: 10.1371/journal.pone.0171639
7. Sugarbaker P.H. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 Suppl: S15–25. DOI: 10.1007/s002800051093
8. Jayakrishnan T., Moll R., Sandhu A., Sanguino A., Kaur G., Mao S. Desmoplastic Small Round-cell Tumor: Retrospective Review of Institutional Data and Literature Review. *Anticancer Res* 2021; 41: 3859–66. DOI: 10.21873/anticancer.15179
9. Raizada N., Daga M.K., Sinha N., Kumar R., Nayak H., Kamble N.L., et al. A rapidly developing lung mass diagnosed as desmoplastic small round cell tumor. *Lung India* 2011; 28: 287–90. DOI: 10.4103/0970-2113.85692
10. Hayes-Jordan A., LaQuaglia M.P., Modak S. Management of desmoplastic small round cell tumor. *Semin Pediatr Surg* 2016; 25: 299–304. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2016.09.005
11. Dufresne A., Cassier P., Couraud L., Marec-Bérard P., Meeus P., Alberti L., et al. Desmoplastic Small Round Cell Tumor: Current Management and Recent Findings. *Sarcoma* 2012; 2012: 714986. DOI: 10.1155/2012/714986
12. Hayes-Jordan A., Green H., Fitzgerald N., Xiao L., Anderson P. Novel treatment for desmoplastic small round cell tumor: hyperthermic intraperitoneal perfusion. *J Pediatr Surg* 2010; 45 (5): 1000–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2010.02.034
13. Jin D., Chen M., Wang B., Gou Y. Mediastinal desmoplastic small round cell tumor. *Medicine* 2020; 99: e22921. DOI: 10.1097/MD.00000000000022921
14. Jellouli M., Mekki M., Krichene I., Zakhama A., Belghith M., Jouini R., et al. Intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor in childhood: case report and review of the literature. *Bull Cancer* 2003; 90: 1063–6.
15. Петрикова Н.И., Ефременков А.М., Сниткин Н.А., Трунова Р.Б., Бурлуцкая Т.И. Десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль у ребенка. *Онкопедиатрия* 2016; 3: 42–7. DOI: 10.15690/onco.v3i1.1528
16. Kushner B.H., LaQuaglia M.P., Wollner N., Meyers P.A., Lindsley K.L., Ghavimi F., et al. Desmoplastic small round-cell tumor: prolonged progression-free survival with aggressive multimodality therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14 (5): 1526–31. DOI: 10.1200/jco.1996.14.5.1526
17. Fois A.G., Pirina P., Arcadu A., Becciu F., Manca S., Marras V., et al. Desmoplastic small round cell tumors of the pleura: a review of the clinical literature. *Multidiscip Respir Med* 2017; 12: 22. DOI: 10.1186/s40248-017-0103-6
18. Spratt J.S., Adcock R.A., Sherrill W., Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res* 1980; 40: 253–5.
19. Baronzio G., Schwartz L., Kiselevsky M., Guais A., Sanders E., Milanesi G., et al. Tumor interstitial fluid as modulator of cancer inflammation, thrombosis, immunity and angiogenesis. *Anticancer Res* 2012; 32: 405–14.
20. Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С., Грачев Н.С. Циторедуктивные операции и внутрибрюшная гипертермическая химиоперфузия у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2019; 18 (4): 118–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-4-118-126
21. Howell S.B., Pfeifle C.L., Wung W.E., Olshen R.A., Lucas W.E., Yon J.L., et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med* 1982; 97: 845–51. DOI: 10.7326/0003-4819-97-6-845
22. Himmelstein K.J., Patton T.F., Belt R.J., Taylor S., Repta A.J., Sternson L.A. Clinical kinetics on intact cisplatin and some related species. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29: 658–64. DOI: 10.1038/clpt.1981.91
23. Ried M., Eichhorn M., Winter H., Grützner U., Lindner M., Hatz R.A., et al. Expert Recommendation for the Implementation of Hyperthermic Intrathoracic Chemotherapy (HITOC) in Germany. *Zentralbl Chir* 2020; 145: 89–98. DOI: 10.1055/a-0934-7806
24. Glehen O., Mohamed F., Sugarbaker P.H. Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy. *Ann Surg* 2004; 240: 278–85. DOI: 10.1097/01.sla.0000133183.15705.71
25. Dayal S., Taflampas P., Riss S., Chandrakumaran K., Cecil T.D., Mohamed F., et al. 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: 1366–72. DOI: 10.1097/DCR.0b013e-3182a62b0d
26. [Internet] PROMISE – Welcome to PROMISE evaluation. URL: <https://www.e-promise.org>. (Date of access to the source 10.11.2022).
27. Ахаладзе Д.Г., Рабаев Г.С., Грачев Н.С. Технические особенности циторедуктивных операций и внутрибрюшной гипертермической химиоперфузии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2020; 19 (4): 224–33. doi:10.24287/1726-1708-2020-19-4-224-233
28. Da Silva R.G., Sugarbaker P.H. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 878–86. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.08.024

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-105-110

FOXO1-негативная альвеолярная рабдомиосаркома: описание случая редкой опухоли

В.Д. Белобокова, К.О. Кальченко, Т.М. Михалевская, Д.В. Кочубинский, М.В. Белевцев, Л.П. Киселев

ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны

Ряд актуальных публикаций подтверждают важность точной молекулярно-генетической диагностики опухолей мягких тканей. Метод секвенирования следующего поколения может быть эффективным как для поиска мишеней таргетной терапии, прогнозирования агрессивного поведения новообразования, так и для уточнения диагноза саркомы в нестандартных случаях. В настоящем исследовании представлен случай FOXO1-негативной альвеолярной рабдомиосаркомы у 3-летнего ребенка. Для верификации диагноза был применен метод высокопроизводительного секвенирования. Проведена молекулярно-генетическая диагностика образца опухолевой ткани с использованием панели генов TruSight Tumor 170 (Illumina, США). В результате исследования обнаружена редкая транслокация NZD1-FGFR4, ранее не описанная в литературе при альвеолярных рабдомиосаркомах. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. **Ключевые слова:** альвеолярная рабдомиосаркома, транслокация NZD1-FGFR4, секвенирование, FOXO1-негативная альвеолярная рабдомиосаркома

Белобокова В.Д. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 105–110. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-105-110

FOXO1-negative alveolar rhabdomyosarcoma: a case report of a rare tumor

V.D. Belobokova, K.O. Kalchenko, T.M. Mikhalevskaya, D.V. Kochubinsky, M.V. Belevtsev, L.P. Kiselev

Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovlyany, Minsk Region, Belarus

The results of modern research confirm the importance of an accurate assessment of the molecular pathogenesis of soft tissue tumors. The use of next-generation sequencing can be effective both for finding targets for targeted therapy and predicting aggressive behavior of tumors, and for clarifying the diagnosis in non-standard cases. Here, we report a case of FOXO1-negative alveolar rhabdomyosarcoma in a 3-year-old child. To verify the diagnosis of this patient, we used high-throughput sequencing. Using the TruSight Tumor 170 gene panel (Illumina, USA), we carried out molecular genetic testing of the patient's tumor sample and discovered a rare NZD1-FGFR4 translocation that had not been previously reported to occur in alveolar rhabdomyosarcoma. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: alveolar rhabdomyosarcoma, NZD1-FGFR4 translocation, sequencing, FOXO1-negative alveolar rhabdomyosarcoma

Belobokova V.D. et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 105–110. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-105-110

Рабдомиосаркома (РМС) – наиболее часто встречающаяся опухоль мягких тканей у детей, которая представляет собой быстрорастущее, агрессивное злокачественное новообразование, развивающееся из недифференцированных мезенхимальных клеток. Клинические проявления и течение болезни у пациентов с РМС вариативны и зависят от множества факторов, включающих локализацию опухоли, морфологический вариант, возраст и наличие метастатического распространения онкологического процесса. Необходимым стандартом для верификации диагноза альвеолярной РМС является обнаружение транслокации PAX3-FOXO1 или

PAX7-FOXO1. Выявление одного из указанных вариантов транскрипта является определяющим доказательством альвеолярного варианта РМС, который характеризуется неблагоприятным прогнозом и подразумевает необходимость использования более интенсивных программ терапии [1–3]. На сегодняшний день результаты ряда исследований свидетельствуют об отсутствии неблагоприятного прогноза при альвеолярном варианте РМС в случае отсутствия транслокации PAX3-FOXO1 или PAX7-FOXO1 (FOXO1-негативные варианты) [1–3]. Для таких пациентов (около 20% случаев) рекомендовано использование стандартных неинтенсифицированных подходов в

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 18.05.2022
Принята к печати 15.06.2022

Контактная информация:

Белобокова Виктория Дмитриевна, научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43
E-mail: belobokova.victoria@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 18.05.2022
Accepted 15.06.2022

Correspondence:

Victoria D. Belobokova, a researcher at the Laboratory of Molecular Genetic Research at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Belarus Address: 43 Frunzenskaya St., Borovlyany 223053, Minsk Region, Belarus
E-mail: belobokova.victoria@gmail.com

лечения, разработанных для эмбриональной РМС [2, 3]. Таким образом, молекулярно-генетические особенности РМС оказывают непосредственное влияние на выбор стратегии терапии. Обнаружение новых редких транслокаций может внести клиническое преимущество посредством прогнозирования клинических исходов, в первую очередь для пациентов с *FOXO1*-негативными вариантами альвеолярной РМС. В настоящей работе представлен случай обнаружения транслокации *NZD1-FGFR4* у ребенка с альвеолярной *FOXO1*-негативной РМС, не описанный ранее (по нашим данным) в научной литературе. От родителей ребенка было получено информированное согласие об использовании результатов инструментальных методов исследования в научных целях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентка Л., в возрасте 3 лет мама заметила невыраженный экзофтальм. Девочка была осмотрена офтальмологом и госпитализирована в областную больницу, где получила консультации невролога, офтальмолога и нейрохирурга. На момент осмотра у пациентки отсутствовали болевой синдром и признаки очаговой симптоматики. Была выполнена компьютерная томография (КТ) головного мозга, выявлено образование височной доли. Проведена биопсия образования на базе Республиканского научно-практического центра неврологии и нейрохирургии, после чего для дальнейшей диагностики и

лечения девочка была переведена в Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. На момент поступления в биохимическом анализе крови инициальный уровень лактатдегидрогеназы – 866 Ед/л. В пунктате костного мозга атипичные клетки не выявлены. В ликворе: белок 0,21 г/л, цитоз $2,67 \times 10^9$ /л, эритроциты – $2-5 \times 10^{12}$ /л, лимфоциты – 12×10^9 /л, нейтрофилы – 1×10^9 /л, моноциты – 4×10^9 /л, эозинофилы – 2×10^9 /л. При осмотре офтальмологом выявлены начальные проявления застоя диска зрительного нерва на стороне поражения.

По данным сцинтиграфии с Тс-99 выявлен участок патологического накопления радиофармпрепарата в проекции костей лицевого черепа, наружной стенки орбиты, подвисочной ямки слева до 230%.

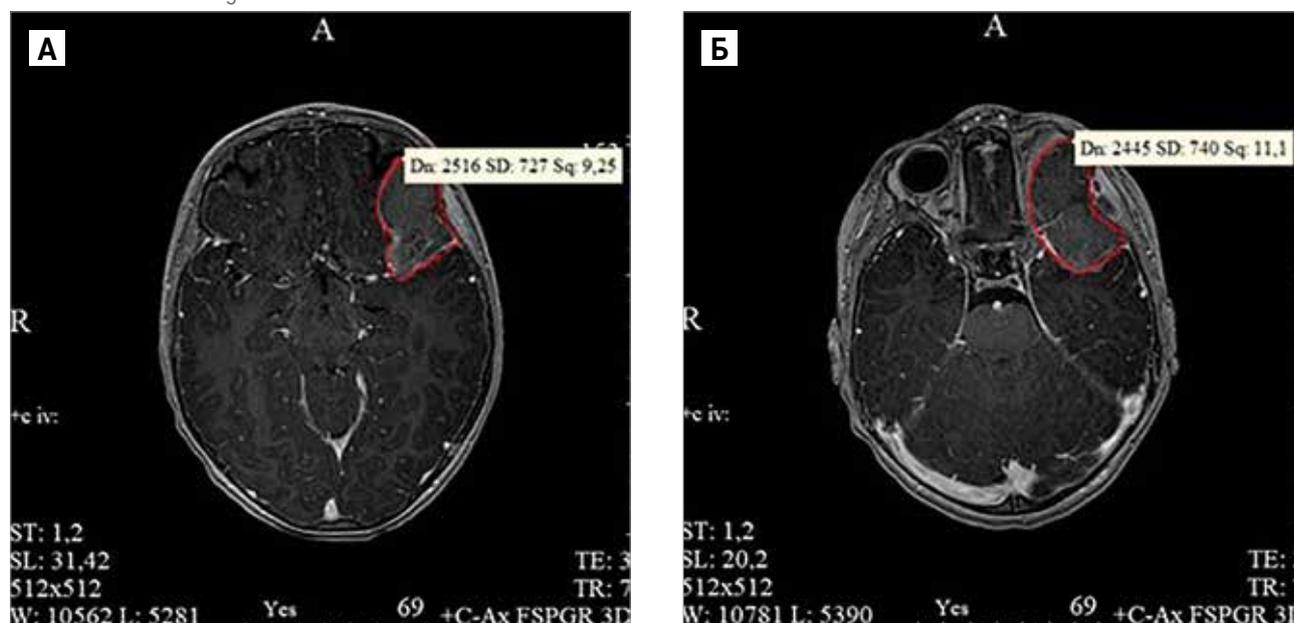
Пациентке проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга. По результатам МРТ-визуализации в области верхнелатеральной стенки левой глазницы определяется объемное образование с интраорбитальным ($31 \times 18 \times 23$ мм) и интракраниальным ($43 \times 21 \times 38$ мм) распространением, неоднородной структуры в верхних отделах за счет локального жирового вкрапления. Отмечается небольшой экстракраниальный компонент 10×5 мм, параоссальные мягкие ткани левой височной области нерезко утолщены, наблюдается изменение сигнала на Т2-импульсной последовательности, накапливают контрастное вещество. Опухоль оказывает масс-эффект на приле-

Рисунок 1

МРТ головного мозга: А – Т2-взвешенное изображение (TSE), аксиальная проекция; Б – режим FSPGR 3D с контрастным усилением, аксиальная проекция, опухоль мягких тканей глазницы с интракраниальным компонентом с четким краем, умеренно накапливающая контрастное вещество

Figure 1

A magnetic resonance image of the brain: A – an axial T2-weighted image (TSE); B – an axial contrast-enhanced FSPGR 3D image showing a tumor of the soft tissues of the orbit with intracranial extension, a sharp contour and moderate accumulation of the contrast agent



жащие височную и лобную доли головного мозга (рисунок 1).

При нативном КТ-исследовании в левой глазнице определяется объемное образование, широким основанием прилежащее к костным структурам на данном уровне с местнодеструктирующим ростом. Опухоль гиперденсивная (от +47 до +55 HU) по отношению к мозговой ткани, с четкими неровными наружными контурами. Костные структуры (левая скуловая, большое крыло клиновидной кости и глазничная часть лобной кости слева) неоднородные за счет деструкции и линейной периостальной реакции. Верхние яремные лимфатические узлы слева до 12 × 7 мм. При КТ-исследовании органов грудной полости данных за наличие интрапульмонального метастазирования не получено.

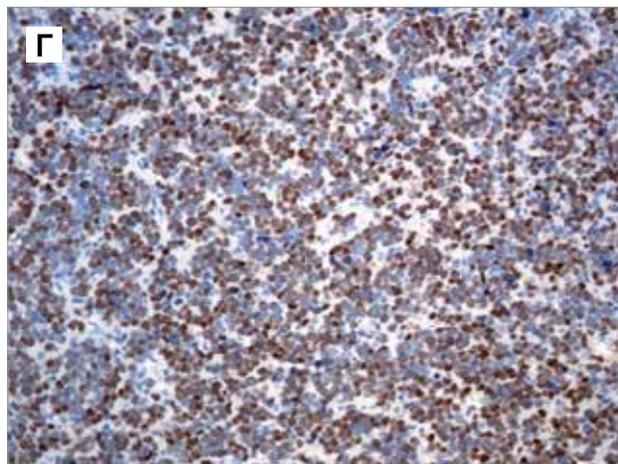
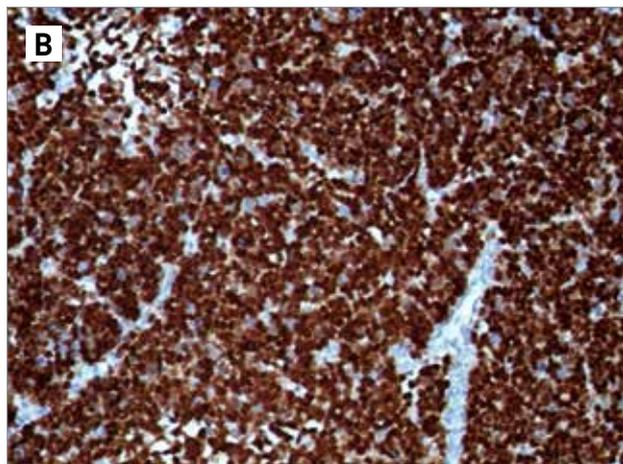
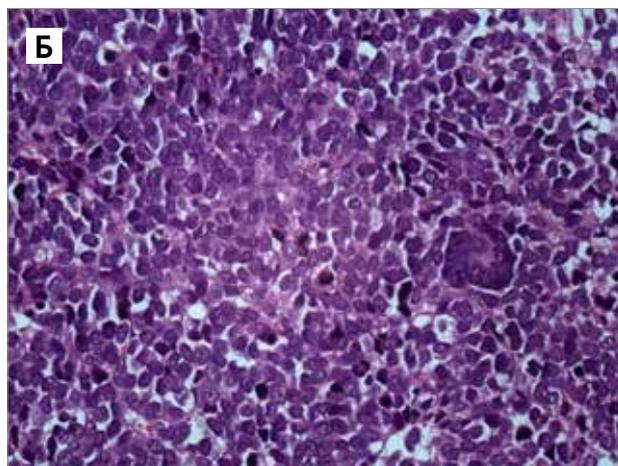
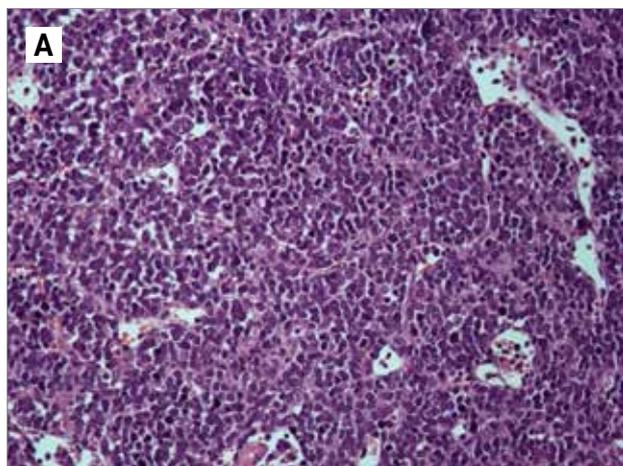
Выполнена открытая биопсия новообразования. По результатам гистологического исследования

Рисунок 2

Гистологическое исследование опухолевой ткани: А – солидные пласты низкодифференцированных клеток, разделенные сосудами синусоидного типа, окраска гематоксилином и эозином, × 100; Б – среди опухолевых клеток встречаются многоядерные симпласты, частые фигуры митозов, окраска гематоксилином и эозином, × 400; В – иммуногистохимическое окрашивание с антителом к миогенин – положительное ядерное окрашивание в 100% опухолевых клеток, × 200; Г – иммуногистохимическое окрашивание с антителом к Olig2 – положительное ядерное окрашивание в 85% опухолевых клеток, × 200

Figure 2

The histological examination of the tumor tissue: А – solid layers of poorly differentiated cells separated by sinusoids, hematoxylin & eosin staining × 100; Б – there are multinucleated symplasts among tumor cells, frequent mitotic figures, hematoxylin & eosin staining × 400; В – immunohistochemistry with antibodies to myogenin – positive nuclear staining in 100% of tumor cells × 200; Г – immunohistochemistry with antibodies to Olig2 – positive nuclear staining in 85% of tumor cells × 200



биопсийного материала выявлена злокачественная низкодифференцированная опухоль с очагово-солидным типом роста. Сосудистая сеть была представлена многочисленными сосудами синусоидного типа, признаки классической сосудистой пролиферации отсутствовали. Очаги некроза также отсутствовали. Опухолевые клетки преимущественно являлись мономорфными, округлыми, с крупным округлым ядром с диспергированным хроматином без ядрышек и с очень тонким ободком цитоплазмы. Встречались единичные гигантские клетки типа симпластов (рисунок 2). Установлена высокая пролиферативная активность – до 8–9 митозов на HPF. При проведении иммуногистохимического исследования с широким спектром антител в опухолевых клетках определялась экспрессия LIN28a, Desmin, Synaptophysin, WT1, Myogenin, CCNB3 и Olig2. При этом экспрессия Myogenin носила диффузный

характер. Экспрессия GFAP, CD99, Vcl2, S100, LCA, EMA, PanCK, Oct4 и HMB45 отсутствовала, ядерная экспрессия INI1 была сохранена. Примечательно, что опухолевые клетки экспрессировали антигены Olig2 и Synaptophysin, характерные для нейроэпителиальных опухолей головного мозга. При проведении полимеразной цепной реакции транскрипты *PAX3-FKHR*, *PAX7-FKHR*, *SYT-SSX* не выявлялись.

По данным первичного диагностического комплекса выставлен диагноз: альвеолярная РМС области верхнелатеральных стенок левой глазницы с интраорбитальным и интракраниальным распространением, местнодеструктурирующим ростом, масс-эффектом на прилежащие отделы головного мозга с поражением верхнеаремного лимфоузла слева pT3bN1M0 (согласно TNM-классификации 2017 г.), III стадия; T4bN1M0, без установления стадии согласно 8-му изданию TNM-классификации Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer). Группа очень высокого риска (на основании гистологического варианта согласно протоколу RMS-2005).

Пациентке выбрана тактика использования системной терапии согласно протоколу RMS-2005 с использованием доксорубина. После 4 блоков полихимиотерапии (IVADo: ифосфамид, винкристин, актиномицин, доксорубин) зафиксирована регрессия интраорбитального компонента до 24 × 3 × 15 мм (регрессия на 52%). Интракраниальный компонент достоверно не определялся.

Выполнена орбитотомия в целях тотального удаления опухоли в объеме R0–1 (край отсечения – костная стенка). Гистологическое исследование показало полный патоморфоз опухоли (IV степень по Huvos).

Продолжена полихимиотерапия согласно протоколу RMS-2005 (5 блоков IVA). Учитывая неблагоприятный морфологический вариант опухоли, принято решение о проведении 6 блоков IVA и дистанционной лучевой терапии на место первичной локализации опухоли и периферические лимфоузлы (суммарная очаговая доза 50 Гр). В качестве завершающего этапа терапии пациентка получила 6 блоков поддерживающей химиотерапии (VNL + CPM). В настоящий момент, спустя 9 мес, девочка находится в ремиссии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для получения NGS-данных было применено секвенирование таргетной панели онкогенов в образцах биопсийного материала РМС. Из полученных образцов ДНК и РНК были приготовлены библиотеки с применением наборов реагентов TruSight Tumor 170 (Illumina, США) согласно прото-

колу производителя. Пробоподготовка образцов для высокопроизводительного секвенирования генов, ассоциированных с опухолями мягких тканей (170 генов), включала фрагментирование ДНК, синтез комплементарной ДНК, фланкирование целевых регионов, лигирование технических последовательностей, гибридизацию зондов, амплификацию фрагментов библиотеки и нормализацию библиотеки. Далее образцы были эквимольно пулированы. Для достижения необходимого покрытия (более 500 прочтений на 1 нуклеотид) оптимальным количеством на 1 запуск прибора являлось 8 образцов. Денатурация и разведение библиотеки осуществлялись согласно протоколу Illumina: Denature and Dilute Libraries Guide for NextSeq System. Высокопроизводительное секвенирование проводили на приборе NextSeq 500 с использованием реагентов NextSeq Reagent Kit V3 (Illumina, США).

На основе анализа данных высокопроизводительного секвенирования были осуществлены поиск и аннотация однонуклеотидных вариантов, коротких инсерций/делеций и перестроек в геноме опухоли. Обработка полученных данных была выполнена с помощью автоматизированного софта BaseSpace (Illumina). Для оценки патогенности и консервативности выявляемых генетических вариантов использовались данные, которые извлекались из следующих баз данных: COSMIC, Clinvar, OMIM. Информация о частоте мутаций была получена на основе данных GnomAD.

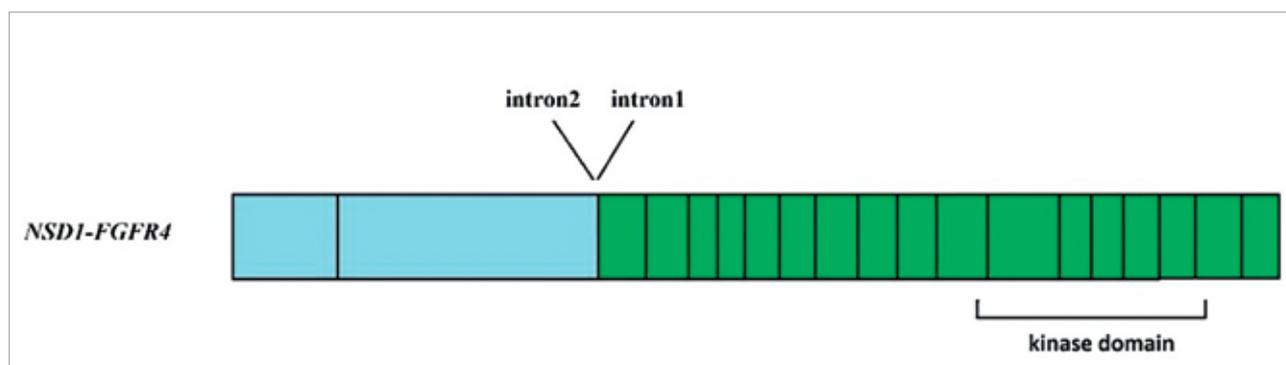
В результате проведенного анализа нами были обнаружены полиморфизмы в таких генах, как *TP53*, *KIT* и *ALK*, которые имеют высокую частоту встречаемости в популяции и не являются патогенными. Также было зафиксировано увеличение числа копий гена *KRAS*, минимально превышающее значение единицы. Диагностически значимые транслокации *PAX3-FOXO1* и *PAX7-FOXO1* отсутствовали, но была обнаружена ранее не описанная транслокация *NSD1-FGFR4*. Для контроля найденных вариантов в опухолевой ткани пациентки был проанализирован образец здоровой ткани (периферическая кровь). Транслокация *NSD1-FGFR4* в здоровой ткани пациентки не была обнаружена. Схематичная визуализация транскрипта *NSD1-FGFR4* представлена на рисунке 3.

Для оценки значимости обнаруженной нами транслокации были проанализированы актуальные данные литературы. Нам не удалось найти ни одной публикации, в которой бы указывалось наличие транскрипта *NSD1-FGFR4* в ткани альвеолярной РМС. Однако данный транскрипт был описан в ткани немелкоклеточного рака легкого [4].

Существует большое количество данных, касающихся участия в патогенезе РМС генов *NSD1* и *FGFR4*. Как известно, одной из характерных особенностей

Рисунок 3
Схематичная визуализация транскрипта *NSD1-FGFR4*

Figure 3
A schematic representation of the *NSD1-FGFR4* transcript



альвеолярной РМС является повышенный уровень экспрессии гена *FGFR4* – мембранного белка, рецептора из семейства факторов роста фибробластов [5]. Согласно данным последних статей, посвященных изучению молекулярного профиля РМС, увеличение экспрессии гена *FGFR4* связано непосредственно со стимулирующим влиянием транслокации *PAX3-FOXO1* или *PAX7-FOXO1* или с наличием амплификации гена *FGFR4* [6, 7]. Анализ данных полноэкзомного секвенирования также показал достаточно высокую частоту встречаемости точечных мутаций гена *FGFR4* [6]. Активирующие мутации в гене *FGFR4* встречаются примерно в 7,5% случаев альвеолярных РМС. Чаще всего значимые мутации находятся в позициях 535 и 550 киназного домена. Согласно данным исследования M. Seki и соавт., эти мутации ассоциированы с более агрессивным течением заболевания и более высокой частотой метастазирования [6]. Экспериментальные исследования также подтверждают значимость генетических нарушений для поддержания опухолевого клона РМС. В экспериментальном исследовании S.Q. Li и соавт. показано, что трансдукция *TEL-FGFR4* позволяет получить культуру клеток РМС. Необходимо отметить большое значение генетических альтераций гена *FGFR4* для лечения РМС, рецептор тирозинкиназы может быть использован в качестве мишени для таргетной терапии [6].

Ген *NSD1* кодирует белки гистоновых метилтрансфераз млекопитающих, участвующих в регуляции транскрипции. Транслокации *NSD1* описаны у пациентов с острым миелобластным лейкозом [8], гепатоцеллюлярным раком, раком молочной железы [9], а также они могут встречаться при синдромах Сотоса и Беквита-Видемана, для которых характерна предрасположенность к развитию РМС [10]. Также X. Chen и соавт. описали транслокацию с участием данного гена с другим партнером *NSD1-ZNF346* в ткани РМС [7].

Несмотря на то, что транслокация *NSD1-FGFR4* не была описана ранее в ткани РМС, приведенные нами данные литературы свидетельствуют о наличии онкогенного потенциала у генов-партнеров и позволяют предположить, что *NSD1-FGFR4* является патогенной драйверной молекулярной поломкой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай представляет интерес вследствие установления новых генетических нарушений у пациентов детского возраста с РМС и расширения наших представлений о разнообразии молекулярных находок, лежащих в основе развития альвеолярной РМС.

По данным первичного диагностического комплекса пациентке был выставлен диагноз: альвеолярная РМС области верхнелатеральных стенок левой глазницы с интраорбитальным и интракраниальным распространением, местнодеструктурирующим ростом, масс-эффектом на прилежащие отделы головного мозга с поражением верхнеяремного лимфоузла слева. При проведении иммуногистохимического исследования с широким спектром антител в опухолевых клетках определялась экспрессия LIN28a, Desmin, Synaptophysin, WT1, Myogenin, CCNB3 и Olig2. При этом экспрессия Myogenin носила диффузный характер. Экспрессия GFAP, CD99, Bcl2, S100, LCA, EMA, PanCK, Oct4 и HMB45 отсутствовала, а ядерная экспрессия INI1 была сохранена. Для получения NGS-данных применяли секвенирование таргетной панели онкогенов в образцах биопсийного материала РМС с применением набора реагентов TruSight Tumor 170 (Illumina, США). В результате проведенного анализа полученных данных нами была обнаружена ранее не описанная транслокация *NSD1-FGFR4*. Несмотря на то, что транслокация *NSD1-FGFR4* редкая и не была описана ранее в ткани РМС, приведенные нами данные литературы свиде-

тельствуют о наличии онкогенного потенциала у генов-партнеров и позволяют предположить, что *NSD1-FGFR4* является патогенной драйверной молекулярной поломкой.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Михалевская Т.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-8923>

Белевцев М.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7134-8923>

Киселев Д.П. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2071-8143>

Литература

1. Qualman S., Lynch J., Bridge J., Parham D., Teot L., Meyer W., Pappo A. Prevalence and clinical impact of anaplasia in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer* 2008; 113 (11): 3242–7.
2. Arnold M.A., Anderson J.R., Gastier-Foster J.M., Barr F.G., Skapek S.X., Hawkins D.S., et al. Histology, Fusion Status, and Outcome in Alveolar Rhabdomyosarcoma With Low-Risk Clinical Features: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (4): 634–9.
3. Parham D.M., Qualman S.J., Teot L., Barr F.G., Morotti R., Sorensen P.H.B., et al. Correlation between histology and PAX/FKHR fusion status in alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *Am J Surg Pathol* 2007; 31 (6): 895–901.
4. Qin A., Johnson A., Ross J., Miller V.A., Ali S.M., Schrock A.B., Gadgeel S.M. Detection of known and novel FGFR fusions in non-small cell lung cancer by comprehensive genomic profiling. *J Thorac Oncol* 2018; 14 (1): 54–62.
5. Seki M., Nishimura R., Yoshida K., Shimamura T., Shiraishi Y., Sato Y., et al. Integrated genetic and epigenetic analysis defines novel molecular subgroups in rhabdomyosarcoma. *Nat Commun* 2015; 6: 7557.
6. Li S.Q., Cheuk A.T., Shern J.F., Song Y.K., Hurd L., Liao H., et al. Targeting Wild-Type and Mutationally Activated FGFR4 in Rhabdomyosarcoma with the Inhibitor Ponatinib. *PLoS One* 2013; 8 (10): e76551.
7. Chen X., Stewart E., Shelat A., Qu C., Bahrami A., Hatley M., et al. Targeting Oxidative Stress in Embryonal Rhabdomyosarcoma. *Cancer Cell* 2013; 24 (6): 710–24.
8. Wang G.G., Cai L., Pasillas M.P., Kamps M.P. NUP98-NSD1 links H3K36 methylation to Hox-A gene activation and leukaemogenesis. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 804–12.
9. Zhao Q., Caballero O.L., Levy S., Stevenson B.J., Iseli C., de Souza S.J., et al. Transcriptome-guided characterization of genomic rearrangements in a breast cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 1886–91.
10. Baujat G., Rio M., Rossignol S., Sanlaville D., Lyonnet S., Le Merrer M., et al. Paradoxical NSD1 Mutations in Beckwith-Wiedemann Syndrome and 11p15 Anomalies in Sotos Syndrome. *Am J Hum Genet* 2004; 74 (4): 715–20.

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-111-117

Редкий опыт лечения кальцифицирующей гнездовой стромальной опухоли печени у детей

Д.Г. Ахаладзе¹, С.Н. Тупоногов², А.В. Чванова², Г.С. Рабаев³, В.Н. Котов¹, Н.С. Грачев¹¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва²ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург³Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Кальцифицирующая гнездовая стромально-эпителиальная опухоль печени является редкой нозологической группой среди новообразований гепатобилиарной зоны у детей и взрослых. В большинстве случаев радикальное удаление опухоли является основным методом лечения. В данной статье мы приводим обзор доступных литературных источников, посвященных кальцифицирующей гнездовой стромально-эпителиальной опухоли печени, и описание 2 клинических наблюдений пациентов детского возраста с этой редкой опухолью, встретившихся в 2 крупных детских онкологических клиниках. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: резекции печени, кальцифицирующая гнездовая стромально-эпителиальная опухоль, печень, гепатобилиарная хирургия, дети

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 111–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-111-117

A rare experience of treating calcifying nested stromal tumor of the liver in children

D.G. Akhaladze¹, S.N. Tuponogov², A.V. Chvanova², G.S. Rabaev³, V.N. Kotov¹, N.S. Grachev¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg³Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Calcifying nested stromal epithelial tumor of the liver is a rare entity among neoplasms of the hepatobiliary zone in children and adults. In most cases, a radical resection of the tumor is the main treatment. In this article, we review the existing literature on calcifying nested stromal epithelial tumor of the liver and report two clinical cases of this rare tumor in children treated at two major pediatric oncology clinics. The patients' parents gave their consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: liver resections, calcifying nested stromal epithelial tumor, liver, hepatobiliary surgery, children

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 111–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-111-117

Кальцифицирующая гнездовая стромально-эпителиальная опухоль печени – чрезвычайно редкое первичное новообразование печени с неопределенным злокачественным потенциалом. На данный момент в литературе описаны 38 пациентов с данной патологией. Возрастной диапазон встречаемости этого заболевания составляет от 2 до 34 лет, чаще болеют лица женского пола [1]. Основным методом лечения – хирургический. Как правило, пациентам выполняют резекцию печени, а в нерезектабельных случаях – трансплантацию органа [2]. Описано применение полихимиотерапии (ПХТ) по протоколам для лечения мягкотканых сарком и гепатобластомы. Однако значимого эффекта в лекарственном лечении

кальцифицирующей гнездовой стромально-эпителиальной опухоли печени нет, так как, по данным литературы, неоадьювантная ПХТ не влияет на размер новообразования и его патоморфоз [3].

Приводим описание 2 клинических наблюдений пациентов детского возраста с этой редкой опухолью. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1

Мальчик, 17 лет, поступил в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза болезни известно,

© 2022 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 28.06.2022
Принята к печати 15.07.2022

Контактная информация:

Ахаладзе Дмитрий Гурамович,
д-р мед. наук, руководитель отдела
торакоабдоминальной хирургии
ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: d.g.akhaladze@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»
Received 28.06.2022
Accepted 15.07.2022

Correspondence:

Dmitry G. Akhaladze,
Dr. Med. Sci., Head of Thoracoabdominal
Surgery Group at the 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: d.g.akhaladze@gmail.com

что за 2 мес до госпитализации (10.2020) при выполнении планового ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости было выявлено новообразование в печени. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости по месту жительства было обнаружено, что в 4, 5 и 8-м сегментах печени определяется объемное многоузловое образование с четкими бугристыми контурами, размерами 125 × 83 × 132 мм, гипоинтенсивное, активно и неоднородно накапливающее контрастный препарат.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в биохимическом анализе крови было отмечено повышение общего билирубина до 37,5 мкмоль/л (норма до 17 мкмоль/л) и прямого билирубина до 10,7 мкмоль/л (норма до 3,4 мкмоль/л). Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени определен генотип 7ТА/7ТА гена *UGT1A1*, что свидетельствовало в пользу синдрома Жильбера. Альфа-фетопrotein (АФП) в пределах нормы. В других лабораторных тестах патологических изменений выявлено не было.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) в 4, 5 и 8-м сегментах печени определяется многоузловое образование с бугристыми контурами, размерами 117 × 74 × 130 мм, объем 585 см³ (рисунок 1).

Образование имеет неоднородную структуру за счет гиподенсивных участков, активно, неравномерно накапливает контрастное вещество.

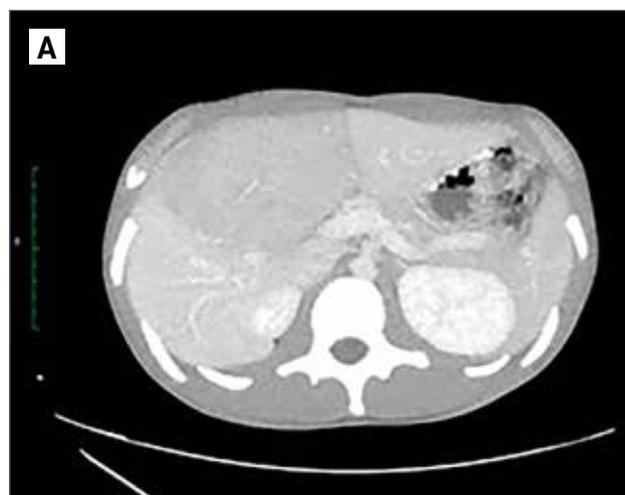
Для верификации диагноза было решено выполнить пункционную биопсию печени, по результатам которой поставлен диагноз: кальцифицирующая узловатая стромально-эпителиальная опухоль печени. По данным иммуногистохимического исследования клетки опухоли позитивны к антителам РСК АЕ1/АЕ3, β-catenin, WT1, CK18, CK7.

Рисунок 1

Вид опухоли на МСКТ: А – венозная фаза; Б – артериальная фаза

Figure 1

A multislice computed tomography (MSCT) image showing the tumor: A – venous phase; Б – arterial phase



После обследования пациенту было выполнено оперативное вмешательство. Интраоперационно установлено, что в 4, 5 и 8-м сегментах печени определяется многоузловое новообразование плотной консистенции. При интраоперационном УЗИ были определены анатомические границы резекции: слева – левая портальная фиссура, справа – правая портальная фиссура вдоль правой печеночной вены. Выполнены низведение портальной пластинки и диссекция элементов гепатодуоденальной связки – выделены и взяты на держалку и пересечены после предварительного пережатия печеночная артерия и ветвь воротной вены к переднему правому сектору печени с визуальным контролем сосудов к заднему правому сектору. Затем пересечены ветви от синуса Rехi к 4-му сегменту и получена зона демаркации вдоль указанных выше границ. Средняя печеночная вена выделена и лигирована в кавальных воротах, после чего разделена паренхима печени.

Таким образом, пациенту выполнены мезогепатэктомия, лимфаденэктомия гепатодуоденальной связки. Гистологическое заключение: кальцифицирующая узловатая стромально-эпителиальная опухоль печени, удаленные лимфоузлы с реактивным воспалением без признаков опухолевого роста.

Послеоперационный период протекал гладко, пациент выписан под амбулаторное наблюдение на 12-е послеоперационные сутки. На момент написания настоящей статьи период наблюдения составляет 15 мес, пациент находится в ремиссии, проходит регулярные обследования.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2

Девочка, в возрасте 2,5 лет поступила в отделение детской онкологии №2 Центра детской онкологии и гематологии Областной детской клини-

ческой больницы г. Екатеринбурга с направительным диагнозом: образование печени. Жалобы на момент поступления: увеличение размеров живота, пальпируемое образование в правом подреберье.

Анамнез заболевания: мать считает ребенка больным с ноября 2021 г., когда у девочки отмечались рвота съеденной пищей, боли в животе в околопупочной области, в правом и левом подреберье, метеоризм, разжиженный стул периодически. При выполнении УЗИ по месту жительства отмечены реактивные изменения печени и поджелудочной железы.

Ребенок обследован, исключена целиакия, диагностированы дисбиоз кишечника, лактазная недостаточность. Назначены ферментозаместительная терапия, пробиотики. Терапия с частичным положительным эффектом: диспептические явления купированы, болезненность в животе сохраняется. При осмотре гастроэнтерологом пальпаторно определено образование в правой подреберной области +3,5 см, бугристой поверхности.

На УЗИ выявлено образование правой доли печени. Госпитализирована по неотложным показаниям в хирургическое отделение детской больницы г. Нижнего Тагила, где проведена МСКТ брюшной полости и забрюшинного пространства без контрастного усиления, по данным которой визуализируется образование печени, сегмент 4b округлой формы, диаметром 47 мм, с четкими ровными контурами, плотностью +42 ед., с участком пониженной плотности в центральном отделе +19 ед. (фокальная нодулярная гиперплазия(?), нельзя исключить злокачественную опухоль).

При поступлении в Центр детской онкологии и гематологии Областной детской клинической больницы г. Екатеринбурга состояние пациентки стабильное. В проекции правой доли печени над поверхностью кожи на 0,5 см выступает образование, пальпаторно округлой формы, плотное, слегка бугристой поверхности, до 3–3,5 см книзу от печени. Спленомегалии нет.

В общем анализе крови отмечается тромбоцитоз до $570 \times 10^9/\text{л}$, остальные показатели в пределах нормы. В биохимическом анализе крови все показатели в пределах референсных значений. АФП и бета-хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в пределах нормы. По данным УЗИ органов брюшной полости в левой доле печени (S4) определяется васкуляризованное образование, размерами $48 \times 37 \times 50$ мм, с четкими ровными контурами. По результатам МСКТ органов брюшной полости (рисунок 2) в каудальном отделе левой доли печени, прилегая к серповидной связке и передней поверхности желчного пузыря, визуализируется гиподенсный в нативную фазу узел округлой формы с четкими контурами, размером $45 \times 42 \times 45$ мм.

Рисунок 2
Вид опухоли на МСКТ

Figure 2
An MSCT image showing the tumor



В позднюю артериальную фазу контрастирования отмечается интенсивное центрипетальное заполнение контрастом образования с крупным гиподенсным рубцом в центре. В отсроченную фазу – периферия образования изоденсна паренхиме. Визуализируется питающая ветвь к образованию от собственно печеночной артерии диаметром 2,2 мм. Диаметр общей печеночной артерии 2,4 мм. В структуре также прослеживаются ветви воротной вены диаметром до 2 мм. Ствол воротной вены не расширен – 7,1 мм, данных за тромбоз ствола и ветвей воротной вены не выявлено. Просвет печеночных вен и нижней полой вены не расширен, свободен.

Учитывая клинические проявления и течение заболевания, выставлены показания для проведения первичного оперативного лечения. После предварительного обследования пациенту выполнено хирургическое вмешательство в объеме резекции сегмента 4b левой доли печени, удаления опухоли, холецистэктомии. Проведена анатомическая резекция сегмента 4b в пределах здоровой ткани печени отступая до 2 см от опухоли. Резекция выполнялась водной коагуляцией с поэтапной перевязкой и клипированием в ходе разделения паренхимы печени трубчатых структур. Описание макропрепарата: округлая опухоль паренхимы печени серого цвета, размерами $60 \times 50 \times 60$ мм. В центре определяется рубец в виде кальцината (рисунок 3).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 2-е сутки после операции, отделяемого не было. Пациентка выписана на 9-е сутки после хирургического вмешательства.

Гистологическое заключение: кальцифицирующая гнездная стромально-эпителиальная опухоль. Учитывая инфильтративный характер роста, повышенную митотическую активность и фокус некроза, имеется повышенный риск рецидива.

Рисунок 3

Макропрепарат: округлая опухоль паренхимы печени, размерами 60 × 50 × 60 мм. В центре определяется рубец в виде кальцината

Figure 3

Gross specimen: a rounded tumor in the liver parenchyma measuring 60 × 50 × 60 mm, with a central scar (a calcification)



В настоящее время ребенок здоров, находится на диспансерном учете у детского онколога и хирурга.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кальцифицирующую гнездную стромально-эпителиальную опухоль печени по праву можно отнести к одному из наиболее редких новообразований печени, встречающемуся у детей и взрослых. Гистогенез этой опухоли до сих пор точно неизвестен. По одним данным, кальцифицирующая гнездная стромально-

эпителиальная опухоль печени имеет эпителиальное происхождение с дифференцировкой в сторону мезенхимального фенотипа. По другим данным, она имеет мезенхимальное происхождение с экспрессией WT1. Возможный механизм патогенеза включает в себя гиперэкспрессию факторов мезенхимально-эпителиального перехода клетками опухоли: Vimetin, β -catenin, SNAIL, SLUG, TWIST, что приводит к его нарушению [4]. Патоморфологически опухоль характеризуется скоплением веретенообразных и эпителиоидных клеток в виде гнезд, окруженных плотной миофибробластной стромой со случайной псаммоматозной кальцификацией и фокальной гетеротопической оссификацией [5]. Имеются данные, доказывающие связь данной опухоли с синдромом Беквита–Видемана [3]. Биохимические показатели (аспартатаминотрансфераза и аланинаминотрансфераза) и АФП, как правило, находятся в пределах нормы [6].

В литературе описано 38 случаев кальцифицирующей гнездной стромально-эпителиальной опухоли (таблица). Впервые данное заболевание описали Heywood и соавт. в 2002 г. Опухоль развилась у женщины 28 лет в правой доле печени, размером 14,5 см. Новообразование было выявлено при плановом обследовании. Проведена правосторонняя гемигепатэктомия. Рецидив болезни развился через 72 мес.

Самого младшего пациента описали Hill и соавт. в 2005 г. Новообразование обнаружили у мальчика 2 лет. Заболевание манифестировало с пальпируемого образования в брюшной полости. Опухоль

Таблица

Литературные данные о кальцифицирующей гнездной стромально-эпителиальной опухоли печени

Table

The existing literature data on the calcifying nested stromal epithelial tumor of the liver

Источник Source publication	Воз- раст, годы Age, years	Пол Gender	Манифестация Manifestation	Локали- зация Location	Размер, мм Size, mm	Лечение Treatment	Исход Outcome	Ассоциация с синдро- мами Association with a syndrome	Ссылка на источ- ник Reference
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Assmann et al., 2012	16	Муж- ской Male	Пальпируемое образование A palpable mass	Правая и левая Left and right lobes	Неиз- вестно Unknown	Трансплантация печени Liver transplant	Без признаков заболевания Disease free		[4]
	3	Жен- ский Female	Запоры Constipation	Левая Left lobe	65	Гемигепатэкто- мия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
Marin et al., 2010	33	Муж- ской Male	Боли в эпига- стрии, рвота Epigastric pain, vomiting	Левая Left lobe	200	Гемигепатэкто- мия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		[7]
Tehseen et al., 2017	13	Жен- ский Female	Боли в животе Abdominal pain	Правая и левая Left and right lobes	173	Трансплантация печени Liver transplant	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Ку- шинга Cushing's syndrome	[8]
Weeda et al., 2016	16	Муж- ской Male	Потеря массы тела Weight loss	Правая Right lobe	195	Гемигепатэкто- мия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Ку- шинга Cushing's syndrome	[9]
Heywood et al., 2002	28	Жен- ский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	145	Гемигепатэкто- мия Hemihepatectomy	Рецидив спустя 72 мес A relapse after 72 months		[2]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hill et al., 2005	2	Мужской Male	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	55	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[3]
	6	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	28	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	6	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	75	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	14	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Неизвестно Unknown	150	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
Heerema-McKenney et al., 2005	2	Мужской Male	При обследовании Discovered during examination	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Без признаков заболевания Disease free		[5]
	4	Мужской Male	При обследовании Discovered during examination	Неизвестно Unknown	40	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	3	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Левая Left lobe	65	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	11	Женский Female	Пальпируемое образование A palpable mass	Правая Right lobe	120	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Кушинга Cushing's syndrome	
	12	Женский Female	Пальпируемое образование A palpable mass	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Кушинга Cushing's syndrome	
	14	Женский Female	Кишечная непроходимость Intestinal obstruction	Левая Left lobe	300	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Рецидив спустя 12 мес A relapse after 12 months		
Brodsky et al., 2008	17	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	220	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Рецидив спустя 12 мес A relapse after 12 months	Синдром Кушинга Cushing's syndrome	[10]
Meir et al., 2009	2,5	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	55	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[11]
Grazi et al., 2010	25	Женский Female	Диарея, боли в животе Diarrhea, abdominal pain	Правая Right lobe	170	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[12]
Makhlouf et al., 2009	14	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	160	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[13]
	19	Мужской Male	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	100	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Рецидив спустя 168 мес A relapse after 168 months		
	15	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	120	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		
	18	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	200	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Летальный исход (послеоперационные осложнения) Death (postoperative complications)		
	32	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	110	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	16	Мужской Male	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	190	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Кушинга Cushing's syndrome	
	33	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	100	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
	2	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Левая Left lobe	55	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		
Rod et al., 2009	17	Женский Female	Отеки Edemas	Левая Left lobe	132	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[14]
Oviedo Ramirez et al., 2010	33	Мужской Male	Отеки Edemas	Левая Left lobe	160	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		[15]
Wang et al., 2011	34	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Левая Left lobe	130	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free		[16]

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Procopio et al., 2014	23	Женский Female	Боли в животе Abdominal pain	Левая Left lobe	160	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		[17]
Schaffer et al., 2016	14	Женский Female	Боли в животе Abdominal pain	Правая Right lobe	120	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Беквита–Видемана Beckwith–Wiedemann syndrome	[18]
Khoshnam et al., 2017	14	Женский Female	Боли в животе Abdominal pain	Левая Left lobe	120	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Без признаков заболевания Disease free	Синдром Беквита–Видемана Beckwith–Wiedemann syndrome	[19]
Hommann et al., 2011	16	Женский Female	Кишечная непроходимость Intestinal obstruction	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	Летальный исход через 37 мес от начала заболевания (метастаз в легком) Death at 37 months after the disease onset (a pulmonary metastasis)		[20]
Ghodke et al., 2012	9	Мужской Male	Лихорадка Fever	Правая Right lobe	50	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		[21]
Макованы et al., 2013	2	Женский Female	При обследовании Discovered during examination	Правая Right lobe	21	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown	Синдром Беквита–Видемана Beckwith–Wiedemann syndrome	[22]
Geramizadeh et al., 2012	8	Мужской Male	Потеря массы тела Weight loss	Правая Right lobe	100	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Летальный исход через 10 дней от оперативного вмешательства Death at 10 days after the surgery		[23]
Samarghandi et al., 2015	11	Женский Female	Потеря массы тела Weight loss	Правая Right lobe	200	Гемигепатэктомия Hemihepatectomy	Неизвестно Unknown		[24]

располагалась в правой доле печени, размером в наибольшем измерении 55 мм. Пациенту выполнили правостороннюю гемигепатэктомию. При дальнейшем наблюдении за пациентом рецидива не отмечено.

Самому старшему пациенту было 34 года (Wang и соавт., 2011). Опухоль располагалась в левой доле печени, размер в наибольшем измерении составил 13 см. Пациенту проведено оперативное вмешательство в объеме левосторонней гемигепатэктомии. При дальнейшем наблюдении за пациентом рецидива не отмечено.

Среди описанных случаев было 28 детей и 10 взрослых. Чаще болеют лица женского пола: 27 женщин и 11 мужчин. Почти у половины пациентов заболевание было выявлено случайно ($n = 16$), абдоминальный болевой синдром был описан у 6 пациентов, синдром пальпируемого образования – у 3. У остальных пациентов заболевание манифестировало с запоров или потери веса. В 7 случаях заболевание было ассоциировано с синдромом Иценко–Кушинга, в 3 случаях – с синдромом Беквита–Видемана. Большинству пациентов была выполнена право- или левосторонняя гемигепатэктомию. Трансплантация печени была выполнена 3 пациентам. У 2 больных отмечен рецидив через 12 мес и у 1 – через 168 мес после

оперативного вмешательства. Живы 35 человек. Летальный исход отмечен в 3 случаях – у 2 пациентов в связи с прогрессией болезни, у 1 – с послеоперационными осложнениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье мы привели описание 2 клинических случаев кальцифицирующей гнездовой стромально-эпителиальной опухоли печени. Данное новообразование встречается крайне редко и мало изучено. Доступные на сегодняшний день данные скудны, но тем не менее позволяют сделать следующие выводы:

- кальцифицирующая гнездовая стромально-эпителиальная опухоль печени – редкое новообразование, встречающееся преимущественно в подростковом возрасте и у молодых взрослых;
- чаще всего заболевание носит спорадический характер, может встречаться у пациентов с синдромами Иценко–Кушина и Беквита–Видемана;
- болезнь зачастую протекает бессимптомно, первичная опухоль достигает крупных размеров в момент выявления;
- характерно наличие 1 крупного очага в печени. Множественное поражение печени в литературе

не описано. Метастатическое поражение (легкие) описано лишь в 1 случае при рецидиве болезни;

- единственный эффективный метод лечения – радикальная резекция печени. При этом в ряде случаев требуется трансплантация;

- основными задачами на сегодняшний день являются поиск причин рецидива болезни (радикальность операции, особенности биологии опухоли у каждого конкретного пациента) и поиск эффективных методов профилактики и лечения рецидива.

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>

Kotov V.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8416-8238>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

1. Yan W., Jing Z., Huang W.-B., Qiu R., Ma H.-H., Zhou X.-J. Calcifying nested stroma-epithelial tumor of the liver: a case report and review of literature. *Int J Surg Pathol* 2011; 19 (2): 268–72.
2. Heywood G., Burgart L.J., Nagorney D.M. Ossifying malignant mixed epithelial and stromal tumor of the liver: a case report of a previously undescribed tumor. *Cancer* 2002; 94 (4): 1018–22.
3. Hill D.A., Swanson P.E., Anderson K., Covinsky M.H., Finn L.S., Ruchelli E.D., et al. Desmoplastic nested spindle cell tumor of liver: report of four cases of a proposed new entity. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (1): 1–9.
4. Assmann G., Kappler R., Zeindl-Eberhart E., Schmidl., Häberle B., Graeb C., et al. β -Catenin mutations in 2 nested stromal epithelial tumors of the liver—a neoplasia with defective mesenchymal-epithelial transition. *Hum Pathol* 2012; 43 (11): 1815–27.
5. Heerema-McKenney A., Leuschner I., Smith N., Sennesh J., Finegold M.J. Nested stromal epithelial tumor of the liver: six cases of a distinctive pediatric neoplasm with frequent calcifications and association with cushing syndrome. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (1): 10–20.
6. Misra S., Bihari C. Desmoplastic nested spindle cell tumours and nested stromal epithelial tumours of the liver. *APMIS* 2016; 124 (4): 245–51.
7. Marin C., Robles R., Fuster M., Parrilla P. Laparoscopic liver resection of a desmoplastic nested spindle cell tumor of the liver. *Am Surg* 2010; 76 (9): E184–5.
8. Tehseen S., Rapkin L., Schemanekwitz E., Magliocca J.F., Romero R. Successful liver transplantation for non-resectable desmoplastic nested spindle cell tumor complicated by Cushing's syndrome. *Pediatr Transplant* 2017; 21 (6).
9. Weeda V.B., de Reuver P.R., Bras H., Zsiros J., Lamers W.H., Aronson D.C. Cushing syndrome as presenting symptom of calcifying nested stromal-epithelial tumor of the liver in an adolescent boy: a case report. *J Med Case Rep* 2016; 10: 160.
10. Brodsky S.V., Sandoval C., Sharma N., Yusuf Y., Facciuto M.E., Humphrey M., et al. Recurrent nested stromal epithelial tumor of the liver with extrahepatic metastasis: case report and review of literature. *Pediatr Dev Pathol* 2008; 11 (6): 469–73.
11. Meir K., Maly A., Doviner V., Gross E., Weintraub M., Rabin L., Pappo O. Nested (ossifying) stromal epithelial tumor of the liver: case report. *Pediatr Dev Pathol* 2009; 12 (3): 233–6.
12. Grazi G.L., Vetrone G., d'Errico A., Caprara G., Ercolani G., Cescon M., et al. Nested stromal-epithelial tumor (NSET) of the liver: a case report of an extremely rare tumor. *Pathol Res Pract* 2010; 206 (4): 282–6.
13. Makhlof H.R., Abdul-Al H.M., Wang G., Goodman Z.D. Calcifying nested stromal-epithelial tumors of the liver: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 9 cases with a long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2009; 33 (7): 976–83.
14. Rod A., Voicu M., Chiche L., Bazille C., Mittre H., Louiset E., Reznik Y. Cushing's syndrome associated with a nested stromal epithelial tumor of the liver: hormonal, immunohistochemical, and molecular studies. *Eur J Endocrinol* 2009; 161 (5): 805–10.
15. Oviedo Ramirez M.I., Bas Bernal A., Ortiz Ruiz E., Bermejo J., De Alava E., Hernandez T. Desmoplastic nested spindle cell tumor of the liver in an adult. *Ann Diagn Pathol* 2010; 14 (1): 44–9.
16. Wang Y., Zhou J., Huang W.B., Rao Q., Ma H.H., Zhou X.J. Calcifying nested stroma-epithelial tumor of the liver: a case report and review of literature. *Int J Surg Pathol* 2011; 19 (2): 268–72.
17. Procopio F., Di Tommaso L., Armenia S., Quagliuolo V., Roncalli M., Torzilli G. Nested stromal-epithelial tumour of the liver: An unusual liver entity. *World J Hepatol* 2014; 6 (3): 155–9.
18. Schaffer L.R., Shehata B.M., Yin J., Schemanekwitz E., Alazraki A. Calcifying nested stromal-epithelial tumor (CNSET) of the liver: a newly recognized entity to be considered in the radiologist's differential diagnosis. *Clin Imaging* 2016; 40 (1): 137–9.
19. Khoshnam N., Robinson H., Clay M.R., Schaffer L.R., Gillespie S.E., Shehata B.M. Calcifying nested stromal-epithelial tumor (CNSET) of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Med Genet* 2017; 60 (2): 136–9.
20. Prasad V., Baum R.P., Petrovitch A., Hommann M., Kaemmerer D., Daffner W., et al. Nested stromal epithelial tumor of the liver—liver transplantation and follow-up. *J Gastrointest Cancer* 2011; 42 (4): 292–5.
21. Ghodke R.K., Sathe P.A., Kandalakar B.M. Calcifying nested stromal epithelial tumor of the liver: an unusual tumor of uncertain histogenesis. *J Postgrad Med* 2012; 58 (2): 160–2.
22. Malowany J.I., Merritt N.H., Chan N.G., Ngan B.Y. Nested stromal epithelial tumor of the liver in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pediatr Dev Pathol* 2013; 16 (4): 312–7.
23. Geramizadeh B., Foroutan H., Foroutan A., Bordbar M. Nested stromal epithelial tumor of liver presenting with Cushing syndrome: a rare case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2012; 55 (2): 253–5.
24. Samarghandi A., Barker D.W., Hingsbergen E.A., Finegold M.J., Hall N.C. CT, MRI, and 18F-FDG PET/CT in a patient with nested stromal epithelial tumor of the liver. *Clin Nucl Med* 2015; 40 (2): 131–3.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 22.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области с диэнцефальным синдромом: трудности диагностики и терапии

Л.И. Папуша¹, А.А. Меришавян¹, М.А. Зайцева¹, В.А. Дегтярев¹, Ю.А. Алымова¹, А.Е. Друй^{1,2}, А.И. Карачунский¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

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

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области (ХСО) отличаются агрессивным течением и плохим ответом на стандартные режимы химиотерапии. Диэнцефальная кахексия часто является первым и длительное время единственным симптомом инфантильных глиом ХСО, что затрудняет своевременную диагностику данного заболевания. Наличие диэнцефальной кахексии является основным неблагоприятным фактором, определяющим плохой прогноз у данных пациентов. Использование альтернативных методов лечения, в частности молекулярно-направленной терапии, является актуальным в силу ограниченной эффективности полихимиотерапии и невозможности радикального удаления опухоли. В статье описано два клинических случая инфантильных глиом ХСО с наличием химерного транскрипта *KIAA1549–BRAF*, манифестировавших диэнцефальной кахексией и не ответивших на стандартный режим химиотерапии. Назначение таргетной терапии МЕК-ингибитором (траметиниб) привело к значительному сокращению размеров опухоли и нормализации веса. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области, диэнцефальная кахексия, траметиниб

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 118–23. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 02.11.2022
Accepted 22.11.2022

Chiasmatic gliomas with diencephalic syndrome in infants: challenges in the diagnosis and treatment

L.I. Papusha¹, A.A. Merishavyan¹, M.A. Zaytseva¹, V.A. Degtyarev¹, Yu.A. Alymova¹, A.E. Druy^{1,2}, A.I. Karachunskiy¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

Correspondence:

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

Infant hypothalamic-chiasmatic gliomas demonstrate aggressive behavior and poor response to chemotherapy. Diencephalic syndrome is often the first and, for a long time, the only symptom of these tumors, which leads to diagnostic delay. Diencephalic syndrome has been reported as an adverse prognostic factor in pediatric low-grade gliomas. Alternative therapies such as novel molecular targeted therapies are particularly needed for these patients. Here we report two clinical cases of infants with *KIAA1549–BRAF* rearranged hypothalamic/chiasmatic gliomas who presented with diencephalic syndrome and progressed on standard chemotherapy. Treatment with the MEK inhibitor trametinib resulted in a significant reduction in tumor size and the normalization of the weight curve in both cases. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: infant hypothalamic-chiasmatic gliomas, diencephalic syndrome, trametinib

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 118–23.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-118-123

Инфантильные глиомы хиазмально-селлярной области (ХСО) являются наиболее неблагоприятной группой глиом низкой степени злокачественности (ГНСЗ) у детей. Локализация в срединных структурах головного мозга делает невозможным радикальное удаление этих опухолей. Наличие диэнцефальной кахексии (ДК) у детей раннего возраста с глиомами ХСО является фактором, осложняющим течение заболевания и определяющим его неблагоприятный прогноз. Стандартом лечения пациентов

с ГНСЗ длительное время остается химиотерапия в режиме карбоплатин + винкристин, эффективность которой при инфантильных ГНСЗ срединной локализации крайне низкая. Большинство отграниченных астроцитарных глиом у детей, включая ГНСЗ ХСО, характеризуются aberrантной активацией пролиферативного сигнального пути RAS–RAF–MEK. Выявление молекулярно-генетических aberrаций, приводящих к активации данного каскада, позволяет рассматривать молекулярно-направленную терапию

как метод выбора у пациентов раннего возраста, учитывая ограниченную эффективность химиотерапии, невозможность радикального удаления опухоли и тяжелый коморбидный фон, обусловленный ДК.

Цель исследования – продемонстрировать особенности клинического течения инфантильных глиом ХСО с ДК в дебюте заболевания, а также оценить эффективность таргетной терапии у пациентов с данным заболеванием.

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Клинический случай №1

Пациентка С., в возрасте 4 лет была госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза заболевания известно, что в возрасте 7 месяцев девочка перестала прибавлять в весе на фоне хорошего аппетита. Масса тела ребенка при рождении составляла 3800 г, рост 54 см, в 4 месяца масса тела – 7300 г, в 6 месяцев – 8100 г. В последующем к клинической картине присоединилась рвота, появилось истончение подкожно-жировой клетчатки. Пациентка была обследована на болезни обмена веществ (целиакия, муковисцидоз), которые не были выявлены. В возрасте 10 месяцев была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) центральной нервной системы, по результатам которой выявлены опухоль ХСО с метастазами в червь мозжечка и множественные метастазы

по оболочкам спинного мозга (*рисунок 1А*). Пациентка была направлена для хирургического лечения в НМИЦ им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург). Клиническая картина заболевания: признаки ДК – в возрасте 1 года масса тела – 8000 г (–0,87 SDS), рост – 72 см (–0,67 SDS), индекс массы тела (ИМТ) – 15,43 кг/м² (–0,68 SDS) на фоне нормального питания ребенка и выраженная гипонатриемия до 121 ммоль/л. Осмотр офтальмолога: острота зрения: OD = 1,0; OS = 1,0, поля зрения без особенностей (периметрия), глазное дно – без патологии. В возрасте 11 месяцев выполнена стереотаксическая биопсия опухоли ХСО, по результатам гистологического исследования верифицирована пилоцитарная астроцитома. Ребенку была инициирована специфическая химиотерапия по протоколу SIOP-LGG 2004 (карбоплатин и винкристин). Переносимость терапии была удовлетворительной, однако прибавки в весе не отмечалось (*рисунок 2*). Через 13 нед химиотерапии по данным контрольной МРТ выявлена разнонаправленная динамика первичного опухолевого очага и метастазов (уменьшение некоторых очагов, появление новых). Начата 2-я линия терапии по протоколу SIOP-LGG 2004 (цисплатин/винкристин и циклофосфан/винкристин), осложнившаяся глубокой аплазией кроветворения, энтеропатией с потерей массы тела на 400 г. По данным контрольной МРТ, проведенной после 5 циклов химиотерапии, была выявлена прогрессия заболевания (увеличение размеров метастатических очагов головного мозга). Начата 3-я линия терапии (винбластин и бевацизумаб), переносимость которой была удовлетворительной. После 42 нед терапии отмечалась стабилизация заболевания и, учитывая длительность специфической

Рисунок 1

МРТ головного мозга пациентки С. T2-взвешенные изображения: А – до начала таргетной терапии; Б – через 7 мес таргетной терапии траметинибом

Figure 1

Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain of the patient S. T2-weighted images: A – before the start of targeted therapy; Б – after 7 months of the targeted therapy with trametinib

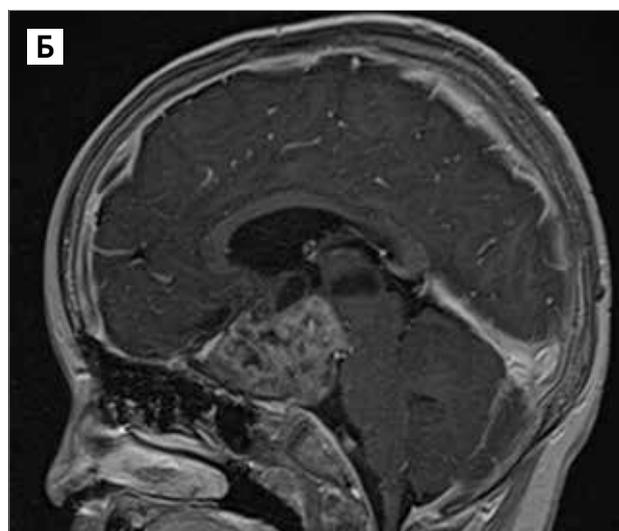
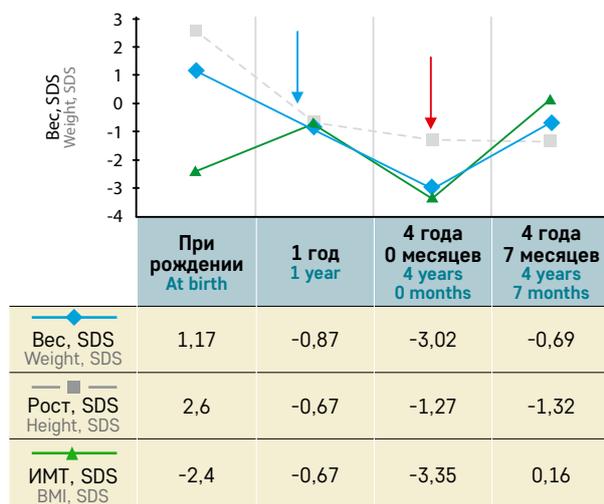


Рисунок 2

Динамика веса, роста и ИМТ (в SDS) пациентки С. Дополнительно обозначены момент постановки диагноза и старта терапии (синяя вертикальная стрелка), а также начало таргетной терапии (красная вертикальная стрелка)

Figure 2
Changes in weight, height and body mass index (BMI) (SDS) of the patient S. observed over time. In addition, the time of diagnosis and the start of treatment (a vertical blue arrow), and the start of the targeted therapy (a vertical red arrow) are indicated



терапии, было принято решение о ее завершении. Спустя 4 мес по данным контрольной МРТ выявлена отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования ХСО, в связи с чем была возобновлена терапия в составе винбластина и бевацизумаба. Положительной динамики в нутритивном статусе на фоне терапии не отмечалось. Спустя 9 мес продолжающейся терапии по данным МРТ зафиксирована прогрессия заболевания в виде увеличения размеров образования. Масса тела ребенка в возрасте 4 лет 0 мес составляла 10,9 кг (-3,02 SDS), рост - 98,5 см (-1,27 SDS), ИМТ - 11,29 кг/м² (-3,35 SDS), что соответствовало тяжелой белково-энергетической недостаточности. На данном этапе обращало на себя внимание изменившееся пищевое поведение девочки. От питания блюдами основного рациона практически полностью стала отказываться, но соглашалась на прием питательной изокалорической смеси в объеме до 750 мл/сут, что по энергетической ценности соответствовало только основному обмену (715 ккал/сут по формуле Schofield для девочек 3-10 лет). В целях обеспечения потребностей ребенка в необходимых нутриентах была установлена гастростома.

Проведенное молекулярно-генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени выявило наличие экспрессии химерного гена *KIAA1549::BRAF* (*KIAA1549* ENST00000440172.5, экзон 16 - *BRAF* ENST00000496384.7, экзон 9) в клетках опухоли.

Учитывая неэффективность стандартных линий химиотерапии и результаты молекулярно-генетического исследования, решением врачебной комиссии была инициирована таргетная терапия МЕК-ингибитором (траметиниб) из расчета 0,032 мг/кг/сут, ежедневно, через гастростому. Из нежелательных явлений на ранних сроках терапии отмечалось развитие гипонатриемии, мукозита, панкреатита, тяжелого энтероколита с развитием кишечного кровотечения и постгеморрагической анемии, что потребовало проведения трансфузий эритроцитарной массы и временного перерыва (14 дней) в приеме препарата. В связи с вышеописанными осложнениями энтерального питания (как самостоятельного, так и через гастростому) периодически было ограничено, потребовалось назначение дополнительного частичного (1/2 от энергии основного обмена) парентерального питания. По данным контрольной МРТ через 5 мес терапии отмечены уменьшение размеров образования ХСО на 31,5%, стабилизация по метастатическим очагам в спинном мозге, через 7 мес терапии - дальнейшее сокращение размеров опухоли до 75% (рисунок 1Б). На фоне таргетной терапии отмечалась выраженная положительная динамика в нутритивном статусе ребенка: масса тела в возрасте 4 лет 7 месяцев - 15,8 кг (-0,69 SDS), рост - 101 см (-1,32 SDS), ИМТ - 15,49 кг/м² (0,16 SDS) (рисунок 2). Зрительные функции не страдали весь период наблюдения. В настоящее время длительность продолжающейся таргетной терапии составляет 12 мес, сохраняется частичный ответ. Ребенок получает терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

Клинический случай №2

Пациентка Ц., в возрасте 4 лет 6 месяцев госпитализирована в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Из анамнеза известно, что с 8-месячного возраста у девочки отмечалась выраженная задержка прибавки веса. Масса тела ребенка при рождении составляла 3200 г, рост - 53 см, в возрасте 8 месяцев масса тела - 7400 г, в 1 год - 8200 г, в 4 года - 9000 г. Снижение аппетита не отмечено. Наблюдалась педиатром, гастроэнтерологом по месту жительства до 4 лет с диагнозом: гипотрофия, лечение не получала. В возрасте 4 лет 5 месяцев у девочки появились выраженное снижение зрения и слабость в ногах. В возрасте 4 лет 6 месяцев была выполнена МРТ центральной нервной системы, по результатам которой выявлена гигантская опухоль ХСО без признаков метастатического поражения (рисунок 3А). Направлена для хирургического лечения в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко (Москва). Клиническая картина заболевания: признаки ДК: в возрасте 4 лет 5 месяцев масса тела - 9000 г.

Рисунок 3

МРТ головного мозга пациентки Ц. T2-взвешенные изображения: А – до начала таргетной терапии; Б – через 7 мес таргетной терапии траметинибом

Figure 3

MRI of the brain of the patient Ts. T2-weighted images: А – before the start of targeted therapy; Б – after 7 months of the targeted therapy with trametinib



(–4,53 SDS), рост – 94 см (–2,57 SDS), ИМТ – 10,19 кг/м² (–4,5 SDS) на фоне самостоятельного питания ребенка блюдами основного рациона, выраженная гипонатриемия до 122 ммоль/л. Осмотр офтальмолога: двухсторонняя атрофия зрительных нервов, реакции на свет нет, глазное дно: OD – белый, артерии и вены сетчатки нормального калибра, OS – белый, артерии и вены сетчатки нормального калибра. Выполнено частичное удаление опухоли ХСО, морфологическое исследование ткани образования позволило верифицировать пилоцитарную астроцитому, молекулярно-генетический анализ – наличие экспрессии химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* (*KIAA1549 ENST00000440172.5*, экзон 16 – *BRAF ENST00000496384.7*, экзон 9), аналогичного описанному в первом клиническом случае. Начата двухкомпонентная полихимиотерапия (карбоплатин и винкристин) по протоколу SIOP-LGG/2004. Через 2 нед полихимиотерапии у девочки отмечено ухудшение неврологического статуса в виде появления головной боли и рвоты. Выполнена МРТ, продемонстрировавшая признаки продолженного роста опухоли. Учитывая бурную прогрессию заболевания на фоне стандартной химиотерапии, результаты молекулярно-генетического исследования ткани опухоли, решением врачебной комиссии была инициирована таргетная терапия MEK-ингибитором (траметиниб) из расчета 0,032 мг/кг/сут, ежедневно. Из нежелательных явлений терапии отмечались развитие энтероколита, кожная токсичность I степени. Пациентке проводилась комбинированная нутритивная поддержка: установлена гастростома, в которую вводились полимерные изокалорические и гиперкалорические смеси (адекватно усваивались

объемы, не превышающие 700 мл/сут), периодически требовалось подключение частичного парентерального питания (до 1/2 от энергии основного обмена), самостоятельное пероральное питание в различных объемах сохранялось на всех этапах. Отмечена положительная динамика в нутритивном статусе: масса тела ребенка в возрасте 5 лет – 14,5 кг (–1,59 SDS), рост – 99,5 см (–2,07 SDS), ИМТ – 14,65 кг/м² (–0,43 SDS) (рисунки 4). По данным контрольной МРТ через 4 мес терапии зафиксирован частичный ответ опухоли с уменьшением размеров образования на 51%, через 7 мес дальнейшее сокращение размеров опухоли до 80% (рисунки 3Б). Зрительные функции были без положительной динамики за весь период наблюдения, сохраняется амавроз. В настоящее время длительность терапии составляет 13 мес, сохраняется частичный ответ. Пациентка продолжает терапию в амбулаторных условиях по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

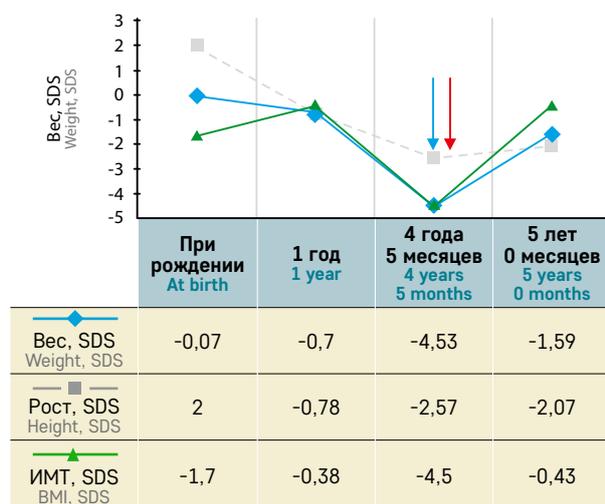
Результаты многочисленных исследований пациентов с ГНСЗ позволили идентифицировать ранний возраст (менее 1 года на момент постановки диагноза), наличие ДК в дебюте заболевания и отсутствие ответа на стандартную химиотерапию (карбоплатин-содержащие режимы) как факторы, определяющие высокий риск летальности [1, 2].

Диэнцефальный синдром (ДС) (или ДК – термин, который чаще используется в русскоязычной литературе) – это состояние, характеризующееся отсутствием прибавки в весе, подкожно-жировой клетчатки, истощением, несмотря на нормальное

Рисунок 4

Динамика веса, роста и ИМТ (в SDS) пациентки Ц. Дополнительно обозначены момент постановки диагноза и старта терапии (синяя вертикальная стрелка), а также начало таргетной терапии (красная вертикальная стрелка)

Figure 4
Changes in weight, height and BMI (SDS) of the patient Ts. observed over time. In addition, the time of diagnosis and the start of treatment (a vertical blue arrow), and the start of the targeted therapy (a vertical red arrow) are indicated



потребление калорий и удовлетворительные темпы линейного роста. Также одной из возможных причин более высокой летальности при ДК у детей младшего возраста могут быть электролитные нарушения, в частности наиболее частая из них – гипонатриемия [1].

Частота встречаемости ДС при ГНСЗ с вовлечением гипоталамических структур составляет 23% [1], чаще всего ДС встречается в течение первых 2 лет жизни. Медиана возраста детей с ДС с глиомами зрительного пути (ГЗП) составляет 16 месяцев [1].

В наших 2 случаях первые симптомы ДК появились в возрасте 7 и 8 месяцев. При этом ДК была первым и долгое время единственным симптомом заболевания, а отсутствие своевременной диагностики и позднее выполнение МРТ головного мозга у второй пациентки привело к необратимым нарушениям зрения (полной слепоте).

У обеих детей из эндокринных нарушений, помимо ДК, отмечалась выраженная гипонатриемия, требующая проведения коррекции. В нашей предыдущей работе, посвященной ГЗП с и без ДК было показано, что гипонатриемия достоверно чаще встречалась у детей с ДК [1]. Других эндокринных нарушений, характерных для локализации глиом в ХСО, таких как дефицит гормонов гипофиза (адренокортикотропного и соматотропного) и несхарный диабет [3], у описанных пациентов не наблюдалось.

У пациентов с инфантильными глиомами ХСО с наличием ДС стандартные режимы химиотерапии

демонстрируют низкую эффективность [4]. В нашей работе в первом клиническом случае отмечались многочисленные эпизоды прогрессирования заболевания, несмотря на использование различных линий химиотерапии, во втором случае на фоне химиотерапии первой линии (режим карбоплатин + винкристин) отмечался быстрый рост новообразования ХСО, позволивший сделать вывод о первичной химиорезистентности опухоли. Более агрессивное течение ГЗП у детей с ДК описано многими авторами. Rakotonjanahary и соавт. установили, что риск смерти у детей с ДК был выше в 2,8 раза, чем у детей без ДК на момент постановки диагноза [5]. Согласно данным анализа, посвященного ГЗП с ДК и без нее, в группе с ДК ($n = 60$) как 5-летняя, так и 16-летняя общая выживаемость оказались достоверно ниже ($82 \pm 5\%$ и $79 \pm 6\%$ соответственно; $p = 0,001$), чем в группе без ДК ($96 \pm 1\%$ и $93 \pm 2\%$ соответственно). Бессобытийная выживаемость была ниже у детей с ДК, чем у детей без ДК ($37 \pm 7\%$ и $62 \pm 3\%$ соответственно; $p = 0,003$) [1].

Открытие основы молекулярного патогенеза ГНСЗ – aberrантной активации сигнального каскада RAS–RAF–MEK – способствовало появлению принципиально нового метода лечения данных опухолей – таргетной терапии. Наиболее частой генетической aberrацией у пациентов раннего возраста с ГЗП является дупликация хромосомного региона 7q34, сопровождающаяся образованием химерного гена *KIAA1549::BRAF*. Частота встречаемости данной aberrации у пациентов с глиомами ХСО достигает 80%. В описанных клинических случаях был выявлен идентичный химерный ген *KIAA1549::BRAF*, экспрессия которого является основанием для назначения таргетной терапии MEK-ингибитором. В нашей стране доступным препаратом для терапии детей с ГНСЗ является траметиниб. Эффективность и безопасность данного препарата у пациентов с рефрактерными глиомами оценивается в настоящее время в рамках международного клинического исследования TRAM-01, результаты которого остаются неопубликованными. Использование траметиниба вне клинических исследований на небольших когортах пациентов с ГНСЗ с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF* продемонстрировало высокую эффективность и удовлетворительную переносимость [6, 7]. Эффективное применение MEK-ингибиторов у пациентов с инфантильными глиомами ограничивается описанием единичных клинических случаев [4, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение MEK-ингибитора (траметиниба) нашим пациентам привело к выраженному сокра-

щению размеров опухоли, улучшению клинического состояния, в том числе к значительной прибавке в весе в обоих случаях (что можно объяснить уменьшением сдавления опухолью гипоталамической области). Стоит отметить, что, несмотря в целом на удовлетворительную переносимость терапии, на ранних сроках у обеих пациенток отмечались серьезные нежелательные явления – развитие мукозита и энтероколита. При этом в первом случае течение энтероколита осложнилось кишечным кровотечением с развитием анемии. Собственный опыт применения препарата траметиниб у пациентов с ГНСЗ свидетельствует о возможном выраженном поражении слизистых оболочек (включая эпителий желудочно-кишечного тракта и уретерий), а также кожи, обусловленном блокированием сигнального пути RAS–RAF–MEK в быстропролиферирующих

эпителиоцитах. Следует помнить, что повреждение эпителиального покрова желудочно-кишечного тракта чревато последующим развитием вторичного инфицирования и кровотечения. Возможно, наличие ДК является фактором, способствующим развитию данного осложнения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

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

Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Литература

1. Валиахметова Э.Ф., Мазеркина Н.А., Папуша Л.И., Быданов О.И., Тарасова Е.М., Медведева О.А. и др. Глиомы зрительного пути у детей: диэнцефальная кахексия. Сибирский онкологический журнал 2021; 20 (1): 34–45.
2. Gnekow A.K., Walker D.A., Kandels D., Picton S., Perilongo G., Grill J., et al. A European randomized controlled trial of the addition of etoposide to standard vincristine and carboplatin induction as part of an 18-month treatment programme for childhood (≤ 16 years) low-grade glioma – a final report. *Eur J Cancer* 2017; 8: 206–25.
3. Martino L.D., Picariello S., Triarico S., Improda N., Spennato P., Capozza M.A., et al. Diencephalic Syndrome Due to Optic Pathway Gliomas in Pediatric Patients: An Italian Multicenter Study. *Diagnosics (Basel)* 2022; 12 (3): 664.
4. Miller C., Guillaume D., Dusenbery K., Clark H.B., Moertel C. Report of effective trametinib therapy in 2 children with progressive hypothalamic optic pathway pilocytic astrocytoma: documentation of volumetric response. *J Neurosurg Pediatr* 2017; 19 (3): 319–24.
5. Rakotonjanahary J., De Carli E., Delion M., Kalifa C., Grill J., Doz F., et al. Brain Tumor Committee of SFCE. Mortality in Children with Optic Pathway Glioma Treated with Up-Front BB-SFOP Chemotherapy. *PLoS One* 2015; 10: e0127676.
6. Kondyli M., Larouche V., Saint-Martin C., Ellezam B., Pouliot L., Sinnott D., et al. Trametinib for progressive pediatric low-grade gliomas. *J Neurooncol* 2018; 140 (2): 435–44.
7. Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2020; 149 (3): 499–510.
8. Wagner L.M., Myseros J.S., Lukins D.E., Willen C.M., Packer R.J. Targeted therapy for infants with diencephalic syndrome: A case report and review of management strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (5): e26917.

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 20.07.2022
Принята к печати 16.08.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

Отдаленные побочные эффекты со стороны костно-мышечной системы у пациентов с нейробластомой, завершивших специфическую терапию (клинические примеры и обзор литературы)

Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, Е.Ю. Ильина, А.В. Попа, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская

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

Контактная информация:

Уталиева Динара Тиморкановна, врач-детский онколог отделения клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

Нейробластома (НБ) является одной из частых экстракраниальных солидных опухолей у детей. Стратификация пациентов на группы риска привела к разработке лечебных протоколов с интенсификацией терапии у детей с НБ группы высокого риска и минимализацией лечения вплоть до полного отказа от химиотерапии у больных с потенциально благоприятным отдаленным прогнозом. Проведение мультимодальной терапии в группе пациентов промежуточного/высокого риска значительно улучшило показатели долгосрочной выживаемости. Однако противоопухолевое лечение может провоцировать развитие нежелательных эффектов со стороны органов и систем, включая костно-мышечную ткань и зубы. К основным факторам, приводящим к развитию патологии костно-мышечной системы, относят полихимиотерапию, включая высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, лучевую терапию и другие методы лечения. Кроме этого, анатомическая локализация первичной опухоли и метастазов создает потенциальную угрозу развития нежелательных эффектов со стороны костно-мышечной системы, в том числе и для пациентов группы наблюдения. В статье описаны клинические случаи костно-мышечной токсичности у пациентов с НБ, завершивших специфическое лечение, и представлен литературный обзор по данной тематике. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейробластома, дети, костно-мышечная система, отдаленные побочные эффекты

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 124–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 20.07.2022
Accepted 16.08.2022

Long-term musculoskeletal side effects in patients with neuroblastoma who have completed specific therapy (case reports and literature review)

D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, E.Yu. Ilyina, A.V. Popa, A.V. Nechesnyuk, T.V. Shamanskaya

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

Correspondence:

Dinara T. Utalieva, a pediatric oncologist of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor in children. The stratification of patients into risk groups has led to the development of therapeutic protocols with intensification of therapy in high-risk patients and minimal treatment, up to the complete abandonment of chemotherapy in patients with a potentially favorable long-term prognosis. The implementation of multimodal therapy in the intermediate/high-risk group patients significantly improved long-term survival rates. However, anticancer treatment inevitably leads to a wide range of undesirable effects and long-term consequences, including negative effects on the musculoskeletal tissue and teeth. The main factors leading to the pathology of the musculoskeletal system include chemotherapy, including high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplantation, radiation therapy and other methods of treatment. In addition, the localization of a primary tumor and metastases creates a potential threat of the development of undesirable effects on the musculoskeletal system, including for patients from the observation group. The article presents a description of clinical cases of musculoskeletal toxicity in patients with NB who completed specific treatment with a literature review on this topic. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neuroblastoma, children, musculoskeletal system, long-term side effects

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 124–33.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-124-133

Нейробластома (НБ) – это злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из клеток-предшественников симпатиче-

ской нервной системы, на долю которого приходится 7–8% всех ЗНО у детей в возрасте 0–14 лет [1–3].

Благодаря риск-адаптированному подходу к терапии НБ отмечено улучшение 5-летней общей выживаемости для пациентов группы наблюдения более 90% и для больных группы высокого риска более 50% [4, 5]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно для пациентов с НБ группы высокого риска, обусловлено интенсификацией терапии и, следовательно, значительным риском развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ), включая раннюю смерть, вторичные ЗНО, патологию сердечно-сосудистой, эндокринной, костно-мышечной и мочевыделительной систем, нарушение роста и физического развития, когнитивных функций, приводящих к снижению качества жизни.

В последнее время появляется все больше публикаций, касающихся оценки частоты встречаемости ОПЭ у выживших пациентов, перенесших ЗНО в детском возрасте. Примерно у 80,5% больных, получавших в детстве лечение по поводу ЗНО всех видов, включая НБ, к 45 годам развивается одно или несколько хронических заболеваний, приводящих к инвалидизации и ухудшению качества жизни [6].

Следует отметить, что результаты многих исследований демонстрируют различные данные о частоте встречаемости ОПЭ у пациентов с НБ [7–11]. Однако наиболее частыми патологиями у данной группы больных являются снижение слуха, эндокринные осложнения и ортопедические нарушения [9, 12–14].

C. Laverdiere и соавт. при изучении истории болезни 63 пациентов с НБ группы высокого риска, получавших лечение в период с 1970 по 2001 г., выявили развитие ОПЭ в 95% случаев, включающих потерю слуха (62%), первичный гипотиреоз (24%), нарушение функции половых желез у девочек (41%), аномалии опорно-двигательного аппарата (19%) и легочные нарушения (19%) [8].

В то время как в работе S. Haghiri и соавт. в группе из 103 пациентов с НБ, получивших высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), в 60% случаев наблюдались стоматологические проблемы, в 20% – ототоксичность и задержка роста, в 14% – фокальная нодулярная гиперплазия печени, в 11% – нарушение функции щитовидной железы, в 8% – кардиотоксичность и в 7% – нефротоксичность [15].

Необходимо отметить, что патология костно-мышечной системы занимает особое место среди всех ОПЭ. К факторам риска, предрасполагающим к развитию данной патологии, относят проведение химио- и лучевой терапии, хирургическое вмешательство, паравертебральное расположение опухоли, метастатическое поражение костей скелета, эндокринную патологию (гипофункция щитовидной железы, гипогонадизм) и другие состояния. Кроме

того, необходимо подчеркнуть, что тема изучения ортопедических нарушений будет всегда актуальной, поскольку НБ встречается преимущественно у детей раннего возраста, когда идет активное формирование костно-мышечного каркаса.

В недавнем исследовании [9] было показано, что кумулятивный показатель распространенности патологии костно-мышечной системы к 20 годам наблюдения у выживших пациентов после НБ составил 7,8%, что в 20,1 раза выше (95% доверительный интервал (ДИ) 12,1–35,3), чем у их братьев и сестер.

В данной работе описаны клинические случаи костно-мышечной токсичности у пациентов с НБ, получавших и завершивших специфическое лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, и представлен литературный обзор по данной тематике. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Описание клинических случаев и обзор литературы

Одной из ведущих причин патологических изменений со стороны костно-мышечной системы у пациентов с НБ является комбинированная терапия. Патологии со стороны костно-мышечной системы у выживших пациентов с НБ подразумевают под собой группу болезней, которая включает различные нарушения со стороны костей скелета (включая зубы), суставов, связок и мышц.

К наиболее частым проявлениям патологии костно-мышечной системы относят нарушение роста, атрофию/гипотрофию мышечной ткани, снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ), остеонекроз, деформацию позвоночника и нижних конечностей, вторичные злокачественные и доброкачественные опухоли костей скелета, стоматологические проблемы, включающие такие состояния, как кариес, адентия/гиподентия, гипоплазия, пародонтоз зубов.

Сроки развития костно-мышечной патологии у детей после терапии ЗНО могут быть различными – манифестировать до начала лечения (под влиянием самого заболевания, например, деформация позвоночника при интраканальном распространении НБ), на фоне проводимой терапии (снижение МПКТ), в ранние сроки и через много лет после ее завершения (нарушение формирования зубов, деформация нижних конечностей и т. д.). В зависимости от степени распространенности патологии костно-мышечной системы можно подразделить на две категории: системное (например, МПКТ) и локальное (например, остеонекроз) поражение костей скелета [16].

Особое внимание уделяется ортопедической патологии, так как нефизиологичное развитие

опорно-двигательной системы может приводить к тяжелому инвалидизирующему состоянию у детей, имеющему в том числе и социальные последствия, такие как ограничение активности (посещение дошкольных и школьных учреждений), невозможность заниматься в спортивных секциях и адаптация ребенка к окружающему миру.

Описание ОПЭ со стороны костно-мышечной системы в литературе в основном представлено пациентами с опухолями центральной нервной системы (ЦНС), костей скелета и злокачественными гематологическими заболеваниями, при которых высокая частота развития ортопедических последствий связана с применением высоких доз глюкокортикоидов в рамках специфической и лучевой терапии, локализацией первичной опухоли и т. д. [16, 17].

Так, Т. Oskarsson и соавт. в своей работе продемонстрировали результаты мультицентрового исследования, которое показало, что среди 26 334 выживших пациентов с диагностированным ЗНО в возрасте до 20 лет 1987 были госпитализированы как минимум один раз по поводу осложнений со стороны костно-мышечной патологии, включая остеонекроз, остеопороз, патологические переломы, остеохондропатию, остеоартроз. Госпитализация в лечебные учреждения чаще отмечалась у выживших пациентов, перенесших терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза с относительным риском (ОР) 1,6 (1,4–1,7), лимфомы с ОР 1,2 (1,0–1,3), опухолей ЦНС с ОР 1,5 (1,4–1,7), опухолей симпатической нервной системы с ОР 1,7 (1,4–1,7), опухолей костей скелета с ОР 2,6 (2,2–3,1) [17].

L. Novi и соавт. в своей работе оценили мышечную силу при помощи динамометрии в двух группах, где первая группа была представлена 43 выжившими пациентами после перенесенного острого лейкоза, а вторая (контрольная группа) – здоровыми людьми. В первой группе снижение мышечной силы встречалось чаще, средний рост выживших после ЗНО был ниже на 6,5 см ($p < 0,001$), а их средний вес – меньше на 4,8 кг ($p = 0,011$), чем в контрольной группе. Лучевая терапия на область головного мозга и применение L-аспарагиназы были связаны с более низкими значениями мышечной силы (ОР 0,83–1,01), средний период наблюдения составил 8 лет [18].

Интересные результаты исследования были продемонстрированы K. Willman и соавт. в группе из 124 пациентов, которые получили лучевую терапию по поводу лимфомы Ходжкина на область позвоночника, что вызвало снижение линейного роста на 7,7% ($p < 0,0001$) в сравнении с контрольной группой [19].

Таким образом, в настоящее время существует большое количество публикаций, посвященных описанию ОПЭ со стороны костно-мышечной системы

у выживших пациентов после терапии по поводу опухолей ЦНС, костей скелета, злокачественных гематологических заболеваний, однако данный вопрос недостаточно изучен в отношении выживших пациентов с НБ [20, 21].

Ряд исследователей отмечают, что наиболее часто осложнения регистрируются у пациентов с НБ группы промежуточного и высокого риска, которые получают интенсивные курсы полихимиотерапии, включая лучевую терапию и высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК [22].

Мы наблюдали клинический случай с развитием сочетанных отдаленных последствий со стороны опорно-двигательного аппарата у пациента 5 лет с НБ правого надпочечника группы высокого риска, 4-й стадией за счет метастатического поражения костей таза, левой бедренной кости, L4-позвонок. Через 15 мес после завершения специфического лечения по модифицированному протоколу Немецкой группы по лечению НБ NB2004 у пациента наблюдались деформация левой голени с укорочением левой ноги и сколиоз грудного отдела позвоночника, что могло быть обусловлено многими факторами, в том числе метастатическим поражением костей скелета, проведением полихимиотерапии, ауто-ТГСК и дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой (рисунки 1).

Проведение высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК является одним из предрасполагающих факторов, ведущих к развитию костной токсичности,

Рисунок 1

Ребенок, 5 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костей таза, левой бедренной кости, L4-позвонок), группа высокого риска. Продемонстрированы сочетанные ОПЭ со стороны костно-мышечной системы – деформация левой голени с укорочением ноги, сколиоз грудного отдела позвоночника

Figure 1
A 5-year-old child diagnosed with neuroblastoma (NB) of the right adrenal gland, INSS stage 4 (metastatic involvement of the pelvic bones, left femur, L4 vertebra), high-risk group. The figure shows concomitant long-term musculoskeletal side effects: the deformity of the lower leg and the shortening of the leg, the thoracic spine scoliosis



например нарушению роста, остеопорозу, эпифизе-олизу головок бедренных костей [15, 22]. Патогенез нарушения костной ткани является многофакторным. Известно, что миелоаблативные схемы лечения приводят к прямому повреждению прогениторных клеток, тем самым вызывая негативное влияние на формирование костной ткани [23]. Кроме того, такие химиопрепараты, как винкристин, этопозид, метотрексат, а также иммуносупрессивные агенты (цикло-спорин, такролимус) снижают синтез коллагена 1-го типа [24].

К дополнительным факторам, предраспола-гающим к развитию костной токсичности, относят нутритивную недостаточность, дефицит витамина D, снижение мышечной силы, инфекционные ослож-нения в раннем посттрансплантационном периоде [25, 26].

S. Haghiri и соавт. в своей работе приводят данные о том, что 20% выживших пациентов с НБ после ауто-ТГСК страдали задержкой роста (ОР 3,1; 95% ДИ 1,2–8,2; $p = 0,017$). Следует отметить, что только небольшой части пациентов проводилась лучевая терапия, что в первую очередь подтверждает негативное влияние ауто-ТГСК на опорно-двига-тельную систему [15]. P. Utriainen и соавт. в иссле-довательской работе провели сравнительный анализ двух групп молодых людей, где в первую группу ($n = 21$) включены пациенты с НБ, получившие в детстве высокодозную химиотерапию с ауто-ТГСК, а вторая группа была представлена здоровыми людьми ($n = 20$). Результаты показали высокую частоту встречаемости нарушений роста ($n = 14$), развития остеопороза ($n = 13$), двустороннего эпифизеолиза головки бедренной кости ($n = 3$) в первой группе, но одинаковое распространение дегенеративных изме-нений межпозвонковых дисков в двух группах [27].

Поздние эффекты со стороны костной системы могут быть результатом терапии с применением нефротоксичных препаратов и развития патологии почек. Одним из таких препаратов является ифос-фамид, который вызывает повреждение прокси-мальных канальцев почек, что может проявляться лабораторно в виде глюкозурии, протеинурии, фосфатурии, в связи с чем очень важны контроль и оценка тубулярной функции почек на фоне химиоте-рапии перед каждым курсом с ифосфамидом и после окончания специфического лечения в течение всего времени наблюдения [28].

Патогенез развития костной токсичности, например остеопороза, также может быть связан с эндокринными нарушениями, такими как дефицит соматотропного гормона, гипогонадизм и гипотиреоз [29].

Дети, перенесшие лечение по поводу онкологиче-ских заболеваний, имеют высокий риск повреждения

гонад, как у мальчиков, так и у девочек. К основным факторам риска развития гипогонадизма относят краниоспинальное облучение (КСО), применение алкилирующих препаратов (бусульфан, мелфалан и циклофосфамид), ауто-ТГСК, тотальное облучение тела [15, 22].

Риск развития патологии со стороны репродук-тивных органов в виде снижения функции половых желез у девочек выше в связи с формированием примордиальных фолликулов с рождения, что объяс-няет высокий овариальный резерв в сравнении со взрослыми. Поэтому младший возраст девочек на момент проведения ауто-ТГСК будет коррелиро-вать с высокой вероятностью сохранения половой функции.

У мальчиков клетки яичек очень чувствительны к химиотерапевтическим агентам, лучевой терапии и могут иметь различные повреждения в виде умень-шения объема яичек, повышения уровня фолликуло-стимулирующего гормона.

В детском возрасте гормон роста стимулирует развитие эпифизарного хряща и периостального роста, повышает костный обмен, воздействуя на остеобласты, которые содержат рецепторы к соматотропному гормону и инсулиноподобному фактору роста 1, химиопрепараты снижают его продукцию в печени [30].

Серьезным фактором, влияющим на показатели роста у детей, является КСО, которое может привести к повреждению ростовых зон позвоночника. Низкие темпы роста отмечаются у детей, получавших КСО в раннем возрасте. КСО в дозе 27–35 Гр в возрасте 3 лет приводит к уменьшению длины тела боль-ного на 9 см, в возрасте 5 лет – на 7 см, в возрасте 10 лет – на 5,5 см [31]. Диспропорция тела становится особенно заметной в пубертатном периоде, когда происходит основной рост спинального сегмента тела [31].

Влияние лучевой терапии на костную ткань опосре-довано повреждением ДНК в остеоцитах, вызывая односторонние или двусторонние разрывы в молекуле, тем самым нарушая остеогенез. Проведение лучевой терапии повышает риск развития остеопении, остеопо-роза, переломов костей скелета [32].

В литературе опубликованы единичные работы, посвященные снижению МПКТ у пациентов с НБ. Y.A. Al-Tonbary и соавт. в исследовательской работе, опубликованной в 2011 г., проанализиро-вали 27 историй болезни пациентов с установленным диагнозом НБ. Остеопороз тяжелой степени наблю-дался в дебюте заболевания у 3 (11,1%) пациентов, которые имели метастатическое поражение кост-ного мозга, костей черепа, длинных костей скелета и позвонков. В то же время остеопороз легкой степени был выявлен у 7 пациентов, которые имели только

метастатическое поражение костей скелета. Эти данные свидетельствуют о том, что множественные костные метастазы, в том числе поражение костного мозга, могут повышать риск развития остеопороза/остеопении у выживших пациентов после перенесенной НБ [33].

Типичную картину остеопороза мы наблюдали у мальчика 3 лет через 1 год после окончания специфического лечения по поводу НБ группы высокого риска с инициальным метастатическим поражением всех тел позвонков. При контрольном обследовании по данным плановой компьютерной томографии (КТ) выявлена патологическая перестройка костной структуры позвонков, что указывает на снижение МПКТ (рисунок 2). Кроме того, у пациента отмечена задержка роста ($SDS = -3,13$), а также диагностировано нарушение функции щитовидной железы, что, вероятно, первоначально явилось исходом применения метайодбензилгуанидина [34]. Ребенок наблюдается эндокринологом, получает заместительную терапию левотироксином.

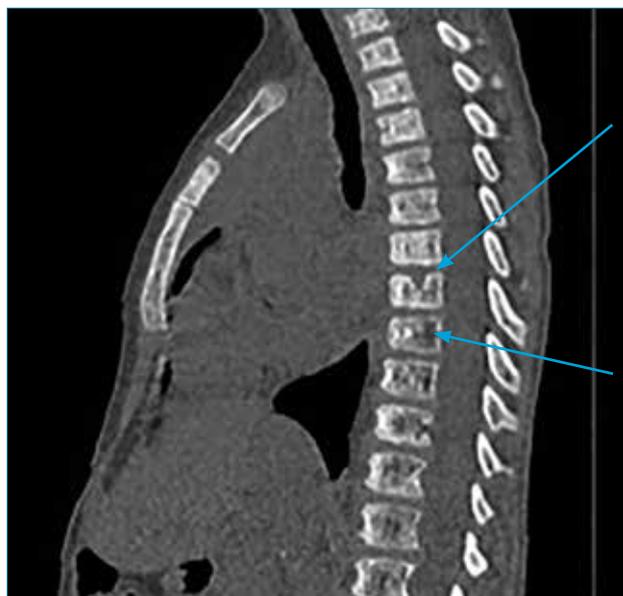
У детей до 18 лет для оценки костной системы преимущественно проводится двухэнергетическая рентгеноденситометрия (dual-energy x-ray absorptiometry) поясничного отдела позвоночника в передне-задней проекции, возможно исследование в режиме «все тело», без учета головы. Двухэнерге-

Рисунок 2

Ребенок, 3 года, диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (метастатическое поражение костного мозга, костей скелета), группа высокого риска. КТ-картина с патологической перестройкой костной структуры позвонков (обозначено стрелками)

Figure 2

A 3-year-old child diagnosed with NB of the left adrenal gland, INSS stage 4 (metastatic involvement of the bone marrow, skeletal bones), high-risk group. CT signs of the abnormal remodeling of the vertebral bone structure (as indicated by the arrows)



тическая рентгеноденситометрия у детей проводится в целях оценки МПКТ и риска перелома у ребенка. Также важно помнить, что рост скелета ребенка может увеличивать показатели МПКТ [35].

Лабораторные показатели крови для оценки костно-мышечной системы включают в себя оценку уровней общего и ионизированного кальция, альбумина, креатинина (с подсчетом скорости клубочковой фильтрации), неорганического фосфора, 25(OH)витамина D, активности щелочной фосфатазы, глюкозы, которые рекомендованы всем пациентам при подозрении на снижение МПКТ.

Оценка показателей костной резорбции и костеобразования (С-концевой телопептид коллагена 1-го типа в крови, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа) имеет смысл перед назначением антирезорбтивной терапии в целях последующего динамического контроля для оценки степени ее эффективности. Достаточно оценивать 1 маркер, но в одной и той же лаборатории [36].

Терапия пациентов со снижением МПКТ должна быть направлена на увеличение двигательной активности, снижение частоты переломов, уменьшение болевого синдрома и социальную адаптацию.

К основным элементам кальций-фосфорного обмена относят кальций, являющийся строительным материалом костной ткани, и витамин D, оптимизирующий гомеостаз кальция в организме. Дефицит витамина D может потенциально приводить к снижению всасывания кальция в кишечнике, развитию вторичного гиперпаратиреоза и повышению риска переломов. Для лечения дефицита и недостаточности витамина D рекомендуется использование холекальциферола (D3), а также применение препаратов кальция при неадекватном потреблении данного элемента с пищей [37–39].

Одними из ОПЭ применения дифференцированной терапии 13-цис-Ретиноевой кислотой у пациентов с НБ могут явиться нарушение роста ребенка и деформация нижних конечностей, патогенезом которых являются преждевременное закрытие зон роста и увеличение резорбции костной ткани [40–42]. Так, на моделях животных, получивших высокие дозы витамина А, было продемонстрировано закрытие зон роста трубчатых костей [43].

Данные клинические проявления мы наблюдали у пациента 11 лет с НБ левого надпочечника группы высокого риска, 4-й стадией ввиду поражения костного мозга, костей скелета (рисунок 3) через 6 лет после завершения комплексного специфического лечения, включающего в том числе 9 циклов 13-цис-Ретиноевой кислоты. При осмотре отмечалась тенденция к варусной деформации обеих голени, также обращала на себя внимание ротационная установка мышечелков обеих бедренных костей.

Рисунок 3

Пациент, 11 лет, диагноз: НБ левого надпочечника, 4-я стадия по INSS (поражение костного мозга, костей скелета), группа высокого риска. На рентгенограммах голеностопных суставов (через 6 лет после завершения комплексного специфического лечения) отмечается деформация эпифизов большеберцовых костей (синяя стрелка) с неполным закрытием зон роста малоберцовых костей (оранжевые стрелки)

Figure 3

An 11-year-old patient diagnosed with NB of the left adrenal gland, INSS stage 4 (the involvement of the bone marrow, skeletal bones), high-risk group. The X-ray images of the ankle joints (taken 6 years after the completion of complex specific treatment) show the deformity of the tibial epiphyses (blue arrow) with the incomplete closure of the fibula growth plates (orange arrows)



Своды обеих стоп уплощены. Визуально верхние конечности непропорциональны телу. Ребенок ходит самостоятельно, не хромает. На рентгенограммах голеностопных суставов выявлена деформация эпифизов большеберцовых костей с неполным закрытием зон роста. Учитывая анамнез и клиническую картину, у ребенка имеет место вторичная хондродисплазия после специфического лечения. Также пациент наблюдается нефрологом по поводу вторичной тубулопатии и снижения фильтрационной функции почек (скорость клубочковой фильтрации 70 мл/мин).

Большая заинтересованность в оценке отдаленных последствий относится и к пациентам с НБ группы наблюдения, которые имеют потенциально более благоприятный прогноз. У данной группы больных ортопедические проблемы связаны в основном с паравerteбральным расположением опухоли и ее распространением в позвоночный канал, что может приводить к деформации позвоночного столба (сколиоз, кифоз) [2, 44]. В нашей клинической практике данная патология наблюдалась у ребенка 4 лет с НБ заднего средостения с интраканальным распространением на уровне Th4–Th7 и эпидуральной компрессией, стратифицированного в группу низкого риска и получавшего терапию по модифицированному протоколу NB-2004 для группы пациентов промежуточного риска в связи с развитием метастатической прогрессии заболевания. По результатам контрольного обследования через 2 года от момента постановки диагноза у пациента зафиксирован сколиоз верхнегрудного отдела позвоночника (рисунок 4).

Деформация позвоночного столба может встречаться не только у больных с эпидуральной компрес-

сией при НБ, относящихся в основном к группе наблюдения, но также и у выживших пациентов, получавших лечение для группы высокого риска, которым проводилась лучевая терапия. Также J.K. Mayfield и соавт. отметили, что доза облучения более 3000 Рад

Рисунок 4

Ребенок, 4 года, диагноз: НБ заднего средостения с интраканальным распространением на уровне Th4–Th7, группа наблюдения. Магнитно-резонансная томография через 2 года от момента постановки диагноза: средняя степень сколиоза верхнегрудного отдела позвоночника. Угол Кобба 21 град. (инициально угол Кобба составлял 7,4 град.)

Figure 4

A 4-year-old child diagnosed with NB of the posterior mediastinum with the intracanal extension at the Th4–Th7 level, observation group. Magnetic resonance imaging carried out 2 years after the diagnosis reveals moderate scoliosis of the upper thoracic spine. The Cobb angle is 21 degrees (initially, the Cobb angle was 7.4 degrees)



(30 Гр) может являться дополнительным фактором риска деформации позвоночника [45].

К предрасполагающим факторам риска развития деформации позвоночного столба относят и хирургическое вмешательство, например ламинэктомию и торакотомию. Так, С. Laverdière в 2009 г. в исследовательской работе представил результаты повышенного риска тяжелого сколиоза после проведения ламинэктомии (ОР 11,0; 95% ДИ 5,8–21,1), торакотомии (ОР 3,1; 95% ДИ 1,6–6,1) и лучевой терапии на область позвоночника (ОР 5,6; 95% ДИ 1,7–18,4), требующего хирургической коррекции у выживших пациентов в сравнении с группой братьев и сестер (ОР 27,0; 95% ДИ 13,6–53,4) [9]. В научной публикации Т. de Jonge и соавт. было отмечено, что среди 76 пациентов, у которых были проведены ламинэктомию и лучевая терапия на область позвоночника в возрасте от 2 месяцев до 16 лет, у 67 встречалась патология позвоночника [46]. Также в этом исследовании было показано, что ламинэктомию раньше приводит к деформациям позвоночного столба, чем лучевая терапия. Так, после ламинэктомии были выявлены изменения позвоночника через 5–15 мес, а после лучевой терапии – только через 77 мес [46].

Нарушение развития зубов также является достаточно частой проблемой у пациентов с НБ группы высокого риска после проведения высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК, лучевой терапии на область головы или шеи.

В практической деятельности мы наблюдали нарушение формирования зубов у ребенка 7 лет с НБ правого надпочечника группы высокого риска, который начал специфическое лечение по протоколу NB-2004 с первого месяца жизни, и в дальнейшем с проведением высокодозной химиотерапии с ауто-ТГСК. После завершения терапии в связи с наличием кариеса и гипоплазии зубов ребенок регулярно наблюдался у стоматолога-терапевта. При плановом выполнении ортопантограммы через 5 лет после завершения специфического лечения у пациента выявлено отсутствие зачатков постоянных зубов (рисунок 5).

В работе, опубликованной в 2022 г., Е. Halperson и соавт. оценили факторы риска и степень распространенности патологии зубов у выживших пациентов, перенесших ЗНО в детстве (НБ в 46% случаев). В работе было отмечено, что патология зубов чаще встречалась у больных, получавших лучевую терапию (53% случаев), в сравнении с выжившими, которые принимали только химиотерапию (43% случаев), ранний возраст пациента на момент начала лечения также повышал риск нарушения формирования зубов ($p = 0,001$). Статистически значимой связи между отдельными химиопрепаратами и патологией зубов не выявлено [47].

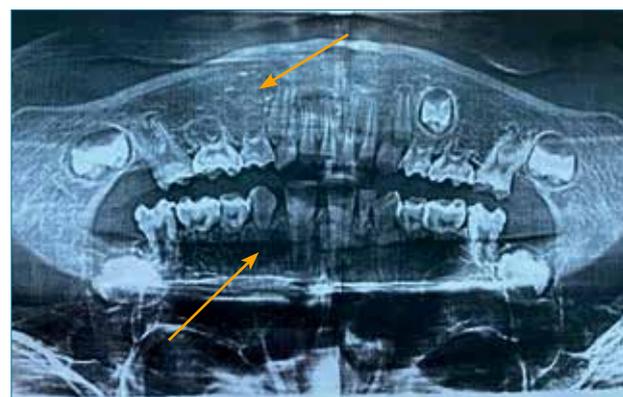
S.C. Kaste в 2009 г. представила результаты опроса и анализ влияния химио- и лучевой терапии, социально-экономических и демографических аспектов, возраста пациента на анатомию зубов [48]. В исследовании были проанализированы 8522 выживших пациента (6,8% с НБ, $n = 575$), получивших лечение по поводу ЗНО в период с 1970 по 1986 г., а также группа контроля, представленная здоровыми братьями и сестрами ($n = 2831$). У пациентов, перенесших ЗНО в детском возрасте, было сообщено о высокой частоте встречаемости патологии зубов в сравнении с группой здоровых детей: микродонтия (9,2% против 3,3%), гиподонтия (8,2% против 5,3%), аномальное развитие корней зубов (5,4% против 1,9%), гипоплазия эмали (11,7% против 5,3%), потеря более 6 зубов из-за кариеса или заболевания десен (4,8% против 1,8%), тяжелый гингивит (6,7% против 5,7%), ксеростомия (2,8% против 0,3%) [48]. На основании представленных результатов было показано, что проведение лучевой терапии и применение алкилирующих агентов, в частности циклофосфида, значительно повышают риск развития патологии зубов среди выживших пациентов, которым диагностировали ЗНО в возрасте младше 5 лет [48]. В то же время S. Naghigi и соавт. в своей работе не выявили статистической значимости развития стоматологических проблем у пациентов с НБ с КСО и без него ($p = 0,078$). Однако в данном исследовании 70% (34/48) выживших сообщили о серьезных проблемах с зубами, включая укорочение корней, адентию, гипоплазию эмали и изменение цвета [15]. Очень интересным наблюдением явилось то, что у пациентов с НБ группы наблюдения также

Рисунок 5

Ребенок, 7 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, группа высокого риска. На ортопантограмме через 5 лет после завершения специфического лечения отмечается отсутствие зачатков постоянных зубов (отмечено стрелками)

Figure 5

A 7-year-old child diagnosed with NB of the right adrenal gland, high-risk group. The panoramic radiograph taken 5 years after the completion of specific therapy shows the absence of permanent tooth buds (as indicated by the arrows)



могут наблюдаться нарушения развития зубов после применения только химиотерапии [49].

Наиболее грозными проявлениями костной токсичности у выживших пациентов после НБ являются вторичные злокачественные и доброкачественные опухоли костей скелета [15, 22]. Впервые в 2015 г. появилось сообщение о развитии остеохондром у пациентов с НБ [50]. По мнению В. Kushner и соавт., причиной развития остеохондром в первую очередь является проведение лучевой терапии. В данной работе показано, что кумулятивный риск развития остеохондром в исследуемой когорте пациентов с НБ составил 0,6% через 5 лет и 4,9% через 10 лет после постановки диагноза [50]. В 2021 г. S. Haghiri и соавт., проанализировав группу из 145 пациентов, находящихся в ремиссии 5 лет и более от момента проведения ауто-ТГСК по поводу НБ группы высокого риска, отметили развитие вторичных доброкачественных опухолей у 13 выживших (медиана от ауто-ТГСК до развития опухоли составила 11 лет), при этом остеохондром встречалась в 6 случаях, хондромы – в 1 случае, остеомы – в 1 случае [15].

Развитие остеохондромы мы диагностировали пациенту с НБ правого надпочечника, который получил терапию для группы высокого риска, включая ауто-ТГСК через 5 лет после завершения терапии. При пальпации новообразование было плотным, безболезненным, не смещаемым, исходящим из бедренной кости. Учитывая результаты магнитно-резонансной томографии и клинический статус ребенка, данные изменения соответствовали остеохондроме (рисунки 6). В настоящий момент время наблюдения составило 3 года, по результатам контрольных обследований рост образования не наблюдается.

Частота встречаемости вторичных ЗНО костей скелета, таких как остеосаркома и хондросаркома,

Рисунок 6

Ребенок, 7 лет, диагноз: НБ правого надпочечника, группа высокого риска. По данным магнитно-резонансной томографии отмечается костно-хрящевой экзостоз дистального метафиза правой бедренной кости (отмечено стрелками)

Figure 6

A 7-year-old child diagnosed with NB of the right adrenal gland, high-risk group. The MRI scan shows osteochondral exostosis of the distal metaphysis of the right femur (as indicated by the arrows)



невелика в отличие от вторичных сарком мягких тканей, вторичных карцином щитовидной железы, вторичных злокачественных гематологических заболеваний и других вторичных ЗНО у выживших пациентов после терапии по поводу НБ [22, 51, 52].

Таким образом, описанные литературные данные и представленные клинические случаи позволяют подтвердить наличие взаимосвязи возраста пациента на момент проведения терапии НБ, локализации первичной опухоли и метастазов в кости скелета и костный мозг, объема терапии на сроки и характер развития патологии костно-мышечной системы, что требует мультидисциплинарного подхода и разработки плана динамического наблюдения и реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря улучшению показателей выживаемости у пациентов с НБ увеличивается популяция выживших, а вместе с ней неизбежно повышается частота встречаемости ОПЭ, что предполагает разработку профилактических мер и своевременную диагностику для предупреждения степени их выраженности. ОПЭ у пациентов, завершивших лечение по поводу НБ, со стороны костно-мышечной системы могут встречаться как в группах высокого и промежуточного риска, так в группе наблюдения. В связи с этим профилактика ортопедических проблем у пациентов с НБ должна проводиться на ранних этапах лечения и продолжаться весь период наблюдения. Данные представленной работы демонстрируют важность разработки стандартов обследования, тактики наблюдения и реабилитационных мероприятий.

У пациентов с НБ крайне важны своевременная диагностика эндокринных нарушений и адекватная заместительная гормональная терапия, превентивный прием препаратов кальция и витамина D во время и после специфического лечения, сбалансированное полноценное питание и физическая активность. Непрерывное динамическое наблюдение за такими пациентами должно осуществляться на протяжении всей жизни.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

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

Popa A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5318-8033>

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

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

Литература

- Berthold F., Hero B. Neuroblastoma: Current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. *Drugs* 2000; 59 (6): 1261–77. DOI: 10.2165/00003495-200059060-00006
- Berthold F., Simon T. Clinical presentation. In: Book Neuroblastoma. Cheung N.-K., Cohn S. (eds.). Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2005. Pp. 63–86.
- Brodeur G.M. Neuroblastoma: Biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (3): 203–16. DOI: 10.1038/nrc1014
- 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
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Hudson M.M., Ness K.K., Gurney J.G., Mulrooney D.A., Chemaitilly W., Krull K.R., et al. Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 2013; 309 (22): 2371–81. DOI: 10.1001/jama.2013.6296
- Cohen L.E., Gordon J.H., Popovskiy E.Y., Gunawardene S., Duffey-Lind E., Lehmann L.E., et al. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: High incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 502–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.218.
- Laverdière C., Cheung N.V., Kushner B.H., Kramer K., Modak S., LaQuaglia M.P., et al. Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45 (3): 324–32. DOI: 10.1002/pbc.20331
- Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J., Stovall M., et al. Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (16): 1131–40. DOI: 10.1093/jnci/djp230
- Van Santen H.M., de Kraker J., Vulsma T. Endocrine late effects from multi-modality treatment of neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2005; 41 (12): 1767–74. DOI: 10.1016/j.ejca.2005.02.036
- Kushner B.H., Budnick A., Kramer K., Modak S., Cheung N.K. Ototoxicity from high-dose use of platinum compounds in patients with neuroblastoma. *Cancer* 2006; 107 (2): 417–22. DOI: 10.1002/cncr.22004
- Bertolini P., Lassalle M., Mercier G., Raquin M.A., Izzi G., Corradini N., et al. Platinum compound-related ototoxicity in children: Long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26: 649–55. DOI: 10.1097/01.mph.0000141348.62532.73
- Grewal S., Merchant T., Reymond R., McInerney M., Hodge C., Shearer P. Auditory late effects of childhood cancer therapy: A report from the children's oncology group. *Pediatrics* 2010; 125: 938–50. DOI: 10.1542/peds.2009-1597
- Gurney J.G., Tersak J.M., Ness K.K., Landier W., Matthay K.K., Schmidt M.L. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: A report from the children's oncology group. *Pediatrics* 2007; 120: e1229–36. DOI: 10.1542/peds.2007-0178
- Haghiri S., Fayech C., Mansouri I., Dufour C., Pasqualini C., Bolle S., et al. Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (8): 1984–97. DOI: 10.1038/s41409-021-01258-1
- Mostoufi-Moab S., Ward L.M. Skeletal Morbidity in Children and Adolescents during and following Cancer Therapy. *Horm Res Paediatr* 2019; 91: 137–51. DOI: 10.1159/000494809
- Oskarsson T., Duun-Henriksen A.K., Bautz A., Montgomery S., Harila-Saari A., Petersen C., et al. Skeletal adverse events in childhood cancer survivors: An Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia cohort study. *Int J Cancer* 2021; 149 (11): 1863–76. DOI: 10.1002/ijc.33741
- Hovi L., Era P., Rautonen J., Siimes M.A. Impaired muscle strength in female adolescents and young adults surviving leukemia in childhood. *Cancer* 1993; 72 (1): 276–81. DOI: 10.1002/1097-0142(19930701)72:1<276: aid-cn-cr2820720148>3.0.co;2-2
- Willman K.Y., Cox R.S., Donaldson S.S. Radiation induced height impairment in pediatric Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 85–92. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90144-9
- Заева Г.Е., Валиев Т.Т., Гавриленко Т.Ф. Моисеенко Е.И., Медведовская Е.Г., Михайлова С.Н. и др. Отдаленные последствия терапии злокачественных опухолей у детей: 35-летний опыт клинических наблюдений. *Современная онкология* 2015; 18 (1): 55–60.
- Голоунина О.О., Павлова М.Г., Белая Ж.Е., Ким Е.И., Глинкина И.В., Моргунова Т.Б. и др. Функциональное состояние эндокринной системы и минеральная плотность костной ткани в отдаленном периоде после комбинированного лечения злокачественных опухолей головного мозга в детском и молодом возрасте. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (1): 31–40. DOI: 10.14341/probl12680
- Hobbie W.L., Li Y., Carlson C., Goldfarb S., Laskin B., Denburg M., et al. Late effects in survivors of high-risk neuroblastoma following stem cell transplant with and without total body irradiation. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (3): e29537. DOI: 10.1002/pbc.29537
- Baek K.H., Lee W.Y., Oh K.W., Kim H.S., Han J.H., Kang M.I., et al. Changes in the serum growth factors and osteoprotegerin after bone marrow transplantation: impact on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (3): 1246–54. DOI: 10.1210/jc.2003-031206
- Davies J.H., Evans B.A., Jenney M.E., Gregory J.W. Effects of chemotherapeutic agents on the function of primary human osteoblast-like cells derived from children. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (12): 6088–97. DOI: 10.1210/jc.2003-030712
- Amrein K., Scherkl M., Hoffmann M., Neuwersch-Sommeregger S., Köstenberger M., Tmava Berisha A., et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr* 2020; 74 (11): 1498–513. DOI: 10.1038/s41430-020-0558-y
- Chow E.J., Anderson L., Baker K.S., Bhatia S., Guilcher G.M., Huang J.T., et al. Late Effects Surveillance Recommendations among Survivors of Childhood Hematopoietic Cell Transplantation: A Children's Oncology Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22 (5): 782–95. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.01.023
- Utriainen P., Vatanen A., Toiviainen-Salo S., Saarinen-Pihkala U., Mäki-

- tie O., Jahnukainen K., et al. Skeletal outcome in long-term survivors of childhood high-risk neuroblastoma treated with high-dose therapy and autologous stem cell rescue. *Bone Marrow Transplant* 2017; 52: 711–6. DOI: 10.1038/bmt.2016.345
28. Goren M.P., Wright R.K., Horowitz M.E., Pratt C.B. Ifosfamide-induced subclinical tubular nephrotoxicity despite mesna. *Cancer Treat Rep* 1987; 71 (2): 127–30.
 29. Tillman V., Darlington A.S., Eiser C., Bishop N.J., Davies H.A. Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 2002; 17 (6): 1073–80. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.6.1073
 30. Achermann J.C., Hindmarsh P.C., Brook C.G. The relationship between the growth hormone and insulin-like growth factor axis in long-term survivors of childhood brain tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49 (5): 639–45. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1998.00585
 31. Shalet S.M., Gibson B., Swindell R., Pearson D. Effects of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987; 62 (5): 461–4. DOI: 10.1136/adc.62.5.461
 32. Donaubaer A.J., Deloch L., Becker I., Fietkau R., Frey B., Gaipf U.S. The Influence of Radiation on Bone and Bone Cells-Differential Effects on Osteoclasts and Osteoblasts. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (17): 6377. DOI: 10.3390/ijms21176377
 33. Al-Tonbary Y.A., El-Ziny M.A., Elsharkawy A.A., El-Hawary AK, El-Ashry R, Fouda AE. Bone mineral density in newly diagnosed children with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56 (2): 202–5. DOI: 10.1002/pbc.22880
 34. Уталиева Д.Т., Бабаханова С.Б., Ильина Е.Ю., Андреева Н.А., Ликарь Ю.Н., Щербаков А.П., и др. Развитие первичного гипотиреоза у пациента с нейробластомой группы высокого риска после проведения ¹³¹I-МЙБГ-терапии: описание клинического наблюдения и обзор литературы. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (3): 258–66. DOI: 10.24110/0031-403X-2021-100-3-258-266
 35. Lenchik L., Rogers L.F., Delmas P.D., Genant H.K. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183 (4): 949–58. DOI: 10.2214/ajr.183.4.1830949
 36. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O., Fol-des A.J., Garnero P., Griesmacher A., et al. Bone Marker Standards Working Group. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int* 2011; 22 (2): 391–420. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1
 37. Dupont C., Chouraqui J.P., Linglart A., Bocquet A., Darmaun D., Feillet F., et al. Committee on Nutrition of the French Society of Pediatrics. Nutritional management of cow's milk allergy in children: An update. *Arch Pediatr* 2018; 25 (3): 236–43. DOI: 10.1016/j.arcped.2018.01.007
 38. Calcium calculator. [Электронный ресурс] URL: <https://www.osteoporosis.foundation/educational-hub/topic/calcium/list-of-calcium-content-of-common-foods> (дата обращения 28.07.2021).
 39. Naghshi S., Naemi M., Sadeghi O., Darooghegi Mofrad M., Moezrad M., Azadbakht L. Total, dietary, and supplemental calcium intake and risk of all-cause cardiovascular, and cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2022; 62 (21): 5733–43. DOI: 10.1080/10408398.2021.1890690
 40. Cross S.F., Pozza L.D., Munns C.F. Hypercalcemia and osteoblastic lesions induced by 13-cis-retinoic acid mimicking relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (4): 666–8. DOI: 10.1002/pbc.22052
 41. Hobbie W.L., Mostoufi S.M., Carlson C.A., Gruccio D., Ginsberg J.P. Prevalence of advanced bone age in a cohort of patients who received cis-retinoic acid for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56: 474–6. DOI: 10.1002/pbc.22839
 42. 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.
 43. Standeven A.M., Davies P.J., Chandraratna R.A., Mader D.R., Johnson A.T., Thomazy V.A. Retinoid-induced epiphyseal plate closure in guinea pigs. *Fund Appl Toxicol* 1996; 34 (1): 91–8.
 44. Ремизов А.Н., Горохова Е.В., Качанов Д.Ю., Меришавян О.Б., Хомякова С.П., Озеров С.С. и др. Ортопедические нарушения у детей с нейробластомой при интракраниальном распространении: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (4): 56–68. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-56-68
 45. Mayfield J.K., Riseborough E.J., Jaffe N., Nehme M.E. Spinal deformity in children treated for neuroblastoma. *J Bone Joint Surg Am* 1981; 63 (2): 183–93.
 46. De Jonge T., Slullitel H., Dubouset J., Miladi L., Wicart P., Illés T. Late-onset spinal deformities in children treated by laminectomy and radiation therapy for malignant tumours. *Eur Spine J* 2005; 14 (8): 765–71. DOI: 10.1007/s00586-004-0778-1
 47. Halperson E., Matalon V., Goldstein G., Spilberg S.S., Herzog K., Fux-Noy A., et al. The prevalence of dental developmental anomalies among childhood cancer survivors according to types of anticancer treatment. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 4485. DOI: 10.1038/s41598-022-08266-1
 48. Kaste S.C., Goodman P., Leisenring W., Stovall M., Hayashi R.J., Yeazel M., et al. Impact of radiation and chemotherapy on risk of dental abnormalities: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 2009; 115 (24): 5817–27. DOI: 10.1002/cncr.24670
 49. Remmers D., Bökkerink J.P.M., Katsaros C. Microdontia after chemotherapy in a child treated for neuroblastoma. *Orthod Craniofac Res* 2006; 9 (4): 206–10. DOI: 10.1111/j.1601-6343.2006.00374.x
 50. Kushner B.H., Roberts S.S., Friedman D.N., Kuk D., Ostrovskaya I., Modak S., et al. Osteochondroma in long-term survivors of high-risk neuroblastoma. *Cancer* 2015; 121 (12): 2090–6. DOI: 10.1002/cncr.29316
 51. Martin A., Schneiderman J., Helnowski I.B., Morgan E., Dilley K., Danner-Koptik K., et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (8): 1350–6. DOI: 10.1002/pbc.25033
 52. Huijbregtse K.E., DuBois S.G., Fetzko S., Fetzko S., Neuhaus J., Batra V., et al. Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with (131) I-metaiodobenzylguanidine. *Eur J Cancer* 2016; 66: 144–52. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.07.017

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 15.08.2022
Принята к печати 12.09.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

Семейный случай *DICER1*-синдрома у пациента с плевропульмональной бластомой

М.В. Телешова¹, Л.А. Ясько¹, Е.В. Масленкова², Н.Н. Меркулов¹, Д.М. Коновалов¹, М.А. Курникова¹, И.В. Доронина³, Т.В. Шаманская¹, Д.Ю. Качанов¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Мурманская областная детская клиническая больница», Мурманск

Плевропульмональная бластома (ППБ) – очень редкая опухоль детского возраста, развивающаяся из легочной мезенхимы и ассоциированная с мутациями в гене *DICER1*. В работе описан случай семейной формы *DICER1*-синдрома на примере пациента 3 лет 11 месяцев, проходившего обследование и лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по поводу ППБ II/III типа нижней доли левого легкого. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Диагноз был поставлен на основании патологоанатомического исследования материала после открытой биопсии опухоли, а также подтвержден референсом гистологических препаратов в Международном регистре ППБ (Миннеаполис, США). По данным компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастным усилением опухоль описывалась как образование, состоящее из разнокалиберных кистозных полостей, накапливающих по периферии контрастный препарат, и солидного компонента. Специфическая комбинированная терапия основывалась на рекомендациях Международного регистра ППБ и включала в себя полихимиотерапию по схеме IVADo/IVA и локальный контроль в объеме хирургического лечения. В настоящее время специфическая терапия завершена, пациент жив без признаков заболевания, длительность наблюдения составила 20 мес. В семейном анамнезе обращало на себя внимание наличие сиблинга (старший брат), у которого в возрасте 1 года 4 месяцев была диагностирована кистозная нефрома. По данным молекулярно-генетического исследования ткани опухоли у пациента (ППБ) и сиблинга (кистозная нефрома) выявлены патогенные соматические варианты в гене *DICER1*. У обоих детей наряду с соматическими генетическими вариантами обнаружен еще один патогенный вариант, герминальный статус которого был подтвержден. Герминальный вариант в гене *DICER1* был унаследован пациентами от матери. Таким образом, исследования подтвердили семейный случай *DICER1*-синдрома. Описанные в статье случаи указывают на то, что семьи, в которых выявлен *DICER1*-синдром, требуют особой тактики ведения, направленной на раннее обнаружение опухолей и неопухолевых состояний, ассоциированных с данным синдромом, у носителей патогенных аллелей.

Ключевые слова: плевропульмональная бластома, кистозная нефрома, *DICER1*-синдром, генетическое консультирование

Телешова М.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 134–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

A familial case of *DICER1* syndrome in a patient with pleuropulmonary blastoma

M.V. Teleshova¹, L.A. Yasko¹, E.V. Maslenkova², N.N. Merkulov¹, D.M. Kononov¹, M.A. Kurnikova¹, I.V. Doronina³, T.V. Shamanskaya¹, D.Yu. Kachanov¹

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

³Murmansk Regional Children's Clinical Hospital, Murmansk

Pleuropulmonary blastoma (PPB) is a very rare tumor of childhood that arises from the mesenchyme of the lung and is associated with mutations in the *DICER1* gene. The present article describes a familial case of *DICER1* syndrome in a patient aged 3 years and 11 months who underwent investigations and treatment for type II/III PPB of the lower lobe of the left lung at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The diagnosis was made based on the results of the pathology investigation of the tissue obtained by open biopsy. Furthermore, the diagnosis was confirmed by the review of histological specimens in the International PPB Registry (Minneapolis, USA). According to the data from the chest CT with intravenous contrast enhancement, the tumor was described as a mass consisting of cystic cavities of various calibers accumulating a contrast agent along the periphery, and a solid component. Specific combination treatment was based on the recommendations of the International PPB Registry and included chemotherapy according to the IVADo/IVA regimen and surgical treatment as a local control. Currently, specific treatment has been completed, the patient is alive with no signs of the disease, the follow-up period was 20 months. As regards the patient's family history, he has a sibling (older brother) who was diagnosed with a cystic nephroma at the age of 1 year and 4 months. Molecular genetic testing of the tumor tissues obtained from the patient (PPB) and his sibling (cystic nephroma) revealed pathogenic somatic variants in the *DICER1* gene. Along with the somatic genetic variants, another pathogenic variant was found in both children, the germline status of which was confirmed. The germline variant in the *DICER1* gene was inherited from the mother. Thus, the investigations confirmed a familial case of *DICER1* syndrome. The case described in this article indicates that families in which *DICER1* syndrome was found require special management aimed at early detection of tumors and non-tumor conditions associated with this syndrome in the carriers of pathogenic alleles.

Key words: pleuropulmonary blastoma, cystic nephroma, *DICER1* syndrome, genetic counseling

Teleshova M.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 134–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-134-141

Контактная информация:

Телешова Маргарита Викторовна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: teleshova_m@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 15.08.2022

Accepted 12.09.2022

Correspondence:
Margarita V. Teleshova,
a pediatric oncologist of the Department
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
117997, Moscow, Russia
E-mail: teleshova_m@mail.ru

Плевропульмональная бластома (ППБ) является наиболее частым первичным злокачественным новообразованием легких у детей и впервые была описана в 1988 г. [1, 2].

В том же 1988 г. был создан Международный регистр ППБ (Миннеаполис, США), который аккумулирует данные о пациентах с данным заболеванием из разных стран, в том числе и из России. На сегодняшний день в Международный регистр ППБ включено уже более 500 случаев данного заболевания [3].

ППБ включает в себя 3 основных подтипа, отличающихся гистологической картиной, клиническим течением и прогнозом. Подтипы могут трансформироваться по ходу течения заболевания от морфологически кистозной формы (тип I) до смешанной кистозно-солидной (тип II) и солидной (тип III) форм [3].

Наличие соматических мутаций в гене *DICER1* патогномично для развития ППБ, в 70% случаев при проведении молекулярно-генетического исследования обнаруживаются герминальные мутации по типу “loss-of-function”, что подтверждает формирование ППБ в рамках *DICER1*-синдрома [4, 5].

На сегодняшний день спектр заболеваний, ассоциированных с мутациями в гене *DICER1*, включает в себя ППБ, кистозную нефрому (КН), опухоли из клеток Сертоли–Лейдига (ОКСЛ), эмбриональную рабдомиосаркому (ЭРМС) шейки матки, пинеобластому, многоузловой зоб и другие состояния. В рамках данного наследственного синдрома ППБ является наиболее часто встречающимся злокачественным новообразованием [3, 6].

Целью настоящей публикации является описание семейного случая *DICER1*-синдрома с развитием у сиблингов КН и ППБ.

Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 3 года 11 месяцев, госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с объемным образованием левого гемиторакса. Из анамнеза известно, что ребенок от 7-й беременности, 6-х самостоятельных родов. Акушерский анамнез без особенностей, рос и развивался по возрасту.

В семейном анамнезе обращает на себя внимание наличие сиблинга – мальчика, у которого в возрасте 1 года 4 месяцев диагностирована опухоль левой почки, верифицированная как КН, в связи с чем он получал специфическую комбинированную терапию. На текущий момент сиблинг находится под динамическим наблюдением в течение 6 лет 5 мес, без признаков заболевания.

Пациент Г. был госпитализирован в стационар по месту жительства с подозрением на пневмонию. Симптомы включали в себя слабость, повышение температуры тела до фебрильных цифр, а также респираторную симптоматику в виде влажного кашля в течение недели.

В анализах крови обращало на себя внимание повышение воспалительных маркеров – С-реактивного белка до 103 мг/л, скорости оседания эритроцитов до 27 мм/ч, а также снижение альбумина до 25,4 г/л и повышение нейрон-специфической эналазы до 402 нг/мл.

Рентгенография органов грудной клетки (ОГК) не исключала течения воспалительного процесса, однако присутствовали ателектаз левого легкого, смещение средостения и трахеи вправо, что вместе с признаками левостороннего гидроторакса указывало на наличие объемного образования в грудной полости. В целях определения топике и характера поражения выполнена компьютерная томография (КТ) ОГК с контрастным усилением, которая подтвердила наличие опухолевого образования левого гемиторакса размерами 13,7 × 12,6 × 13,5 см (объем 1212 см³), ателектаз левого легкого, левосторонний гидроторакс (рисунок 1А).

Ребенок был доставлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения тактики терапии.

Учитывая тяжесть состояния на момент поступления, обусловленную дыхательной недостаточностью I–II степени, интоксикационным синдромом, пациент был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии и переведен на искусственную вентиляцию легких. Помимо респираторной симптоматики обращало на себя внимание наличие гепатолиенального синдрома (печень увеличена до +14 см из-под края реберной дуги, селезенка – до +6 см, плотно-эластичной консистенции), артериальной гипертензии с максимальными цифрами артериального давления 125/80 мм рт. ст. и тахикардии до 160 уд/мин.

В целях гистологической верификации диагноза пациенту проведены торакотомия слева, открытая биопсия опухоли. В процессе оперативного вмешательства в левой плевральной полости было выявлено около 200 мл гемолизированной крови, определялось гигантское объемное образование левого легкого бугристой формы, плотно-эластичной консистенции. Принимая во внимание семейный анамнез (КН у сиблинга) и локализацию поражения (левое легкое), дифференциально-диагностический ряд в первую очередь включал ППБ, что подтвердилось по результатам планового гистологического исследования.

Операционный материал составляли фрагменты ткани, где среди долек незрелого хряща визуализировались солидные поля, представленные областями с мелкими клетками округлой или веретеновидной формы. Определялись зоны инфильтрации клетками среднего размера, округлой формы, с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением (blastemalike), также отмечались скопления клеток с анаплазией. Фокально определялись 2 полости, выстланные уплощенными эпителиальными клетками, что могло соответствовать кистозному компоненту. При проведении иммуногистохимического исследования выявлена экспрессия белка S100, Myogenin, Desmin, SMA, WT1, PanCK, vimentin, CD99.

На основании результатов обследования, гистологической и иммуногистохимической картины опухоли установлен диагноз «ППБ нижней доли левого легкого, тип II/III». Материал пересмотрен в Международном регистре ППБ (Миннеаполис, США), где гистологический тип финализирован как III (солидный).

Принимая во внимание гистологический тип опухоли, пациенту было проведено дообследование в целях выявления отдаленного метастазирования, которое включало в себя остеосцинтиграфию с бисфосфонатами, мечеными технецием (^{99m}Tc), костномозговые пункции из 4 точек (проведены в момент биопсии опухоли), магнитно-резонансную томографию головного мозга с внутривенным контрастированием. Метастатическое поражение исключено. Таким образом, диагноз был финализирован как «ППБ нижней доли левого легкого, тип III. T2bN0M0. Стадия III по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study)».

Учитывая верифицированный гистологический диагноз и тяжесть состояния пациента, необходимо подчеркнуть, что обследование проводилось параллельно с началом специфической терапии. Использовались рекомендации Международного регистра ППБ, согласно которым неoadъювантная химиотерапия включала в себя 4 курса по схеме IVADo: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1-й день (8-й и 15-й дни в 1-м и 2-м курсах), актиномицин D $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1-й день, ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1–2-й дни, доксорубин $30 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1–2-й дни.

Первые 2 курса проводились в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, длительность искусственной вентиляции легких составила 23 дня. Пациент получал массивную сопроводительную терапию, включающую в том числе антимикробные препараты, кардиотонические средства. Это позволило купировать присоединившиеся инфекционные осложнения в виде пневмонии, энтероколита, а также развившийся сепсис с высевом из крови *Pseudomonas oryzae*.

После 4 курсов по схеме IVADo удалось добиться значительного (на 64%) сокращения размеров образования левого гемиторакса (с 1212 до 433 см^3). При этом структура опухоли претерпела изменения: появились участки кровоизлияний и кистозных полостей, воздушность обоих легких повысилась, степень компрессии на средостение и трахею снизилась (рисунки 1Б).

На данном этапе было проведено оперативное вмешательство в объеме реторакотомии слева с удалением опухоли нижней доли левого легкого. В процессе хирургического вмешательства выявлена инфильтрация опухолью грудной стенки в проекции биопсийного тракта, перикарда, диафрагмы, что потребовало выполнения атипичной резекции 9-го сегмента левого легкого и резекции левой половины купола диафрагмы.

Визуально опухоль была удалена радикально, что в дальнейшем подтвердилось результатами гистологического исследования: определялся фрагмент легкого с инкапсулированными некротическими массами, наличием безъядерного гиалинового хряща и скоплением клеток в состоянии кариорексиса. Витальных опухолевых клеток обнаружено не было, края резекции проходили вне зоны патоморфоза (R0-резекция). Таким образом, наблюдалась картина индуцированного посттерапевтического патоморфоза IV степени.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Локальная лучевая терапия не проводилась, учитывая радикальный характер оперативного вмешательства, а также наличие тотального патоморфоза в гистологическом препарате (рисунки 1В).

В дальнейшем пациенту была проведена адъювантная химиотерапия по схеме IVA: винкристин $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1-й день, актиномицин D $1,5 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1-й день, ифосфамид $3000 \text{ мг/м}^2/\text{сут}$ – 1-й день, 8 курсов. Последние курсы выполнялись в условиях онкологического стационара регионального центра.

В настоящее время пациент жив, длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 19 мес. Регулярные контрольные обследования выявляли постоперационные изменения, данных за рецидив получено не было. Таким образом, у пациента сохраняется полный ответ на проведенную терапию.

С учетом высокой частоты встречаемости ППБ в рамках DICER1-синдрома пациенту было проведено молекулярно-генетическое исследование с использованием метода высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing). В качестве биоматериала были использованы ткань опухоли, а также образцы периферической крови пациента. Выявлены патогенные генетические варианты в гене *DICER1*: соматическая миссенс-мутация в «горячей точке» – домене РНКазы IIIb с.51113G>A, p.(?) и

герминальный вариант в каноническом сайте сплайсинга с.2650+1G>A.

В связи с установленным патогенным герминальным вариантом в гене *DICER1*, а также наличием сиблинга, перенесшего КН, было проведено обследование родителей пациента и сиблинга. Герминальный вариант с.2650+1G>A был унаследован от матери как самим пациентом, так и его братом (рисунок 2). При анализе ткани КН, которая была диагностирована у сиблинга, в гене *DICER1* был обнаружен соматиче-

ский генетический вариант с.5428G>T, р.(?), который явился драйверным событием в развитии новообразования. Биоматериал других сиблингов пациента исследовать не удалось, тем не менее известно, что старшая сестра пациента имеет в анамнезе гистологически неverified кисту яичника, что вызывает настороженность по *DICER1*-синдрому и требует дальнейших исследований. На основании полученных данных построено семейное древо (рисунок 2).

Рисунок 1

КТ ОГК с контрастным усилением пациента Г.: А – инициальное исследование; Б – динамические изменения после 1 курса полихимиотерапии; В – динамические изменения после проведения хирургического лечения

Figure 1

A chest CT scan with contrast enhancement of patient G.: A – initial investigation; B – changes over time after the 1 cycle of chemotherapy; B – changes over time after surgical treatment

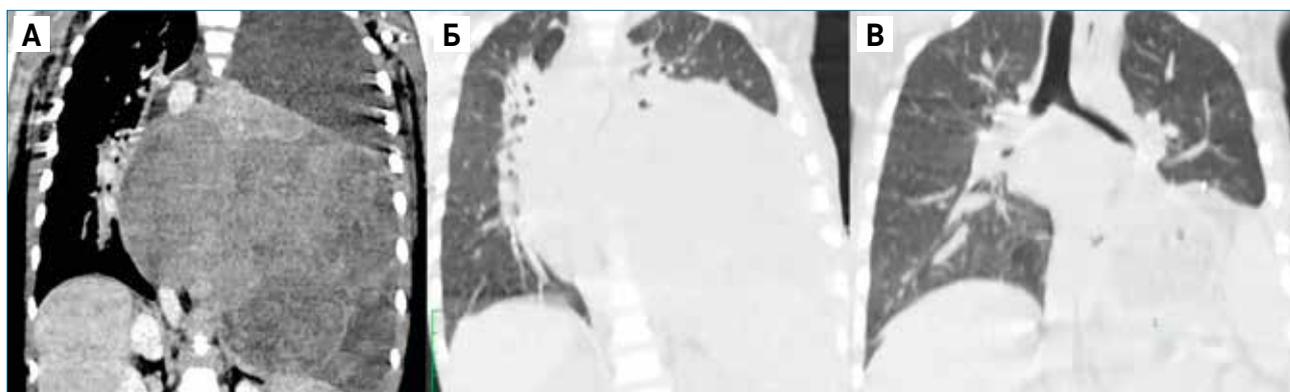
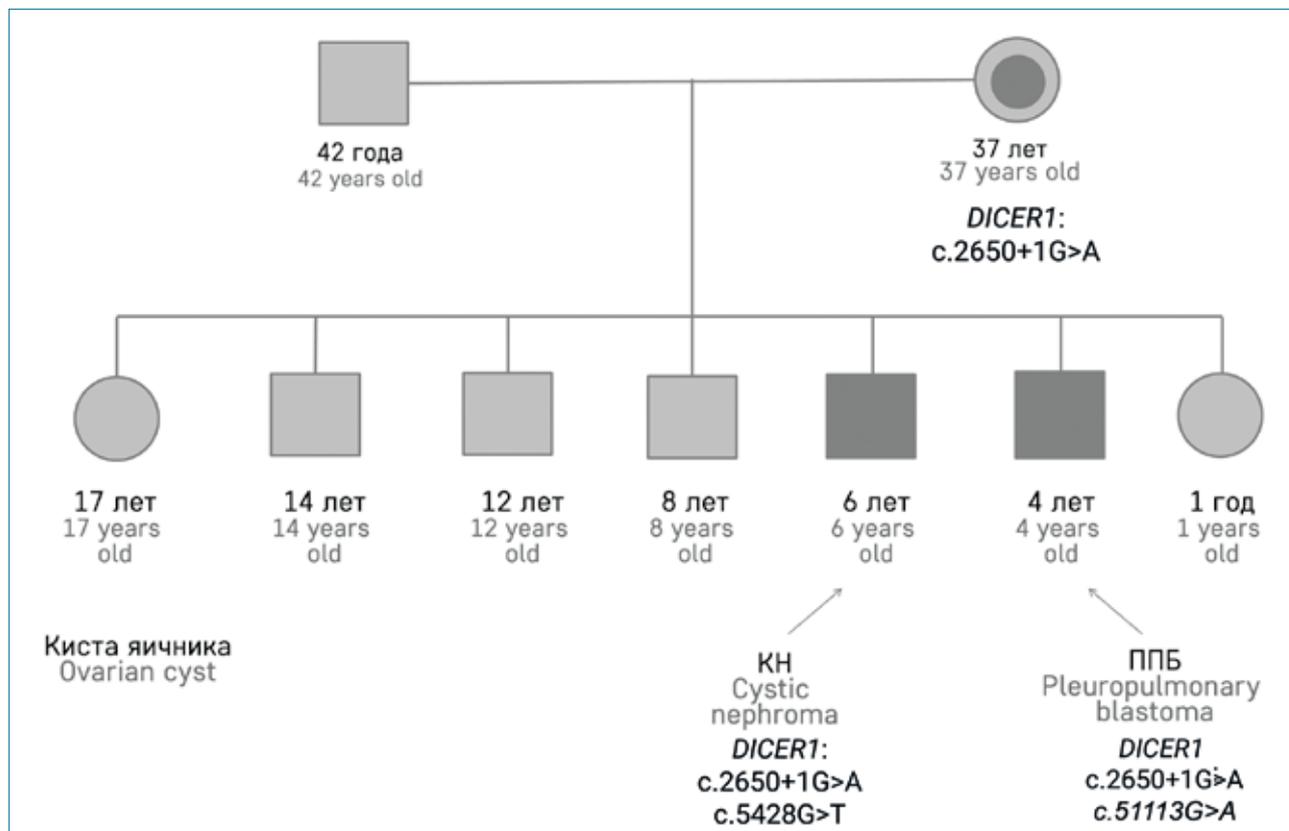


Рисунок 2

Семейное древо

Figure 2

A pedigree chart



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ППБ – очень редкая опухоль детского возраста, развивающаяся из плевропульмональной мезенхимы и ассоциированная с мутациями в гене *DICER1* [5].

ППБ включает в себя 3 подтипа с различной морфологией, способных трансформироваться с повышением злокачественного потенциала и ухудшением прогноза для жизни от I к III типу [5]. Для I (кистозного) типа характерно развитие в первые 3 года жизни с пиком формирования на первом году, описаны случаи внутриутробного развития. Типы II и III характеризуются кистозно-солидным и солидным строением соответственно. Данные типы преобладают у пациентов в возрасте 2–3 лет, являются агрессивными саркомами с плохим прогнозом, что требует комплексного подхода к терапии. Отдельно описывается тип Ig – регрессивный кистозный вариант ППБ, при котором клетки не подвержены пролиферации, а находятся в состоянии покоя или постепенной регрессии. Данный тип редко диагностируется и описывается в более старшей возрастной группе, что, вероятно, отражает способность I типа ППБ к самостоятельной инволюции [5, 7]. В описанном нами клиническом случае у пациента при проведении референса гистологических препаратов в Международном регистре ППБ был установлен III тип ППБ. При этом следует отметить, что точное разделение на II и III типы ППБ может быть затруднено, поскольку требует проведения морфологического исследования всего объема гетерогенной по структуре опухоли.

Клинически ППБ может проявляться локальной симптоматикой, ассоциированной с уменьшением объема функционирующей легочной паренхимы, дыхательной недостаточностью, сдавлением крупных бронхов, болевым синдромом, а также неспецифическими проявлениями, в том числе повышением температуры тела, слабостью [5, 8].

При проведении КТ ОГК с контрастным усилением ППБ представляет собой объемное образование, в зависимости от типа с солидными и/или кистозными компонентами с поражением легких и возможным вовлечением плевры. В целях исключения метастатической формы заболевания комплексное обследование должно включать в себя оценку костной системы, а также обязательное исследование головного мозга, так как для ППБ описаны случаи метастатического поражения центральной нервной системы. Поражение центральной нервной системы наиболее характерно в случае развития рецидива заболевания и, по данным различных исследований, превышает 10% [5, 9].

Окончательный диагноз устанавливается на основании гистологического исследования. Дифферен-

циально-диагностический ряд включает в себя как доброкачественные процессы кистозной природы – врожденную адематоэную легочную мальформацию и различные кисты для ППБ I типа, так и злокачественные процессы – саркомы мягких тканей, включая рабдомиосаркому, воспалительную миофибробластическую опухоль для ППБ типов II и III [2]. Это еще раз подчеркивает важность высокого уровня компетенций специалистов патологоанатомической службы для корректной постановки диагноза. По опубликованным данным Международного регистра ППБ, до 20% случаев, направленных на референс с диагнозом ППБ, после проведения центрального гистологического референса имели отличный от ППБ диагноз и, соответственно, требовали другой тактики терапии [5].

Комплексное лечение пациентов с ППБ obligato включает системную химиотерапию и оперативное вмешательство, опции лучевой терапии в первой линии остаются дискуссионными [5, 8]. Однако в рекомендациях по терапии ППБ у детей и подростков, опубликованных в 2021 г. Европейской кооперативной группой по изучению редких опухолей (European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) совместно с проектом PARTNER (Paediatric Rare Tumours Network – European Registry), опции лучевой терапии рассматриваются при II/III типе в случае нерадикального хирургического вмешательства и наличия витальных опухолевых клеток в удаленном материале [10].

В описанном нами клиническом случае пациенту была проведена терапия по протоколу Международного регистра ППБ, включающая неоадьювантную химиотерапию по схеме IVADo (4 курса), позволившую добиться значительного регресса опухоли, отсроченное радикальное хирургическое вмешательство и адьювантную химиотерапию по схеме IVA (8 курсов). Показания к проведению локальной лучевой терапии отсутствовали.

Прогноз заболевания зависит в первую очередь от типа ППБ. Среди пациентов с типами I и Ig общая выживаемость составляет 91%, а при II и III типах – 71% и 53% соответственно [5]. По данным M. Sparber-Sauer и соавт., прогрессирующая/рецидивирующая ППБ встречается в 33% случаев и представлена II и III типами [11].

В 1996 г. в работе J.R. Priest и соавт. был описан ряд случаев ППБ у пациентов, в семьях которых встречались другие злокачественные и незлокачественные состояния, которые, по мнению группы авторов, могли быть связаны друг с другом [12]. Так, в 20% случаев в семейном анамнезе были описаны КН и рабдомиосаркома. Это подтвердилось в исследованиях D.A. Hill, согласно которым у пациентов с

ППБ были обнаружены герминальные мутации в гене *DICER1*, что также повышало риск развития других злокачественных новообразований [13].

Ген *DICER1* – это ген-супрессор опухолевого роста, расположенный на длинном плече 14-й хромосомы, который кодирует эндонуклеазу, расщепляющую предшественников микроРНК в зрелые микроРНК, что является частью процесса их созревания и играет одну из ключевых ролей в путях РНК-интерференции. Таким образом, ген вовлечен в посттранскрипционное регулирование более 30% белок-кодирующих генов (трансляция). Помимо описанной функции ген *DICER1* участвует в процессинге и апоптозе ДНК, инициируя распад хромосомной ДНК – ключевого шага в процессе контролируемой клеточной гибели [14].

Патогенные герминальные варианты в гене *DICER1* приводят к развитию редкого генетического заболевания – *DICER1*-синдрома. У большинства пациентов с *DICER1*-синдромом при проведении молекулярно-генетического исследования определяется герминальная мутация по типу “loss-of-function” и вторая соматическая миссенс-мутация в одном из 5 кодонов каталитического домена РНКазы IIIb (E1705, D1709, G1809, D1810, E1813) [4]. Согласно одной из доступных баз данных результатов полногеномного секвенирования (Exome Aggregation Consortium), частота встречаемости предполагаемых патогенных герминальных вариантов *DICER1* в популяции варьирует от 1:2529 до 1:10 600. *DICER1*-синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, определяет плеiotропную предрасположенность к развитию опухолей и имеет пониженную пенетрантность, что, возможно, снижает частоту выявления семейных случаев данного синдрома, так как только у трети носителей патогенного варианта в гене *DICER1* наблюдается клиническая симптоматика заболевания [4]. ППБ развивается в рамках *DICER1*-синдрома примерно в 75% случаев, большинство из них наследственные, но 10–20% пациентов имеют герминальные мутации в гене *DICER1*, возникшие *de novo* [4, 5]. Так, в исследовании M. Brennehan и соавт. было выявлено, что в 87% случаев герминальная мутация в гене *DICER1* унаследована пациентом от одного из родителей [15].

На сегодняшний день спектр заболеваний, ассоциированных с синдромом, включает в себя как злокачественные процессы, так и незлокачественные состояния, в частности ППБ, КН, ОКСЛ, ЭРМС шейки матки, пинеобластоме, многоузловой зоб и другие состояния [3, 6]. Интересна тканеспецифичность экспрессии гена *DICER1* (легкие, почки, щитовидная железа, яичники, головной мозг), что отражает вышеописанную топикую поражения [16].

Стоит отметить, что между больными, у которых ППБ развилась на фоне только соматических событий, и пациентами, в основе заболевания которых лежит синдром предрасположенности к *DICER1*-ассоциированным опухолям, клинических различий нет [5]. В то же время наличие синдрома влияет на дальнейшее наблюдение за пациентом и его семьей в связи с возможным развитием других ассоциированных с *DICER1* заболеваний в течение жизни.

Авторами на основании анализа данных международного регистра ППБ выделены большие и малые признаки *DICER1*-синдрома, согласно которым определяются показания для генетического консультирования и тестирования *DICER1*. К большим признакам, по мнению авторов, относятся ППБ, кисты легких, особенно с множественными септами, ЭРМС торакальной локализации, КН, саркомы мочевого тракта, включая недифференцированный тип, ОКСЛ яичников, гинандробластома, ЭРМС шейки матки или яичников, нейроэндокринные опухоли мочеполовой системы, многоузловой зоб и дифференцированный рак щитовидной железы в детском возрасте, назальная хондромезенхимальная гамартома, медуллоэпителиома цилиарного тела, пинеобластома, гипофизарная бластома [3, 17].

Важно отметить, что при выявлении у пациента герминального патогенного варианта в гене *DICER1* рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования всем родственникам первой линии, начиная с родителей пациента [3].

Носителям патогенных герминальных вариантов в гене *DICER1* показано проведение скрининга в целях раннего выявления *DICER1*-ассоциированных новообразований [3]. При скрининге особое внимание следует обратить на детей до 7 лет, так как в этом возрасте отмечается высокий риск возникновения ППБ. В случае выявления патогенного герминального варианта гена *DICER1* пациенту рекомендуется проведение КТ ОГК в возрасте 9 месяцев. Если признаки кист или других аномалий не определяются, следующее исследование проводится ориентировочно в 2,5 года. При отсутствии патологических изменений в дальнейшем рекомендована рентгенография ОГК каждые 6 мес до 7 лет, а затем ежегодно до 12 лет. Отдельно отмечено, что в случае подтвержденной семейной формы *DICER1*-синдрома у беременной женщины рекомендовано проведение ультразвукового исследования плода в III триместре в целях раннего скрининга на наличие новообразований у плода, а также генетическое исследование герминального материала новорожденного в возрасте до 3 месяцев [3].

В работе L.A. Doros и соавт. описаны случаи наследственного *DICER1*-синдрома, изучена семейная

ассоциация КН и ППБ [18]. Отмечено, что наличие КН у ребенка с подтвержденной мутацией в гене *DICER1* должно насторожить врача о возможном риске возникновения ППБ и других ассоциированных с *DICER1*-синдромом состояний у пробанда и/или членов семьи.

D.R. Stewart и соавт. опубликовали результаты крупного исследования, направленного на изучение риска возникновения новообразований у лиц с герминальным патогенным вариантом в гене *DICER1* и членов их семей. Исследование включало 207 пациентов. Были определены наиболее часто встречающиеся опухоли: ППБ, ОКСЛ, КН. В то же время было выявлено, что у большинства пациентов с герминальной мутацией в гене *DICER1* не было клинических проявлений наследственного синдрома: к 50 годам опухоль возникала лишь у 19,3% пациентов [19], что еще раз подчеркивает отсутствие абсолютной корреляции между генотипом и фенотипом и довольно низкую пенетрантность синдрома.

Рассматривая тактику ведения пациентов с семейной формой *DICER1*-синдрома, важно отметить сложность проведения дифференциальной диагностики кистозных образований легких и ППБ I типа. Окончательный диагноз влияет на тактику ведения: у больных с врожденными кистами легких более чем в 70% случаев используется выжидательная стратегия [20], в то же время у пациентов с ППБ может наблюдаться агрессивный рост опухоли, что требует срочного начала терапии. Одним из коллективов авторов предложен алгоритм дифференциальной диагностики на основании клинических и рентгенологических проявлений заболевания, однако выявление у пациента с кистозным образованием легкого герминальной мутации гена *DICER1* является показанием к резекции органа [21].

Скрининг носителей мутации позволяет диагностировать опухоли, ассоциированные с *DICER1*-синдромом, на ранних стадиях заболевания и улучшать прогноз. Помимо описанного ранее диагностического поиска ППБ у детей с семейной формой *DICER1*-синдрома необходимо проводить комплекс обследований, направленных на выявление других опухолей и состояний, включающих ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, щитовидной железы, офтальмологическое обследование.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный нами клинический случай отражает многокомпонентный подход к диагностике и терапии одной из самых распространенных злокачественных опухолей детского возраста, ассоциированной с *DICER1*-синдромом, – ППБ.

Выводы указывают на необходимость проведения обязательного медико-генетического консультирования членов семьи носителя патогенного герминального варианта в гене *DICER1*. Обнаружение семейной формы синдрома является показанием к диспансерному наблюдению родственников носителей патогенного генетического варианта, особенно детей и молодых взрослых, учитывая снижение риска развития ассоциированных состояний с возрастом.

Данный подход позволяет оптимизировать процесс ведения пациентов, включая своевременную оценку герминального статуса, обеспечение прицельного наблюдения в целях выявления возможных заболеваний, ассоциированных с *DICER1*-синдромом, на более ранних стадиях, что может обеспечить лучший прогноз в дальнейшем.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы выражают глубокую благодарность ведущему исследователю Международного регистра плевропульмональной бластомы/регистра *DICER1* Kris Ann P. Schultz (Детская больница Миннесоты, США) и профессору Louis P. Dehner (Медицинский центр Вашингтонского университета, Сент-Луис, США) за консультативную помощь и проведение референса гистологических препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Yasko L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

Maslenkova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6818-4027>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Kurnikova M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0900-6874>

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

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

Литература

- Manivel J.C., Priest J.R., Watterson J., Steiner M., Woods W.G., Wick M.R., et al. Pleuropulmonary blastoma. The so-called pulmonary blastoma of childhood. *Cancer*. 1988; 62 (8): 1516–26. DOI: 10.1002/1097-0142(19881015) 62:8<1516::aid-cn-cr2820620812>3.0.co;2-3
- Dishop M.K., Kuruvilla S. Primary and metastatic lung tumors in the pediatric population: a review and 25-year experience at a large children's hospital. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132 (7): 1079–103. DOI: 10.5858/2008-132-1079-PAMLT1
- Schultz K.A.P., Williams G.M., Kamihara J., Stewart D.R., Harris A.K., Bauer A.J., et al. *DICER1* and Associated Conditions: Identification of At-risk Individuals and Recommended Surveillance Strategies. *Clin Cancer Res* 2018; 24 (10): 2251–61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3089
- Schultz K.A.P., Stewart D.R., Kamihara J., Bauer A.J., Merideth M.A., Stratton P., et al. *DICER1* Tumor Predisposition. 2014 Apr 24 [updated 2020 Apr 30]. In: Adam M.P., Mirzazadeh G.M., Pagon R.A., Wallace S.E., Bean L.J.H., Gripp K.W., Amemiya A. (eds.). *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2022.
- Messinger Y.H., Stewart D.R., Priest J.R., Williams G.M., Harris A.K., Schultz K.A.P., et al. Pleuropulmonary blastoma: a report on 350 central pathology-confirmed pleuropulmonary blastoma cases by the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *Cancer* 2015; 121 (2): 276–85. DOI: 10.1002/cncr.29032
- Caroleo A.M., De Ioris M.A., Boccuto L., Alessi I., Del Baldo G., Cacchione A., et al. *DICER1* Syndrome and Cancer Predisposition: From a Rare Pediatric Tumor to Lifetime Risk. *Front Oncol* 2021; 10: 614541. DOI: 10.3389/fonc.2020.614541
- Hill D.A., Jarzembowski J.A., Priest J.R., Williams G.M., Schoettler P., Dehner L.P. Type I pleuropulmonary blastoma: pathology and biology study of 51 cases from the international pleuropulmonary blastoma registry. *Am J Surg Pathol* 2008; 32 (2): 282–95. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181484165
- Bisogno G., Brennan B., Orbach D., Stachowicz-Stencel T., Cecchetto G., Indolfi P., et al. Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 2014; 50 (1): 178–84. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.08.015
- Priest J.R., Magnuson J., Williams G.M., Abromowitch M., Byrd R., Sprinz P., et al. Cerebral metastasis and other central nervous system complications of pleuropulmonary blastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (3): 266–73. DOI: 10.1002/pbc.20937
- Bisogno G., Sarnacki S., Stachowicz-Stencel T., Minard Colin V., Ferrari A., Godzinski J., et al. Pleuropulmonary blastoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnostic and therapeutic recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 4: e29045. DOI: 10.1002/pbc.29045
- Sparber-Sauer M., Tagarelli A., Seitz G., Sorg B., Bien E., Bel-Ami T., et al. Children with progressive and relapsed pleuropulmonary blastoma: A European collaborative analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (12): e29268. DOI: 10.1002/pbc.29268
- Priest J.R., Watterson J., Strong L., Huff V., Woods W.G., Byrd R.L., et al. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996; 128 (2): 220–4. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)70393-1
- Hill D.A., Ivanovich J., Priest J.R., Gurnett C.A., Dehner L.P., Desruisseau D., et al. *DICER1* mutations in familial pleuropulmonary blastoma. *Science* 2009; 325 (5943): 965. DOI: 10.1126/science.1174334
- Robertson J.C., Jorczyk C.L., Oxford J.T. *DICER1* Syndrome: *DICER1* Mutations in Rare Cancers. *Cancers (Basel)* 2018; 10 (5): 143. DOI: 10.3390/cancers10050143
- Brenneman M., Field A., Yang J., Williams G., Doros L., Rossi C., et al. Temporal order of RNase IIIb and loss-of-function mutations during development determines phenotype in *DICER1* syndrome: a unique variant of the two-hit tumor suppression model. *F1000Res* 2015; 4: 214. DOI: 10.12688/f1000research.6746.2
- Kim J., Amanda F., Schultz K.A.P., Hill D.A., Stewart D.R. The prevalence of *DICER1* pathogenic variation in population databases. *Int J Cancer* 2017; 141 (10): 2030–6. DOI: 10.1002/ijc.30907
- Шульц К.Э.П., Вилльямс Г.М., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.П., Хилл Э.Д., Денер Л.П. и соавт. *DICER1*-синдром и плевропульмональная бластома: отчет Международного регистра плевропульмональной бластомы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2017; 4 (4): 9–19. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-13-19
- Doros L.A., Rossi C.T., Yang J., Field A., Williams G.M., Messinger Y., et al. *DICER1* mutations in childhood cystic nephroma and its relationship to *DICER1*-renal sarcoma. *Mod Pathol* 2014; 27 (9): 1267–80. DOI: 10.1038/modpathol.2013.242
- Stewart D.R., Best A.F., Williams G.M., Harney L.A., Carr A.G., Harris A.K., et al. Neoplasm Risk Among Individuals with a Pathogenic Germline Variant in *DICER1*. *J Clin Oncol* 2019; 37 (8): 668–76. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.4678
- Kantor N., Wayne C., Nasr A. Symptom development in originally asymptomatic CPAM diagnosed prenatally: a systematic review. *Pediatr Surg Int* 2018; 34 (6): 613–20. DOI: 10.1007/s00383-018-4264-y
- Feinberg A., Hall N.J., Williams G.M., Schultz K.A.P., Miniati D., Hill D.A., et al. Can congenital pulmonary airway malformation be distinguished from Type I pleuropulmonary blastoma based on clinical and radiological features? *J Pediatr Surg* 2016; 51 (1): 33–7. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.10.019

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 28.03.2022
Принята к печати 15.04.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль

П.В. Краличкин¹, М.В. Телешова¹, И.В. Сидоров¹, Д.М. Коновалов¹, А.Е. Друй¹, Н.Н. Меркулов¹, Д.Г. Ахаладзе¹, А.П. Троицкая², И.Е. Волкова², Т.В. Шаманская¹, Н.В. Жуков¹, Н.В. Мякова¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
²ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница», Ярославль

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

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (ЗГНО) – редкая агрессивная мезенхимальная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), отличающаяся высоким потенциалом злокачественности. Характерным является поражение ЖКТ с преимущественным развитием в стенке тонкой кишки. В основе развития ЗГНО лежат хромосомные транслокации t(12;22)(q13;q12) и t(2;22)(q34;q12), приводящие к формированию химерных транскриптов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* соответственно. В международной литературе представлены единичные случаи развития данного вида новообразования у детей и подростков. В настоящей статье описан случай развития метастатической формы ЗГНО у мальчика в возрасте 6 лет. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Диагноз был подтвержден гистологически и методом высокопроизводительного секвенирования «РНК экзом», по результатам которого выявлен характерный химерный транскрипт *EWSR1-ATF1*. Описана терапия заболевания, включающая помимо применения интенсивной химиотерапии назначение с-Met/ALK-ингибитора кризотиниба с транзитным противоопухолевым эффектом. Представлен обзор литературы, описывающий клинические особенности, патогенез, дифференциальную диагностику и подходы к терапии ЗГНО.

Ключевые слова: злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль, дети, кризотиниб, химиотерапия

Краличкин П.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 142–51. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.03.2022
Accepted 15.04.2022

Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor

P.V. Kralichkin¹, M.V. Teleshova¹, I.V. Sidorov¹, D.M. Konovalov¹, A.E. Druy¹, N.N. Merkulov¹, D.G. Akhaladze¹, A.P. Troitskaya², I.E. Volkova², T.V. Shamanskaya¹, N.V. Zhukov¹, N.V. Myakova¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow
²Regional Children's Clinical Hospital, Yaroslavl

Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (GNET) is a rare, aggressive, highly malignant mesenchymal tumor of the gastrointestinal tract. It commonly arises within the gastrointestinal tract, mostly involving the small intestine. The molecular features of GNET include chromosomal translocations t(12;22)(q13;q12) and t(2;22)(q34;q12) resulting in *EWSR1-ATF1* and *EWSR1-CREB1* gene fusions, respectively. Only a few cases of GNET in children and adolescents have been described in the international literature. Here, we report a case of metastatic GNET in a 6-year-old boy. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The diagnosis was confirmed histologically and by high-throughput RNA exome sequencing which revealed the typical *EWSR1-ATF1* fusion transcript. In this article, we give the details of the patient's treatment that included intensive chemotherapy and the administration of the c-Met/ALK inhibitor crizotinib with a transient antitumor effect. We also provide a literature review describing the clinical features and pathogenesis of GNET, its differential diagnosis and treatment approaches.

Key words: malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor, children, crizotinib, chemotherapy

Kralichkin P.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 142–51.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-142-151

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 at the Dmitry Rogachev
National Medical Research Center
of Pediatric Hematology, Oncology and
Immunology of Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru

Злокачественная гастроинтестинальная нейроэктодермальная опухоль (ЗГНО), также известная как светлоклеточная саркомоподобная опухоль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), – редкое агрессивное новообразование мезенхимального происхождения, поражающее ЖКТ, характеризующееся частым развитием отдаленных метастазов, локальных рецидивов и неблагоприятным прогнозом [1, 2]. По данным литературы, на декабрь 2021 г.

было описано 111 случаев заболевания ЗГНО [3]. Опухоль преимущественно поражает молодых взрослых (средний возраст 42 года) [4], развитие ЗГНО у детей и подростков представлено описаниями единичных случаев [5, 6]. Сложностью в диагностике ЗГНО является схожесть клинико-патоморфологических паттернов со светлоклеточной саркомой мягких тканей (ССМТ), поскольку последняя также может характеризоваться висцеральными поражениями [7],

при этом обе опухоли демонстрируют общее драйверное событие – хромосомные транслокации $t(12; 22)(q13; q12)$ и $t(2; 22)(q34; q12)$ с образованием химерных транскриптов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* соответственно [8].

Представление нового клинического случая ЗГНО имеет ценность для всего научного сообщества в связи с редкостью данной нозологии, в особенности в педиатрической популяции. В статье описывается клинический случай развития ЗГНО с подтвержденным химерным транскриптом *EWSR1-ATF1* у ребенка 6 лет с метастатическим поражением легких. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 6 лет, был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о тактике локального контроля. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 2-й беременности, протекавшей без особенностей. Роды 2-е, самопроизвольные, в срок. Асфиксия в родах, обвитие пуповины вокруг шеи. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов, масса при рождении 3900 г, рост 58 см. Из родильного дома выписан на 3-и сутки жизни. Раннее развитие без особенностей.

Заболевание дебютировало в возрасте 6 лет, когда впервые появились боли в животе, жидкий стул, снижение веса (потеря 2 кг в течение 6 мес). По месту жительства была выполнена магнитно-резонансная томография ОБП, патологии не выявлено. Через 1 мес в связи с продолжающимся абдоминальным болевым синдромом была проведена фиброгастроудоденоскопия, выявлена компрессия стенки верхней трети желудка объемным образованием. По данным ультразвукового исследования (УЗИ) ОБП было заподозрено объемное образование левой почки в области верхнего сегмента с неровными бугристыми контурами, зоной распада, без четкой анатомической локализации первичной опухоли. В связи с выявленной патологией, болевым синдромом, пациент был экстренно госпитализирован в отделение онкологии и гематологии ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница» г. Ярославля.

Проведен ряд диагностических исследований: по результатам УЗИ ОБП и почек забрюшинно слева выявлено объемное образование размерами $150 \times 140 \times 130$ мм (объем 1419 см^3), с неровными бугристыми контурами, зоной некроза в центре. На компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) и ОБП были выявлены множественные мягкотканые очаги обоих легких (размерами до 12×8 мм), в левой половине забрюшинного

пространства на уровне тел позвонков Th10–L4 определялось образование размерами $113 \times 140 \times 120$ мм (объем 987 см^3), прилежащее к верхнему полюсу левой почки, медиальному краю селезенки, хвосту и телу поджелудочной железы, брюшному отделу аорты, чревному стволу, почечной артерии и вене, которые, в свою очередь, проходили сквозь массу опухоли (рисунки 1, 2). По данным миелограммы признаков поражения костного мозга не выявлено. Следующим этапом была проведена лапароскопическая биопсия опухоли.

В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены гистологическое, иммуногистохимическое (ИГХ) и цитогенетическое исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), в ходе которых были выявлены патологические изменения, соответствующие ЗГНО, в том числе перестройка гена *EWSR1*. При морфологическом исследовании опухоль была представлена солидными, преимущественно неупорядоченными, полями клеток среднего размера эпителиоидной или веретеновидной формы с умеренным количеством эозинофильной цитоплазмы и овоидными ядрами с дисперсным хроматином. При реакции Перлса выявлялись депозиты гемосидерина. При проведении ИГХ-исследования выявлена экспрессия ALKD5F3 (анти-ALK (D5F3)), SOX10 (SRV-Box транскрипционный фактор 10), Vimentin (виметин), белка S100, TLE1 (трансдуциноподобный усилитель расщепления 1), INI1 (интегразный интерфактор 1) CD57 (кластер дифференцировки 57), NKX2.2 (NK2 гомеобокс 2), CD56 (кластер дифференцировки 56) (рисунки 3–7).

Диагноз был подтвержден методом высокопроизводительного секвенирования «РНК экзом», по результатам которого выявлен химерный транскрипт *EWSR1-ATF1*. Учитывая данные анамнеза заболевания, комплексного обследования, результатов биопсии, гистологического и молекулярно-генетического исследований, установлен окончательный диагноз: ЗГНО брюшной полости и забрюшинного пространства с метастатическим поражением легких. T2bN0M1. Клиническая группа по IRS IV.

По результатам проведенных исследований в связи с отсутствием единых стандартов лечения данного гистологического типа опухоли была рекомендована инициация специфической терапии по протоколу Немецкой группы по лечению сарком мягких тканей CWS, версия 2009 г., ветвь для метастатических форм, схема CEVAIE (карбоплатин, эпирубицин, винкристин, актиномицин D, ифосфамид, этопозид) [9].

После 2 курсов ПХТ было проведено контрольное обследование – КТ ОГК и ОБП, по результатам которой отмечалось уменьшение размеров и количества очагов в легких, а также сокращение обра-

Рисунок 1

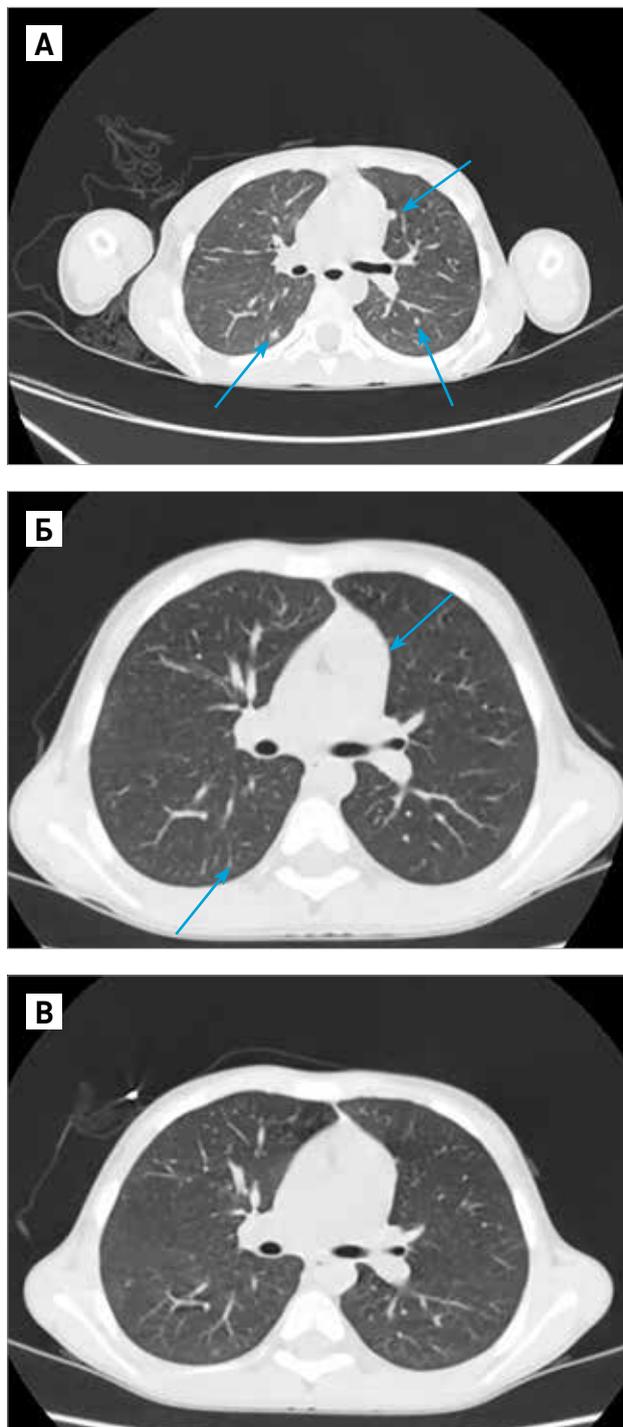
КТ ОГК с контрастным усилением, стрелками показаны очаги в паренхиме легких

А – инициальное исследование: множественные мягкотканые очаги обоих легких; Б – после 6 курсов полихимиотерапии (ПХТ): уменьшение количества и размеров очагов в легких, появления «свежих» очагов не отмечено; В – после 9 курсов ПХТ на фоне приема кризотиниба: без отрицательной динамики, уменьшение количества патологических очагов

Figure 1

Contrast-enhanced computed tomography (CT) of the chest (lesions in the lung parenchyma are indicated by arrows)

A – a baseline investigation: multiple soft-tissue lesions in both lungs; Б – after 6 courses of chemotherapy: a decrease in the size and number of the lung lesions, no signs of any new lesions; В – after 9 courses of chemotherapy and treatment with crizotinib: no signs of disease progression, a decrease in the number of the lesions

**Рисунок 2**

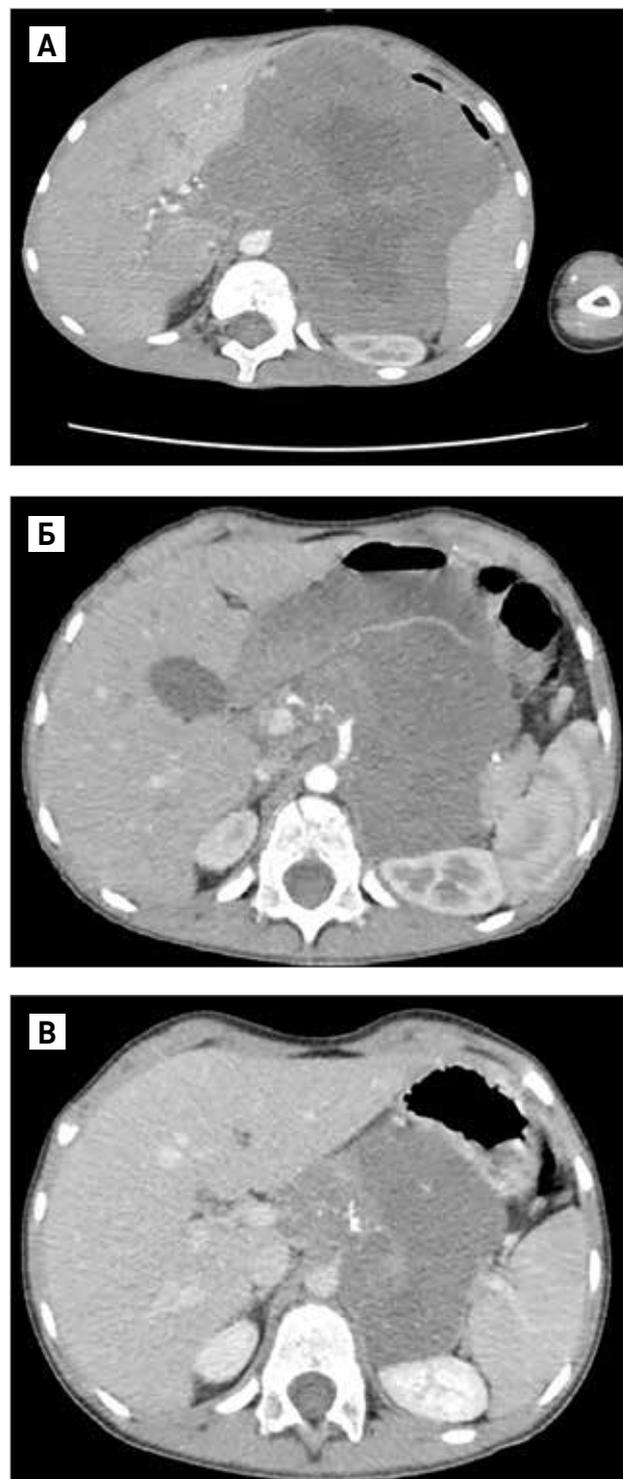
КТ ОБП с контрастным усилением

А – инициальное исследование: опухоль забрюшинного пространства слева на уровне тел позвонков Th10–L4 с вовлечением близлежащих структур, прохождением крупных сосудов в толще образования, объем 987 см³; Б – после 6 курсов ПХТ: сокращение объема опухоли на 66%; В – после 9 курсов ПХТ на фоне приема кризотиниба: сокращение объема опухоли на 73%

Figure 2

Contrast-enhanced abdominal CT

A – a baseline investigation: a retroperitoneal tumor on the left at the Th10–L4 level, containing large blood vessels and involving neighboring structures, V = 987 cm³; Б – after 6 courses of chemotherapy: a 66% reduction in the tumor volume; В – after 9 courses of chemotherapy and treatment with crizotinib: a 73% reduction in the tumor volume



зования брюшной полости на 38% (уменьшение размеров до 117 × 88 × 114 мм (объем 610 см³). Тем не менее выполнение радикального хирургического вмешательства не представлялось возможным, учитывая распространенность опухоли и вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудов.

Было принято решение о продолжении ПХТ. На контрольном обследовании после 4 курсов ПХТ (КТ ОГК и ОБП) отмечено сохранение ранее выявленных очагов в легких с незначительным сокращением размеров до 85 × 85 × 90 мм (объем 338 см³), в целом сокращение составило 66% от инициального объема опухоли.

Рисунок 3

Опухоль состоит из крупных клеток с обильной оптически пустой цитоплазмой и крупными овоидными ядрами, клетки организованы в небольшие гнезда, разделенные тонкими фиброзными септами. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 3

The tumor is made up of large cells with abundant empty-appearing cytoplasm and large ovoid nuclei; the cells are arranged in small nests separated by thin fibrous septa. Hematoxylin & eosin staining × 200

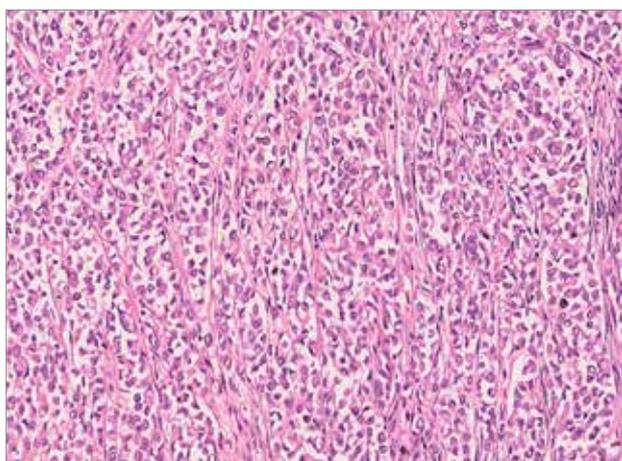


Рисунок 4

В структуре опухоли встречаются единичные гигантские многоядерные клетки (стрелка). Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 4

There are individual multinucleated giant cells (indicated by an arrow) in the tumor. Hematoxylin & eosin staining × 200

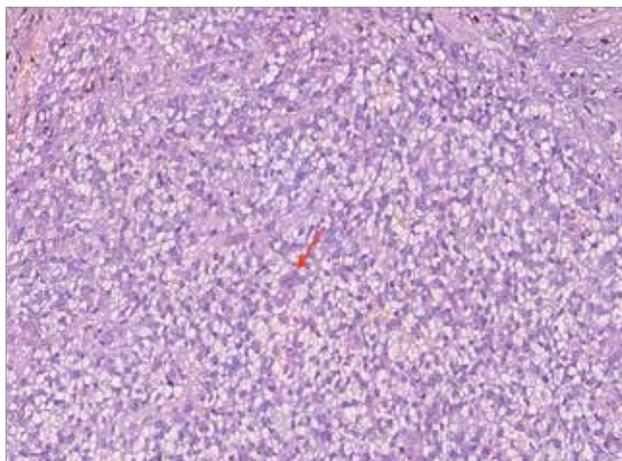


Рисунок 5

Диффузная экспрессия S100 в клетках опухоли. ИГХ-исследование, × 400

Figure 5

Diffuse S100 expression in the tumor cells. Immunohistochemistry (IHC), × 400



Рисунок 6

Диффузная экспрессия SOX10 в клетках опухоли. ИГХ-исследование, × 400

Figure 6

Diffuse SOX10 expression in the tumor cells. IHC, × 400

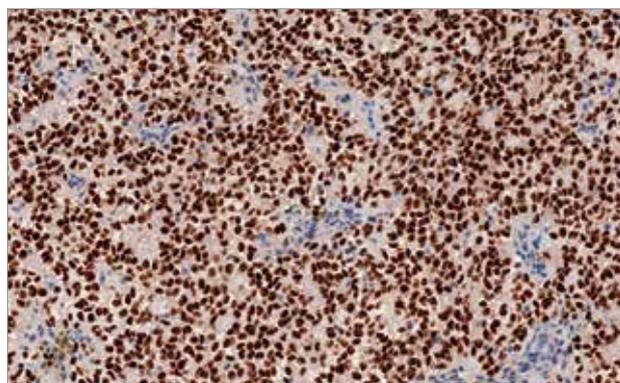
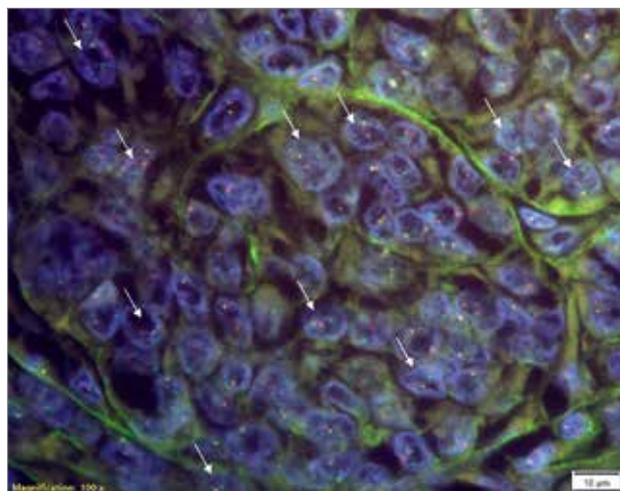


Рисунок 7

EWSR1 BA зонд. FISH, × 1000. Перестройка гена *EWSR1* показана стрелками

Figure 7

The *EWSR1* BA probe. Fluorescence *in situ* hybridization, × 1000. The *EWSR1* gene rearrangement is indicated by arrows



После 6 курсов ПХТ пациент был госпитализирован в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для решения вопроса о выполнении оперативного вмешательства. Однако, принимая во внимание невозможность проведения хирургического лечения без отсутствия риска тяжелых интра- и послеоперационных осложнений, резекции en bloc, от оперативного вмешательства решено отказаться.

В целях дальнейшего уменьшения опухолевой массы было принято решение о продолжении ПХТ с одновременной инициацией таргетной терапии ALK-/MET-ингибитором кризотинибом в дозе 265 мг/м²/сут перорально. Выбор кризотиниба обусловлен публикациями, свидетельствующими о его потенциальной активности у пациентов с ЗГНО [10].

После окончания 7-го курса ПХТ на фоне приема кризотиниба по результатам КТ ОГК и ОБП с контрастным усилением отмечено дальнейшее сокращение опухоли на 33% от предыдущих данных.

После 9-го курса специфической терапии на КТ ОГК и ОБП отмечалось отсутствие динамики со стороны ранее выявленных очагов в легких и размеров опухоли. Таким образом, на фоне добавления к стандартной ПХТ кризотиниба отмечен дополнительный регресс с последующей стабилизацией первичной опухоли, что потенциально могло указывать на эффективность данного препарата, однако радикальное хирургическое вмешательство по-прежнему оставалось крайне рискованным.

Следующим этапом проведена лапароскопия с биопсией опухоли. Также была выполнена торакоскопия, по результатам которой удален метастатический очаг S10 в пределах здоровых тканей левого легкого. По данным планового морфологического исследования во всех фрагментах новообразования был отмечен тотальный некроз опухолевой ткани.

Проведение лучевой терапии в качестве локального контроля не представлялось возможным ввиду радиорезистентности опухоли, а также высокой вероятности развития постлучевых осложнений, связанных с необходимостью подведения высокой суммарной очаговой дозы на большую площадь.

Принимая во внимание наличие тотального лечебного патоморфоза, что в свою очередь указывало на потенциальную химиочувствительность неопластического процесса, была продолжена специфическая терапия, согласно схеме поддерживающей терапии винорелбин/циклофосфамид, продемонстрировавшей свою активность при саркомах мягких тканей [11]. С учетом дополнительного регресса опухоли, отмеченного после добавления к стандартной терапии кризотиниба, принято решение о продолжении терапии в прежней дозе –

265 мг/м²/сут. От эскалации дозы препарата решено воздержаться в целях минимизации побочных эффектов на фоне параллельного проведения поддерживающей ПХТ. Однако, учитывая развитие тяжелого инфекционного эпизода, в дальнейшем в целях уменьшения токсичности терапии продолжен непрерывный прием кризотиниба в монорежиме с увеличением дозы до 560 мг/м²/сут. Через 2,5 мес приема кризотиниба была диагностирована системная прогрессия заболевания с поражением головного мозга, которая привела к смерти пациента. Длительность наблюдения от момента постановки диагноза составила 11 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

ЗГНО впервые была описана E. Zambrano и соавт. в 2003 г. под названием «богатая остеокластами опухоль ЖКТ, напоминающая ССМТ» [12]. Авторами были продемонстрированы морфологические, ИГХ- и молекулярно-генетические особенности новообразования, отличающие его от наиболее частой мезенхимальной опухоли, поражающей ЖКТ, гастроинтестинальной стромальной опухоли. В последующем данный вид злокачественного новообразования описывался в международной литературе как «светлоклеточная саркомоподобная опухоль ЖКТ», что подчеркивало морфологическое сходство с ССМТ [1]. Термин ЗГНО был предложен D.L. Stockman и соавт. в 2012 г. на основе комплексного изучения ультраструктурных и ИГХ-особенностей 16 случаев заболевания [4].

По данным обзора литературы, подготовленного R. Li и соавт., описано 96 случаев заболевания ЗГНО [13]. Отмечено превалирование лиц женского пола, соотношение мужчины:женщины составило 0,7:1. Медиана возраста составила 36 (разброс 5–86) лет, из которых 6 человек были до 19 лет. Таким образом, представленный нами пациент является одним из наиболее молодых, описанных в литературе [13].

Этиология ЗГНО неизвестна [1], однако имеются сообщения о ее развитии в качестве вторичной опухоли у пациентов, получавших терапию по поводу других видов злокачественных новообразований. Так, описан случай развития ЗГНО у пациента 33 лет, перенесшего в возрасте 11 лет гепатобластому и получавшего ПХТ в составе цисплатина и доксорубицина в комбинации с низкодозной лучевой терапией, которая потенциально могла способствовать возникновению ЗГНО [14]. Точная зона облучения авторам была неизвестна, но анатомическое расположение ЗГНО могло соответствовать ранее облученной области [14]. Возможная этиологическая связь с ранее проведенной лучевой терапией подчеркивается

в 2 сообщениях о развитии ЗГНО после облучения брюшной полости у пациентов с нейробластомой [15, 16], однако нельзя исключить, что авторы описывают одного и того же пациента. В сообщении J.C. Yang и соавт. ЗГНО была диагностирована у пациента в возрасте 15 лет, ранее получавшего лучевую терапию в низкой дозе (4,5 Гр) на область печени по поводу нейробластомы 4S стадии [15]. В литературе имеются описания развития опухоли также у взрослых больных, излеченных от других видов новообразований, в частности аденокарциномы желудка [17] и злокачественной меланомы кожи [18].

Клиническая картина заболевания неспецифична и характеризуется болями в животе, конституцией, эметическим синдромом, развитием асцита, однако возможно бессимптомное течение, в таком случае опухоль может быть случайно обнаружена при прохождении плановых осмотров. У некоторых пациентов наблюдаются симптомы в виде анорексии, похудения, гипертермии [1, 3, 19]. Лабораторно может выявляться анемия.

По данным обзора литературы, включающего 96 пациентов с ЗГНО, первичная локализация была представлена тонкой кишкой (67,0%), желудком (13,8%) и толстой кишкой (9,6%). Лимфатические узлы и печень являлись наиболее частой зоной метастазирования – 45,5% и 24,2% соответственно, реже наблюдалось метастазирование в легкие – 0,3% [13]. В. Chang и соавт., описавшие когорту из 19 пациентов с ЗГНО, отметили, что на момент постановки диагноза метастатическое поражение региональных лимфатических узлов отмечалось у 4 (23,5%) из 17 пациентов с известными данными, метастазы в печени – лишь у 1 (5,9%) [19].

Макроскопически размеры опухоли варьируют от 2 до 15 см (медиана 4,5 см) и представлены поражением стенки ЖКТ или эндофитными полипоидными массами, склонными к образованию изъязвлений, напоминающими собой карциному [1, 2].

Микроскопически опухоль состоит из мономорфных средних и относительно крупных овоидных или эпителиоидных клеток, которые имеют различное количество бледной эозинофильной, реже прозрачной цитоплазмы. Ядра центрально расположены, полигональные, с везикулярным хроматином. Ядрышки чаще всего маленькие и незаметные, хотя иногда встречаются макронуклеолы [1]. Архитектурно клетки чаще всего располагаются в виде диффузных пластов, однако без хорошо сформированных гнезд, которые являются более типичными для ССМТ [1]. Характерной особенностью ЗГНО является наличие многоядерных гигантских остеокластоподобных клеток, которые определяются примерно в половине случаев [1, 2, 12].

Как уже отмечалось выше, ЗГНО морфологически напоминает ССМТ, однако проведение ИГХ-иссле-

дования позволяет верифицировать окончательный диагноз. ИГХ-профиль в сравнении с ССМТ имеет ключевые отличительные черты: так, для ЗГНО характерна экспрессия белка S100 в сочетании с отсутствием специфичных меланоцитарных маркеров, таких как HMB-45, мелан-А, тирозиназа и транскрипционный фактор микроофтальмии [1]. Экспрессия опухолевыми клетками последних, напротив, является характерной чертой ССМТ [8]. Виментин выявляется в 100% случаев. Имеются данные об экспрессии ЗГНО нейроэндокринных маркеров. D.L. Stockman и соавт. на когорте из 16 пациентов с ЗГНО продемонстрировали 100% экспрессию опухолевыми клетками SOX10, другие нейрональные и нейроэндокринные маркеры характеризовались более вариабельной экспрессией: CD56 – 70%, синаптофизин – 56%, NB84 – 50%, нейрон-специфическая енолаза – 45% [4]. Маркеры CD117, DOG-1, CD34, встречающиеся в гастроинтестинальной стромальной опухоли, не экспрессируются, также отсутствует экспрессия десмина, гладкомышечного актина, цитокератина AE1/AE3 и CD99 [1, 4]. Экспрессия Ki-67 (MIB-1) обычно низкая, в диапазоне от 22 до 33% [4]. Многоядерные гигантские остеокластоподобные клетки являются CD68-позитивными. В настоящее время высказывается предположение, что ЗГНО развивается из гастроинтестинальных нейроэктодермальных клеток-предшественников [19].

Дифференциальный диагноз ЗГНО необходимо проводить с целым рядом новообразований, которые поражают ЖКТ, включая аденокарциному, гастроинтестинальную стромальную опухоль, лейомиосаркому, нейроэндокринные опухоли и лимфомы [1]. Принимая во внимание гистологическую картину, дифференциально-диагностический ряд должен быть дополнен ССМТ, метастатической меланомой, синовиальной саркомой, злокачественной периваскулярной эпителиоидноклеточной опухолью, гранулярно-клеточной опухолью, эпителиоидным вариантом злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, светлоклеточной карциномой почки и яичников [1].

Молекулярно-генетические изменения, характерные для ЗГНО, впервые описали E. Zambrano и соавт. в 2003 г., выполнив цитогенетический анализ 1 из 6 случаев и выявив кариотип 46,XX t(12;22)(q13;q12) [12]. В 2006 г. С. Antonescu и соавт. сообщили, что во всех 3 случаях ЗГНО были выявлены транслокации с участием хромосом 22 и 2, что приводило к слиянию генов *EWSR1* и *CREB1* [20]. D.L. Stockman и соавт. изучили 14 случаев ЗГНО, используя FISH. Перестройки гена *EWSR1* были выявлены в 12 случаях, при этом в качестве гена-партнера были идентифицированы *ATF1* ($n = 6$, 45%) и

CREB1 ($n = 3$, 23%), в 2 случаях их перестройки не определялись [4].

Следует подчеркнуть, что аналогичные РНК-транскрипты *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* являются типичными для ССМТ, что затрудняет проведение дифференциальной диагностики между 2 новообразованиями [8]. Таким образом, и ССМТ, и ЗГНО входят в спектр новообразований, характеризующихся формированием химерных генов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1*, к которым также относятся ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома, гиалинизирующая светлоклеточная карцинома слюнной железы, первичная легочная миксоидная саркома и миоэпителиальная карцинома мягких тканей [21] (таблица). Представленные данные указывают на то, что для верификации диагноза на молекулярном уровне недостаточно проведения только FISH с оценкой перестройки гена *EWSR1*, а необходима идентификация гена-партнера для сужения дифференциально-диагностического ряда [22].

В международной литературе обсуждается вопрос о том, рассматривать ли ЗГНО и ССМТ как две отдельные нозологические единицы или как один вид опухоли, характеризующийся различной степенью дифференцировки, на основе отсутствия (ЗГНО) или наличия (ССМТ) экспрессии меланоцитарных маркеров [2, 7]. С. Green и соавт. проанализировали описанные в литературе случаи ССМТ с поражением ЖКТ ($n = 13$) и ЗГНО ($n = 58$). Проведенный ими сравнительный анализ показал, что ЗГНО характеризовалась более ранним возрастом клинической презентации (33 года против 57 лет при ССМТ с поражением ЖКТ, $p < 0,01$) и сопоставимым распределением по полу в отличие от ССМТ с поражением ЖКТ, при которой отмечалось значительное преобладание мужчин (84,6%). Различий в локализации поражения, частоте выявления перестроек гена *EWSR1* отмечено не было. Интересным является то, что при ССМТ с поражением ЖКТ не был описан ген *CREB1* в качестве гена-партнера *EWSR1* в отличие от ЗГНО [7].

Помимо помощи в диагностике перестройка генов *EWSR1-ATF1* и *EWSR1-CREB1* при ЗГНО может дать понимание патогенеза этих новообразований, в частности показано, что данные химерные транскрипты активируют сигнальный путь MET, что потенциально может использоваться в терапевтических целях [10].

Опухоль у описанного нами пациента характеризовалась типичной гистологической картиной, включающей гигантские многоядерные остеокластоподобные клетки, ИГХ-профилем с отсутствием экспрессии меланоцитарных маркеров. Кроме этого, диагноз ЗГНО был подтвержден на молекулярном уровне путем выявления РНК-транскрипта *EWSR1-ATF1*, что в последующем повлияло на выбор

тирозинкиназного ингибитора, обладающего воздействием на сигнальный путь MET.

Методом выбора в терапии ЗГНО является радикальное удаление опухоли с диссекцией регионарных лимфатических узлов. Влияние адьювантной терапии на снижение риска развития рецидивов заболевания до настоящего времени четко не показано, в связи с этим большинство пациентов после проведения хирургического лечения остаются под динамическим наблюдением [22]. Следует также отметить, что ЗГНО по аналогии с ССМТ рассматривается как химиорезистентная опухоль [22]. В международной литературе описано применение большого количества комбинаций цитостатических препаратов, включая доксорубин или эпирубин и ифосфамид, доксорубин и дакарбазин, дакарбазин и цисплатин, винкристин, доксорубин и циклофосфамид, тем не менее данные сообщения не позволяют подтвердить обоснованность и целесообразность проведения ПХТ [3]. Подробный анализ метастатических форм ЗГНО и применения ПХТ представлен в статье Т. Kandler и соавт. [3]. Кроме того, авторы провели углубленный анализ 20 ЗГНО, используя технологию высокопроизводительного секвенирования ДНК и РНК, показавший, что ЗГНО характеризуются стабильным геномом. По одному случаю приходилось на гомозиготную потерю *CDKN2A/B* и мутации в генах *ASXL1*, *BCOR*, *BCORL1*, *CREBBP*, *ECT2L*, *MAGI2*, *TP53*, *SETD2* и *RARA*. Опухоли характеризовались низкой мутационной нагрузкой (медиана 1,25 мутации на мегабазу) и отсутствием микросателлитной нестабильности как маркеров эффективности иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [3].

Данные о проведении адьювантной лучевой терапии и ее эффективности отсутствуют [19], что, по-видимому, связано со сложной анатомической локализацией опухоли. При рецидиве заболевания повторная радикальная хирургическая резекция, включая удаление метастатических очагов, может способствовать увеличению времени до прогрессирования [3]. В настоящее время отсутствуют литературные данные о применении гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) при метастазах в пределах брюшной полости, что теоретически может улучшить выживаемость пациентов с ЗГНО [3]. Однако показано, что при метастазах в печени может применяться технология радиочастотной абляции [3].

В литературе представлены единичные сообщения о пациентах, которым проводилась молекулярно-направленная терапия, чаще всего с применением мультикиназных ингибиторов. V. Subbiah и соавт. описали пациента с рецидивом заболевания и наличием костных и печеночных метастазов, у которого назначение комбинации MET-/ALK-ингибитора

Таблица

Характеристика новообразований с РНК-транскриптами *EWSR1-CREB1* и *EWSR1-ATF1*. Адаптировано из [21]

Table

Characteristics of tumors with *EWSR1-CREB1* and *EWSR1-ATF1* RNA transcripts. Adapted from [21]

Опухоль Tumor	Локализация Location	Гистологическая картина Histology	ИГХ-картина Immunohistochemistry	Генетическая перестройка Genetic Rearrangement
Ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Angiomatoid fibrous histiocytoma	Конечности, обычно поверхностная локализация. Более редкие локализации включают легкие, средостение, забрюшинное пространство, головной мозг, кости, яичники и вульву Extremities, usually superficially. More rarely, it can be located in the lungs, mediastinum, retroperitoneum, brain, bones, ovaries or vulva	Нодулярный паттерн. Характерны фиброзная псевдокапсула и лимфоплазматическая манжетка. Пласты овоидных или веретеновидных клеток A nodular pattern. Typical features include a fibrous pseudocapsule and a lymphoplasmacytic cuff. Layers of ovoid or spindle-shaped cells	50% опухолей положительны к десмину. Также возможна экспрессия EMA, CD99 и CD68. Отрицательные реакции с миогенином и MyoD1 50% of tumors are desmin-positive. EMA, CD99 and CD68 expression can also be observed. Tumors are negative for myogenin and MyoD1	<i>EWSR1-CREB1</i> (преимущественно), <i>EWSR1-ATF1</i> (часто при необычной локализации), <i>FUS-ATF1</i> , <i>EWSR1-CREB1</i> (преимущественно), <i>EWSR1-ATF1</i> (часто обнаружены в случаях необычной локализации), <i>FUS-ATF1</i>
ССМТ Clear-cell sarcoma of soft tissue	Глубокие мягкие ткани конечностей, особенно стопы, голени Deep soft tissues of the extremities, particularly, in the feet, lower legs	Однородные овоидные или веретеновидные клетки со светлой или зернистой цитоплазмой, формирующие органоидные или гнездовые паттерны, окруженные тонкими фиброзными септами Uniform ovoid or spindle-shaped cells with clear or granular cytoplasm, arranged in organoid or nesting patterns, surrounded by thin fibrous septa	Диффузная экспрессия белка S100, HMB45, MelanA и MiTF в большинстве случаев. Положительные реакции с нейрональными или нейроэндокринными маркерами в части случаев Diffuse expression of S100, HMB45, MelanA and MiTF in the majority of cases. Sometimes, positive reactions for neuronal or neuroendocrine markers can be registered	<i>EWSR1-ATF1</i> (преимущественно), <i>EWSR1-CREB1</i> (в незначительной части), <i>EWSR1-ATF1</i> (преимущественно), <i>EWSR1-CREB1</i> (в небольшом числе случаев)
ЗГНО Gastrointestinal neuroectodermal tumor	Стенка тонкой кишки, желудка и толстой кишки The wall of the small intestine, stomach and large intestine	Мономорфные округлые или овоидные клетки со светлой или эозинофильной цитоплазмой, образующие пласты, альвеолярные или папиллярные паттерны. Различное количество остеокластоподобных гигантских клеток Monomorphic round or ovoid cells with clear or eosinophilic cytoplasm, arranged in layers, alveolar or papillary patterns. Variable numbers of osteoclast-like giant cells	Диффузная экспрессия белка S100, но отрицательные реакции с HMB45 и MelanA Diffuse expression of the S100 protein, negativity for HMB45 and MelanA	<i>EWSR1-CREB1</i> , <i>EWSR1-ATF1</i>
Первичная легочная миксоидная саркома Primary pulmonary myxoid sarcoma	Легкие, большинство опухолей имеют эндобронхиальный компонент Lungs, the majority of tumors have an endobronchial component	Ретикулярный паттерн тяжа или трабекулы из клеток в миксоидном матриксе. Клетки обычно однородные, но могут иметь различную атипию, а также демонстрировать фокальный или преимущественный солидный паттерн A reticular pattern of cords or trabeculae of cells in a myxoid matrix. Cells are usually uniform but can present with varying degree of atypia, demonstrating focal or predominantly solid pattern	Положительная экспрессия только виментина и иногда очагово EMA. Отрицательная реакция с белком S100, миелоидными маркерами, кератинами и нейроэндокринными маркерами Tumors are positive only for vimentin and sometimes focally positive for EMA; negative for the S100 protein, myeloid markers, keratins and neuroendocrine markers	<i>EWSR1-CREB1</i>
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома Hyalinizing clear cell carcinoma	Малые слюнные железы ротовой полости Minor salivary glands in the mouth	Инфильтративные трабекулы, тяжи или гнезда мономорфных клеток, богатых гликогеном, со светлой или эозинофильной зернистой цитоплазмой, окруженной гиалинизированными полосами с очагами миксогиалиновой стромы. Возможна незначительная клеточная атипия Infiltrative trabeculae, cords or nests of monomorphic glycogen-rich cells with clear or eosinophilic granular cytoplasm surrounded by hyalinized bands with foci of myxohyaline stroma. Some mild cellular atypia may be present	Экспрессия цитокератинов и EMA. Отрицательные реакции с актином, кальпонином и белком S100 Expression of cytokeratins and EMA. Negativity for actin, calponin, and the S100 protein	<i>EWSR1-ATF1</i>
Миоэпителиальные опухоли мягких тканей Myoepithelial tumors of soft tissues	Область малого таза Lesser pelvis	Эпителиоидные, овоидные, фокально веретеновидные клетки. Трабекулярный паттерн. Хондромиксоидная строма Epithelioid, ovoid, focally spindle-shaped cells. A trabecular pattern. Chondromyxoid stroma	Экспрессия белка S100, EMA фокально (другие маркеры миоэпителиальной дифференцировки, такие как панцитокератин, альфа-гладкомышечный актин, кальпонин, p63, GFAP, положительные) Expression of the S100 protein, focal expression of EMA (positivity for other markers of myoepithelial differentiation, such as pan-cytokeratin, alpha-smooth muscle actin, calponin, p63, GFAP)	<i>EWSR1-ATF1</i>

кризотиниба и мультикиназного ингибитора пазопаниба позволило достигнуть частичного ответа и стойкого улучшения состояния на протяжении 2 лет без значимой токсичности терапии [10]. Данный случай наряду с указанием на потенциальную активность кризотиниба у пациентов с ССМТ [23] явился основанием для назначения данного препарата нашему больному. P. Wolak и соавт. описали клинический случай пациента 12 лет с ЗГНО, которому был назначен пазопаниб после прогрессирования на фоне нескольких линий интенсивной цикловой ПХТ без значимого влияния на течение заболевания. Пациент погиб через 1,5 года от момента постановки диагноза [5]. Имеются сообщения о достижении частичного ответа и стабилизации у 2 пациентов на фоне терапии ингибитором рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2, VEGFR2) апатинибом и частичного ответа при приеме анлотиниба, обладающего активностью в отношении VEGFR2 и VEGFR3 [19]. Тем не менее единичный характер сообщений не позволяет сделать окончательные выводы об эффективности данных препаратов.

В описанном нами случае оценка эффективности кризотиниба также представляется затруднительной, поскольку препарат был назначен на фоне уже проводимой интенсивной ПХТ. Тем не менее, на наш взгляд, добавление кризотиниба позволило добиться дополнительного регресса опухоли, что было подтверждено данными КТ. Более того, гистологическое исследование биоптатов как первичной опухоли, так и метастатического очага в легком, продемонстрировало тотальный некроз опухолевой ткани, что свидетельствовало о чувствительности ЗГНО у нашего пациента к проводимому лечению, однако оценить вклад каждого из компонентов системной терапии (цитостатические препараты и тирозинкиназный ингибитор кризотиниб) не представляется возможным. Необходимо также отметить, что достигнутый патоморфологический ответ не транслировался в улучшение отдаленного прогноза и прогрессия была отмечена в ранние сроки после завершения интенсивной терапии, несмотря на прием кризотиниба.

Представленный нами случай иллюстрирует агрессивное течение ЗГНО, которое показано и другими исследователями. ЗГНО характеризуется высокой частотой развития рецидивов заболевания с поражением региональных лимфатических узлов, печени, реже других органов и систем и, как следствие, неблагоприятным прогнозом [1, 22]. По данным обзора R. Li и соавт., включающего 96 клинических случаев ЗГНО, общая выживаемость варьировала от 0,69 до 161 мес с медианой 61 мес при медиане наблюдения за описанными пациентами 18 мес [13].

Выживаемость без болезни колебалась от 1 до 109 мес с медианой 10 мес, медиана времени до появления первых метастазов составила 12 мес, у более 80% пациентов метастазы развились в течение первых 2 лет наблюдения [13]. По данным В. Chang и соавт., из 15 пациентов с известным катамнезом у 7 (46,7%) отмечено развитие отдаленных метастазов, преимущественно в печени, со средним временным интервалом от момента первичной операции, равным 13,3 (разброс 4–27) мес. Только 2 (13,3%) пациента умерли в сроки 36 и 61 мес, 5 (33,3%) – живы с опухолью, 8 (53,3%) – живы со средним периодом наблюдения за последними, составляющим 24,9 (разброс 3–63) мес [19]. Авторы связывают лучшие результаты с применением адьювантной терапии, включая таргетную терапию и ПХТ у ряда пациентов. Тем не менее метаанализ опубликованных случаев не подтвердил влияние адьювантной терапии на показатели общей выживаемости и выживаемости без болезни [13]. Кроме того, в настоящее время нет надежных биомаркеров, которые могли бы коррелировать с поведением опухоли, а также являться маркерами ответа на терапию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из результатов проведенного литературного обзора и описанного клинического случая, можно сделать вывод, что ЗГНО – очень редкое, агрессивное новообразование с высокой частотой местных рецидивов и отдаленного метастазирования, приводящее к быстрому летальному исходу от прогрессии заболевания у большинства пациентов. Верификация диагноза требует обязательного подтверждения в референсной лаборатории с проведением гистологического, ИГХ- и молекулярно-генетического исследований. Особенности, которые позволяют дифференцировать ЗГНО от других неопластических процессов, поражающих ЖКТ, включают выявление эпителиоидных или веретенообразных клеток, гигантских остеокластоподобных клеток, отсутствие реактивности к меланоцитарным маркерам, положительные ИГХ- и ультраструктурные маркеры нейроэктодермальной дифференцировки и идентификацию характерных РНК-транскриптов *EWSR1-CREB1* или *EWSR1-ATF1*.

Хирургическое лечение при ЗГНО является стандартом терапии. Необходимы дополнительные исследования, направленные на оценку эффективности как классических цитостатических препаратов, так и препаратов молекулярно-направленной терапии, назначаемых в неоадьювантном и адьювантном режимах.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kralichkin P.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8088-1749>

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

Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Kononov D.M. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

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

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

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

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

Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>

Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Литература

- Wang J., Thway K. Clear Cell Sarcoma-like Tumor of the Gastrointestinal Tract: An Evolving Entity. *Arch Pathol Lab Med* 2015; 139 (3): 407–12.
- Miettinen M., Scot R., Tsui W.M. Gastrointestinal clear cell sarcoma/ malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor. WHO classification of tumours. 5th edition. Digestive System Tumours. Lyon (France). International Agency for Research on Cancer; 2019. P. 494–496.
- Kandler T., Cortez E., Clinton L., Hemmerich A., Ahmed O., Wong R., et al. A Case Series of Metastatic Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumors and Comprehensive Genomic Profiling Analysis of 20 Cases. *Curr Oncol* 2022; 29 (2): 1279–97. DOI: 10.3390/curroncol29020109
- Stockman D.L., Miettinen M., Suster S., Spagnolo D., Dominguez-Malagon H., Hornick J.L., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: clinicopathologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of 16 cases with a reappraisal of clear cell sarcoma-like tumors of the gastrointestinal tract. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (6): 857–68. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31824644ac
- Wolak P., Winciewicz A., Czauderna P., Spatek M., Kruczak A., Urbaniak-Wasik S., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor (clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract) of the small intestine in a 12-year-old boy. *Dev Period Med* 2018; 22 (4): 358–63.
- Alyousef M.J., Alratroot J.A., ElSharkawy T., Shawarby M.A., Al Hamad M.A., Hashem T.M., Alsayyah A. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol* 2017; 12 (1): 29. DOI: 10.1186/s13000-017-0620-9
- Green C., Spagnolo D.V., Robbins P.D., Fermoye S., Wong D.D. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract and malignant gastrointestinal neuroectodermal tumour: distinct or related entities? A review. *Pathology* 2018; 50 (5): 490–8. DOI: 10.1016/j.pathol.2018.05.001
- Fritchie K.J., van de Rijn M. Clear cell sarcoma of soft tissue. In book WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press; 2020. Pp. 300–302.
- Klingebiel T., Boos J., Beske F., Hallmen E., Int-Veen C., Dantonello T., et al. Treatment of children with metastatic soft tissue sarcoma with met-maintenance compared to high dose chemotherapy: report of the HD CWS-96 trial. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (4): 739–45. DOI: 10.1002/pbc.21494
- Subbiah V., Holmes O., Gowen K., Spritz D., Amini B., Wang W.L., et al. Activity of c-Met/ALK Inhibitor Crizotinib and Multi-Kinase VEGF Inhibitor Pazopanib in Metastatic Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor Harboring *EWSR1-CREB1* Fusion. *Oncology* 2016; 91 (6): 348–53. DOI: 10.1159/000449204
- Bisogno G., De Salvo G.L., Bergeron C., Gallego Melcón S., Merks J.H., Kelsey A., et al.; European paediatric Soft tissue sarcoma Study Group. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20 (11): 1566–75. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30617-5
- Zambrano E., Reyes-Mugica M., Franchi A., Rosai J. An osteoclast-rich tumor of the gastrointestinal tract with features resembling clear cell sarcoma of soft parts: reports of 6 cases of a GIST simulator. *Int J Surg Pathol* 2003; 11 (2): 75–81. DOI: 10.1177/106689690301100202
- Li R., Cao J., Chen L., Cui F., Chen S., Feng Z., Li N. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumors: Clinicopathological and Prognostic Features of 96 Patients. *Onco Targets Ther* 2020; 13: 9731–40. DOI: 10.2147/OTT.S275633
- Thway K., Judson I., Fisher C. Clear cell sarcoma-like tumor of the gastrointestinal tract, presenting as a second malignancy after childhood hepatoblastoma. *Case Rep Med* 2014; 2014: 984369. DOI: 10.1155/2014/984369
- Yang J.C., Chou A.J., Oeffinger K.C., La Quaglia M.P., Wolden S.L. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract after very low-dose therapeutic radiation therapy: a case report. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (10): 1943–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.08.014
- Balkaransingh P., Saad S.A., Govil S.C., Thind P.K., Ballance C.M., Weiss A.R. Clear cell sarcoma of the gastrointestinal tract presenting as a second malignant neoplasm following neuroblastoma in infancy. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 58 (3): 481–2. DOI: 10.1002/pbc.23330
- Zhan M.N., Yu J., Luo R.K., Hou Y.Y. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor, presenting as a second malignancy after gastric adenocarcinoma: a case report and literature review. *J Gastrointest Oncol* 2019; 10 (6): 1144–50. DOI: 10.21037/jgo.2019.08.04
- Yagi T., Nagata S., Yamamoto T., Wakamatsu T., Imura Y., Tamiya H., et al. Malignant gastrointestinal neuroectodermal tumor with BRAF mutation and a history of malignant melanoma: A case report. *Mol Clin Oncol* 2021; 14 (2): 23. DOI: 10.3892/mco.2020.2185
- Chang B., Yu L., Guo W.W., Sheng W.Q., Wang L., Lao I., et al. Malignant Gastrointestinal Neuroectodermal Tumor: Clinicopathologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 19 Cases. *Am J Surg Pathol* 2020; 44 (4): 456–66. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001396
- Antonescu C.R., Nafa K., Segal N.H., Dal Cin P., Ladanyi M. *EWS-CREB1*: a recurrent variant fusion in clear cell sarcoma—association with gastrointestinal location and absence of melanocytic differentiation. *Clin Cancer Res* 2006; 12 (18): 5356–62. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-2811
- Thway K., Fisher C. Tumors with *EWSR1-CREB1* and *EWSR1-ATF1* fusions: the current status. *Am J Surg Pathol* 2012; 36 (7): e1–11. DOI: 10.1097/PAS.0b013e31825485c5
- Libertini M., Thway K., Noujaim J., Puls F., Messiou C., Fisher C., Jones R.L. Clear Cell Sarcoma-like Tumor of the Gastrointestinal Tract: Clinical Outcome and Pathologic Features of a Molecularly Characterized Tertiary Center Case Series. *Anticancer Res* 2018; 38 (3): 1479–83. DOI: 10.21873/anticancer.12374
- Schöffski P., Wozniak A., Stacchiotti S., Rutkowski P., Blay J.Y., Lindner L.H., et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 “CREATE”. *Ann Oncol* 2017; 28 (12): 3000–8. DOI: 10.1093/annonc/mdx527

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.09.2022
Принята к печати 03.10.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-152-157

Веретеноклеточная опухоль с транслокацией гена сигнального пути MAPK из спектра *NTRK*-перестроенной веретеноклеточной неоплазии

А.В. Тараканова, А.С. Шарлай, А.В. Панферова, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов

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

Контактная информация:

Тараканова Александра Васильевна,
ординатор по специальности
«патологическая анатомия»
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: sequaciou@gmail.com

Тенденция к выделению нозологических единиц на основании специфических генетических аномалий с каждым годом становится все более выраженной в отношении новообразований всех локализаций. Разработка подхода к такому диагнозу для дальнейшей корректной маршрутизации пациента на генетическое исследование является актуальным вопросом современной онкопатологии. Выделенная классификацией Всемирной организации здравоохранения 2020 г. *NTRK*-перестроенная веретеноклеточная неоплазия является одной из таких нозологических форм и представляет собой целый спектр новообразований со сходными морфологией и иммунофенотипом. В связи с существованием множества заинтересованных генов и их аномалий, а также перекрывающимися гистологическими критериями диагностика новообразований группы *NTRK*-перестроенной веретеноклеточной неоплазии может представлять трудности. В статье на конкретном клиническом примере рассмотрен возможный алгоритм диагностического поиска в отношении этой нозологии. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.
Ключевые слова: *NTRK*-перестроенная веретеноклеточная опухоль, инфантильная фибросаркома, *NTRK*, *MAPK*, *BRAF*, *MTAP*, липофиброматоз, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов

Тараканова А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 152–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-152-157

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 01.09.2022
Accepted 03.10.2022

Spindle cell neoplasm harboring MAPK signaling pathway gene translocation from the spectrum of *NTRK*-rearranged spindle cell tumor

A.V. Tarakanova, A.S. Sharlay, A.V. Panferova, I.V. Sidorov, D.M. Konovalev

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

Definition of novel nosological entities based on specific genetic aberrations is becoming more common tendency regarding neoplasms of all sites. Diagnostic approach to such entity represents an urgent issue of modern oncopathology due to the importance of further accurate genetic examination. *NTRK*-rearranged spindle cell neoplasm is one of such categories and includes a broad spectrum of entities with similar morphology and immunophenotype. Due to the recognition of a variety of related genes and their anomalies, as well as overlapping pathomorphological criteria, the diagnosis *NTRK*-rearranged spindle cell neoplasia may be an outstanding issue. Based on the clinical case, a possible algorithm of diagnostic approach to this entity is suggested in this article. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: *NTRK*-rearranged spindle cell tumor, infantile fibrosarcoma, *NTRK*, *MAPK*, *BRAF*, *MTAP*, lipofibromatosis, malignant peripheral nerve sheaths tumor

Tarakanova A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 152–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-152-157

Выделенная классификацией Всемирной организации здравоохранения 2020 г. рубрика «*NTRK*-перестроенная веретеноклеточная опухоль» представляет собой временную категорию, объединяющую верифицируемые молекулярно-генетическими методами мезенхимальные новообразования с аномалиями генов нейротрофных тропомиозин-рецепторных киназ (*NTRK1/2/3*)

или других тирозинкиназных рецепторов, а также нижележащих молекул-трансммиттеров сигнального пути MAPK, в том числе *RAF1(cRAF)*, *BRAF*, *RET*, *MET* и др. [1–4]. Независимо от типа генетической аномалии новообразования этой категории демонстрируют сходные морфологию и иммунофенотип с частой коэкспрессией S100 и CD34 в отсутствие SOX10.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Клинико-эпидемиологические особенности

NTRK-перестроенные веретеноклеточные неоплазии встречаются у пациентов широкого возрастного диапазона с преобладанием в первые два десятилетия жизни, в различных анатомических локализациях, чаще в мягких тканях конечностей и туловища, реже в полостях тела и костях. Среди взрослых пациентов наблюдается большая частота внутрисполостного расположения новообразований, в частности в малом тазу. В большинстве случаев это локально агрессивные опухоли с высоким риском локального рецидива, но с низкой частотой метастазирования (до 15% случаев), в чем идентичны по биологическому поведению с инфантильной фибросаркомой [2, 5].

Гистологическая характеристика и иммунофенотип

Гистологически новообразования данной категории характеризуются инфильтративным ростом, единообразной веретенновидной морфологией клеток, напоминающей злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов. В случае расположения среди опухолевых клеток адипоцитов новообразование может приобретать сходство с липофиброматозом. Клетки могут содержать переменное число митотических фигур, редко – ограниченные фокусы некрозов, однако связи между этими факторами и прогнозом выявлено не было [1, 2, 5]. Частой особенностью этих опухолей являются бесклеточные зоны вокруг сосудов, состоящие из компактного гиалинизированного коллагена.

Иммунофенотип характеризуется экспрессией S100 с частой коэкспрессией CD34 в отсутствие экспрессии SOX10 и сохранной экспрессией H3K27Me. При наличии перестройки генов *NTRK1/2/3* экспрессия рапTRK является диагностически значимой. Она обладает чувствительностью до 88% и специфичностью до 96% [1] с тенденцией к более яркому и диффузному цитоплазматическому окрашиванию в случаях перестройки *NTRK1/2*. При аномалии *NTRK3*, окрашивание при которой чаще имеет ядерный характер с или без вовлечения цитоплазмы, количество ложноотрицательных результатов достигает 10% [1, 2]. В случае отсутствия реакции с рап-TRK могут быть применены антитела к другим значимым киназам, таким как ALK, BRAF. Тем не менее их применение не валидировано для назначения терапии при описываемой нозологии, а выявление реакции нуждается в обязательном молекулярно-генетическом подтверждении [2, 4, 6].

Молекулярно-генетическая характеристика

Генетическими событиями, связанными с развитием *NTRK*-перестроенной веретеноклеточной опухоли, признаны перестройки генов рецепторных тирозинкиназ *NTRK1/2/3*, а также *RAF1*, *BRAF*, *RET*, *MET*, *ABL1*, *ALK* [1–4, 7–9]. Перечисленные гены кодируют мембранные и цитоплазматические киназы, являющиеся элементами сигнального пути MAPK. Наиболее частым онкогенным событием является транслокация с образованием конститутивно активного химерного транскрипта, приводящая к гиперактивации сигнального каскада MAPK с приобретением клетками опухолевых свойств. На данный момент для каждого из перечисленных генов описано множество транслокационных партнеров, ни один из которых не является специфичным, как это было описано, например, для транслокации *ETV6::NTRK3* в инфантильной фибросаркоме, врожденной клеточной мезобластной нефроне, секреторной карциноме молочной и слюнной желез и др. [1, 2]. Роль выявляемых точковых генных мутаций (за исключением мутации *BRAF V600E* с доказанным клиническим значением), вариантов сплайсинга и амплификаций в онкогенезе остается неясной. Также в отношении гена *BRAF* упоминаются сочетания точковых мутаций с транслокацией [6, 10]. В последних публикациях транслокация *MTAP–BRAF* сообщалась в качестве фактора резистентности к ингибиторам *BRAF* при гистиоцитарных новообразованиях [11].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка, 9 лет, предъявляет жалобы на абдоминальные боли, появление которых связывает с хронической задержкой стула. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Амбулаторно по месту жительства было проведено ультразвуковое исследование брюшной полости и малого таза, выявившее объемное образование в малом тазу до 5 см в диаметре. Для уточнения диагноза и определения тактики лечения девочка была госпитализирована в стационар, где с помощью мультиспиральной компьютерной томографии/магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлено образование, сдавливающее органы малого таза, инфильтративно растущее в грушевидную мышцу и заднюю стенку мочевого пузыря и распространяющееся в спинномозговой канал через межпозвоночные отверстия на уровне S2–S3. Было принято решение о проведении оперативного лечения в объеме радикального иссечения опухоли и регионарной лимфаденэктомии (рисунки 1).

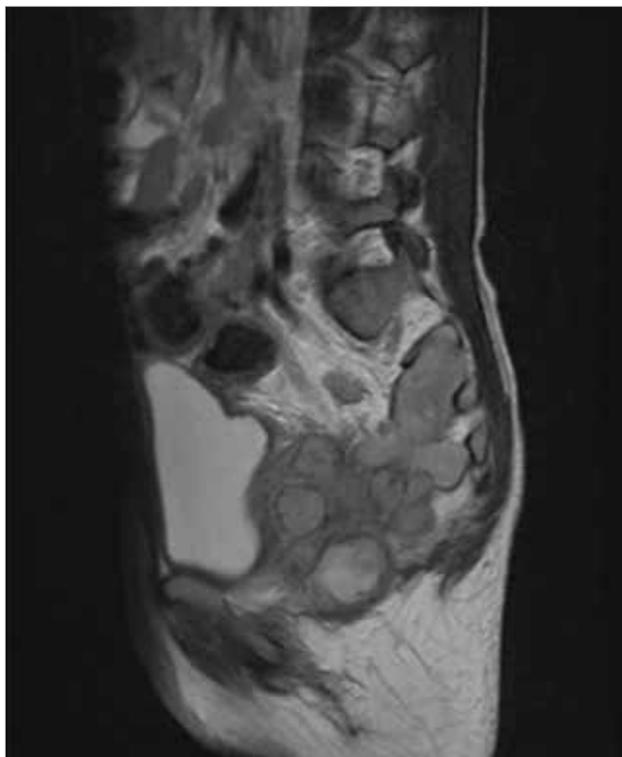
При гистологическом исследовании операционного материала ткань опухоли была представлена

Рисунок 1

МРТ-визуализация образования малого таза, инфильтрирующего мочевой пузырь, мышцы таза и проникающего в спинномозговой канал

Figure 1

MRI-imaging of a pelvic mass infiltrating the bladder, pelvic muscles and penetrating the spinal canal



солидными полями неупорядоченных относительно мноморфных клеток веретеновидной формы с небольшим количеством эозинофильной цитоплазмы, овоидными и округлыми ядрами с гранулярным хроматином, иногда одним мелким эозинофильным ядрышком или оптически прозрачным включением. Митотическая активность клеток не превышала 3 митотических фигур на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$ (1,6 мм²). В структуре опухоли обращали на себя внимание многочисленные сосуды, окруженные плотными зонами гиалинизированного коллагена, большое количество рассеянных многоядерных клеток, а также фокусы клеток, цитологически подобных гистиоцитам, иногда содержащих гранулы пигмента. В лимфатических узлах признаков опухолевого роста выявлено не было (рисунок 2).

На основании представленных данных анамнеза и гистологического исследования первичный дифференциальный диагноз включал опухоли нейронального происхождения, в частности злокачественную опухоль из оболочек периферических нервов, солитарную фиброзную опухоль, веретеноклеточную рабдомиосаркому, синовиальную саркому, опухоли эндотелиального происхождения.

При проведении иммуногистохимического (ИГХ) исследования на первом этапе были выявлены

диффузные позитивные реакции с CD34 и S100. Сохранной оказалась экспрессия H3K27Me, утрачиваемая клетками злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов. Также отсутствовала экспрессия SOX10.

Исходя из полученной информации, было заподозрено новообразование из группы *NTRK*-перестроенных веретеноклеточных опухолей. Для проверки этой гипотезы вторым этапом ИГХ было назначено исследование с антителами PanTRK и BRAF V600E (VE1). Экспрессия PanTRK оказалась слабой, фокальной, цитоплазматической. Реакция с BRAF – диффузно позитивной (рисунок 3).

Не были выявлены реакции с антителами STAT6, Myogenin (Myf4), MyoD1 (Myf3), PanCytokeratin, TLE1, ERG, CD31, использованные в ходе дифференциального диагностического поиска (таблица).

По определению для верификации диагноза необходимо обнаружение онкогенной перестройки генов сигнального пути MAPK. При проведении цитогенетического исследования методом FISH с ДНК-зондом Cytotest BRAF Break Apart были получены неоднозначные результаты. В части ядер отсутствовал 1 сигнал от проксимального 5'-конца гена *BRAF* (7q34), что могло свидетельствовать о делеции данного региона. Однако делеция не исключает наличия транслокации с вовлечением локуса гена *BRAF*. В связи с этим материал был отправлен на молекулярно-генетическое исследование. В лаборатории молекулярной онкологии по результатам высокопроизводительного секвенирования, вариант «РНК экзом» (Illumina, США), выявлен химерный транскрипт *MTAP* (NM_002451.4) экзон 7::*BRAF* (NM_002451.4) экзон 9, приводящий к активации протеинкиназного домена BRAF (рисунок 4).

В связи с невозможностью радикального удаления опухоли и предполагаемой резистентностью к ингибиторам BRAF было принято решение о назначении терапии ингибитором MEK (траметиниб) со стабилизацией размеров опухоли на контрольном МРТ через 1 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Тенденция к выделению новых нозологических единиц на основании специфических генетических аномалий в последние годы становится все более и более выраженной в отношении всех локализаций и типов новообразований.

К настоящему времени мутации в генах сигнального каскада MAPK были описаны в качестве драйверных для широкого круга новообразований различных локализаций, что свидетельствует об их особом положении в онкогенезе. Анализ терапевтических агентов, которые высокоспецифично

Рисунок 2

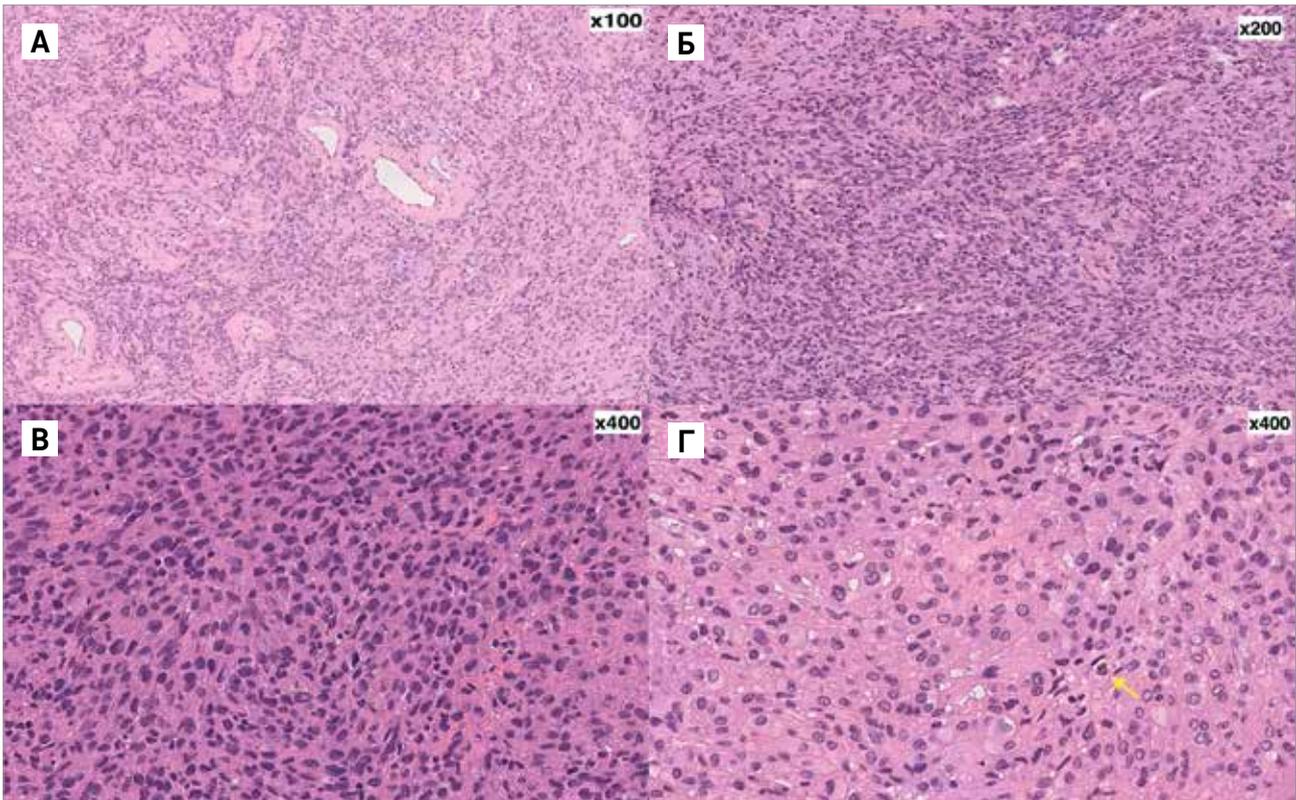
Гистологическая картина образования, окраска гематоксилином и эозином

А – множественные сосуды с бесклеточными периваскулярными зонами гиалинизированного коллагена среди неупорядоченных клеточных полей, × 100; Б – более клеточные зоны, клетки очагово формируют короткие пучки, строма с участками гиалиноза, × 200; В – клетки веретеновидной и округлой формы с гиперхромными ядрами, мелкодисперсным хроматином, иногда с эозинофильным ядрышком или оптически прозрачной вакуолью, эозинофильной цитоплазмой, митотическая активность низкая, × 400; Г – участок клеток с гистиоцитарной морфологией, иногда с гранулами пигмента в цитоплазме (обозначено стрелкой), × 400

Figure 2

Microscopic imaging, H&E

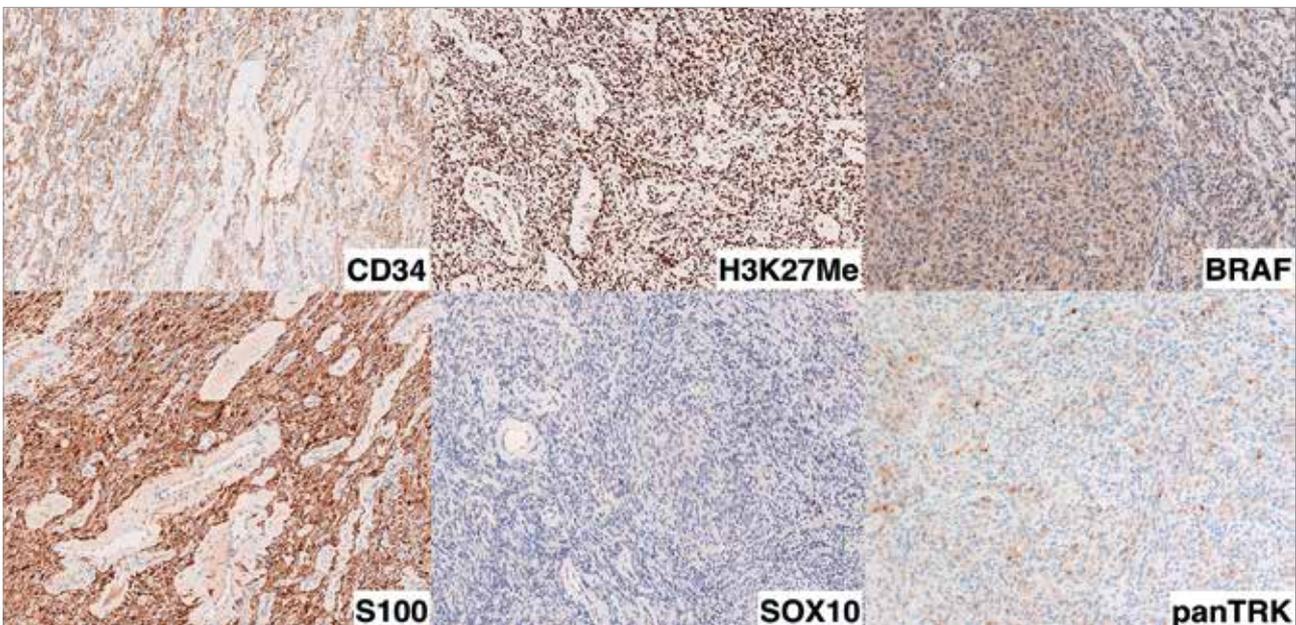
А – multiple vessels with acellular perivascular zones of hyalinized collagen among sheets of disorganized cells, × 100; Б – more cellular areas, cells focally form short bundles, stroma with areas of hyalinosis, × 200; В – spindle and round cells with hyperchromic nuclei, finely dispersed chromatin, occasionally with eosinophilic nucleolus or an optically transparent vacuole, eosinophilic cytoplasm, low mitotic activity, × 400; Г – area of cells with histiocytic morphology, occasionally with pigment granules in the cytoplasm (arrow), × 400

**Рисунок 3**

Иммунофенотип опухоли, × 100

Figure 3

Tumor immunophenotype, × 100



Таблица

Дифференциально-диагностический ряд на основании возраста, локализации и гистологической картины

Table

Differential diagnosis based on age, site and microscopic imaging of tumor

Образование Neoplasm	Возраст Age	Локализация Site	Характер роста Type of growth pattern	ИГХ-исследование Immunohistochemistry
<i>NTRK</i> -перестроенные веретенноклеточные неоплазии <i>NTRK</i> rearranged spindle cell neoplasms	Любой, чаще первые десятилетия жизни Any age; more frequently during the first decades of life	Мягкие ткани конечностей, туловища, полости тела, кости Soft tissues of the limbs, trunk, body cavities, bones	Инфильтративный Infiltrative	S100 ⁺ CD34 ⁺ SOX10 ⁻ H3K27Me ⁺
Инфантильная фибросаркома Infantile fibrosarcoma	Первые 2 года жизни First two years of life	Мягкие ткани конечностей, туловища Soft tissues of the limbs, trunk	Инфильтративный Infiltrative	S100 ⁺ CD34 ⁺ SOX10 ⁻ H3K27Me ⁺
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов [5] Malignant peripheral nerve sheath tumor [5]	Любой Any age	Мягкие ткани конечностей, туловища, головы и шеи, полости тела Soft tissues of the limbs, trunk, head and neck, body cavities	Инфильтративный Infiltrative	S100 ⁺ CD34 ⁻ SOX10 ⁻ H3K27Me ⁻
Липофиброматоз [5] Lipofibromatosis [5]	Первые два десятилетия жизни First two decades of life	Мягкие ткани конечностей, туловища, головы и шеи Soft tissues of the limbs, trunk, head and neck	Преимущественно отграниченный Predominantly delimited	S100 ⁻ CD34 ⁺ SOX10 ⁻
Веретенноклеточная рабдомиосаркома [12] Spindle cell rhabdomyosarcoma [12]	Часто при рождении или до 5 лет/любой* Frequently at birth or until 5 years of age/any age*	Область головы и шеи, параменингеально/любая* Head and neck region, parameningeal site/any site*	Инфильтративный Infiltrative	Myf3 ⁺ Myf4 ⁺ Desmin ⁺ MSA ⁺
Синовиальная саркома [13] Synovial sarcoma [13]	Любой Any age	Любая, глубокие мягкие ткани конечностей Any site, deep soft tissues of the limbs	Инфильтративный Infiltrative	TLE1 ⁺ PanCK/EMA ⁺ Bcl2 ⁺ CD99 ⁺
Солитарная фиброзная опухоль [14] Solitary fibrous tumor [14]	Любой, чаще взрослые 40–70 лет Any age; more frequently, in adults of 40–70 years	Любая, часто в брюшной полости Any site, frequently – the abdominal cavity	Отграниченный Delimited	CD34 ⁺ STAT6 ⁺ S100 ⁻
Эндотелиальные новообразования (капошиформная гемангиоэндотелиома) [15] Endothelial neoplasms (kaposiform hemangioendothelioma) [15]	При рождении, до 5 лет At birth, until 5 years of age	Кожа/глубокие мягкие ткани конечностей, головы, туловища, забрюшинного пространства, реже средостение, кости, внутренние органы Skin/deep soft tissues of the limbs, head, trunk, retroperitoneum, less frequently – mediastinum, bones, the internal organs	Отграниченный, с псевдокапсулой Delimited, with a pseudocapsule	CD34 ⁺ CD31 ⁺ ERG ⁺ S100 ⁻

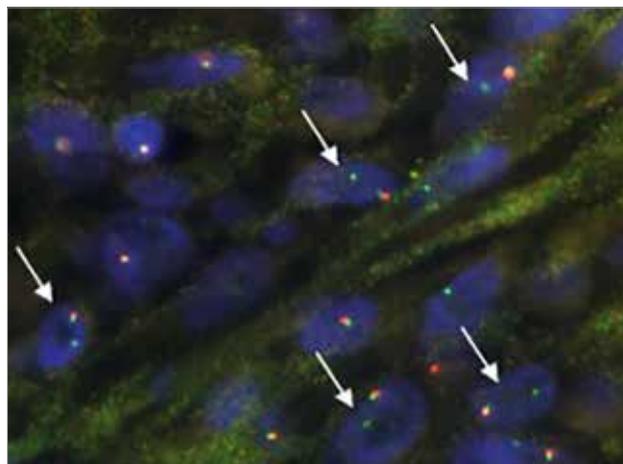
Примечание. * – в зависимости от молекулярно-генетического драйвера (перестройка генов *VGLL2*, *NCOA2*, миссенс-мутация *MYO1 L122R*).
Note. * – depends on the molecular genetic driver (rearrangement of the *VGLL2*, *NCOA2* genes, *MYO1 L122R* missense mutation).

Рисунок 4

Микрофотография результата FISH-исследования (ДНК-зонд Cytotest *BRAF* Break Apart), × 1000
5' *BRAF* (проксимальный конец гена) – красный; 3' *BRAF* (дистальный конец гена) – зеленый. Стрелками указаны ядра с аномальными сигналами

Figure 4

Microphotograph of FISH analysis (DNA probe Cytotest *BRAF* Break Apart), × 1000
5' *BRAF* (proximal gene terminus) – red, 3' *BRAF* (distal gene terminus) – green. The nuclei with anomalous signals are indicated by the arrows



ингибируют химерные онкопротеины, возникшие в результате перестроения генов каскада MAPK, продемонстрировал значительные показатели эффективности и переносимости этих препаратов у пациентов с выявленной абберацией независимо от типа опухоли и ее локализации, что легло в основу принципа «агностической терапии» [16].

В связи с существованием множества разнообразных драйверных молекулярно-генетических факторов, а также перекрывающимися гистологическими критериями с инфантильной фибросаркомой диагностика новообразований группы *NTRK*-перестроенной веретенноклеточной неоплазии может представлять определенные трудности. Прежде всего, необходимо помнить, что, несмотря на название, затрагиваются не только гены семейства *NTRK*. При назначении молекулярно-генетического исследования поиск гена, задействованного в абберации, должен основываться на данных как ИГХ-исследования, так и анамнеза заболевания. При сходных морфологии и иммунофенотипе возраст пациента в пределах первых двух лет жизни поможет очер-

тить группу инфантильной фибросаркомы и назначить соответствующее исследование канонического транскрипта *ETV6::NTRK3* [17], доступное для изучения методом FISH.

Необходимо помнить, что при молекулярно-генетическом исследовании большую роль играет выбор метода анализа, у каждого из которых есть свои ограничения. Например, выявление точковых мутаций, таких как *BRAF V600E*, может быть выполнено как при помощи метода аллель-специфической полимеразной цепной реакции, так и при помощи высокопроизводительного секвенирования (NGS). В зависимости от выбора геномного региона интереса метод NGS позволяет выявлять любые нуклеотидные замены, делеции и инсерции нуклеотидов в большом количестве генов, обладая высокой аналитической чувствительностью.

Учитывая доказанную высокую специфичность антитела *BRAF V600E* к конкретной нуклеотидной замене [18], интересным представляется тот факт, что в настоящем клиническом случае точковые мутации в гене *BRAF* при проведении NGS обнаружены не были. Механизм этой реакции неизвестен и может заключаться в перекрестной реактивности антитела, специфичного к мутантной форме *BRAF* с

активированным в результате транслокации протектином доменом белка. Однако данное предположение нуждается в дальнейшем наблюдении и изучении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере конкретного клинического случая с позиции врача-патологоанатома был продемонстрирован алгоритм подхода к такому диагнозу. Разработка алгоритмов и методов верификации *NTRK*-перестроенных опухолей необходима для формирования групп пациентов, которые могут получить пользу от применения таргетных препаратов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Tarakanova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

Sharlai A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

- Davis J.L., Lockwood C.M., Stohr B., Boecking C., Al-Ibraheemi A., DuBois S.G., et al. Expanding the Spectrum of Pediatric *NTRK*-rearranged Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (4): 435–45. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001203
- Davis J.L., Al-Ibraheemi A., Rudzinski E.R., Surrey L.F. Mesenchymal neoplasms with *NTRK* and other kinase gene alterations. *Histopathology* 2022; 80 (1): 4–18. DOI: 10.1111/his.14443
- Antonescu C.R. Emerging soft tissue tumors with kinase fusions: An overview of the recent literature with an emphasis on diagnostic criteria. *Genes Chromosomes Cancer* 2020; 59 (8): 437–44. DOI: 10.1002/gcc.22846
- Suurmeijer A.J.H., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Cotzia P., et al. A novel group of spindle cell tumors defined by S100 and CD34 co-expression shows recurrent fusions involving *RAF1*, *BRAF*, and *NTRK1/2* genes. *Genes Chromosomes Cancer* 2018; 57: 611–21. DOI: 10.1002/gcc.22671
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2020.
- Penning A.J., Al-Ibraheemi A., Michal M., Larsen B.T., Cho S.-J., Lockwood C.M., et al. Novel *BRAF* gene fusions and activating point mutations in spindle cell sarcomas with histologic overlap with infantile fibrosarcoma. *Mod Pathol* 2021; 34: 1530–40. DOI: 10.1038/s41379-021-00806-w
- Antonescu C.R., Dickson B.C., Swanson D., Zhang L., Sung Y.S., Kao Y.C., et al. Spindle cell tumors with *RET* gene fusions exhibit a morphologic spectrum akin to tumors with *NTRK* gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2019; 43: 1384–91. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001297
- Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Velasco-Herrera M.D.C., Farndon S.J., Guzzo C., et al. Recurrent intragenic rearrangement of *EGFR* and *BRAF* in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018; 9: 2378. DOI: 10.1038/s41467-018-04650-6
- Kao Y.C., Fletcher C.D.M., Alaggio R., Wexler R., Zhang L., Sung Y.S., et al. Recurrent *BRAF* gene fusions in a subset of pediatric spindle cell sarcomas—expanding the genetic spectrum of tumors with overlapping features with infantile fibrosarcoma. *Am J Surg Pathol* 2018; 42: 28–38. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000938
- Hechtman J.F. *NTRK* insights: best practices for pathologists. *Mod Pathol* 2022; 35 (3): 298–305. DOI: 10.1038/s41379-021-00913-8
- Jain P., Surrey L.F., Straka J., Russo P., Womer R., Li M.M., et al. *BRAF* fusions in pediatric histiocytic neoplasms define distinct therapeutic responsiveness to *RAF* paradox breakers. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (6). DOI: 10.1002/pbc.28933.
- Leiner J., Le Loarer F. The current landscape of rhabdomyosarcomas: an update. *Virchows Arch* 2020; 476 (1): 97–108. DOI: 10.1007/s00428-019-02676-9
- Stacchiotti S., Van Tine B.A. Synovial Sarcoma: Current Concepts and Future Perspectives. *J Clin Oncol* 2018; 36 (2): 180–7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.1941
- Huang S.C., Huang H.Y. Solitary fibrous tumor: An evolving and unifying entity with unsettled issues. *Histol Histopathol* 2019; 34 (4): 313–34. DOI: 10.14670/HH-18-064
- Ji Y., Chen S., Yang K., Xia C., Li L. Kaposiform hemangioendothelioma: current knowledge and future perspectives. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15 (1): 39. DOI: 10.1186/s13023-020-1320-1
- Yoshino T. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumor-agnostic treatments in patients with solid tumors with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol* 2020; 31 (7): 861–72. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.03.299
- Иванов Н.С., Панферова А.В., Коновалов Д.М., Телешова М.В., Большаков Н.А., Шаманская Т.В. и др. Врожденная инфантильная фибросаркома с неканоническим химерным транскриптом *TPM3-NTRK1*: описание клинического случая и обзор литературы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2022; 21 (1): 110–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-110-120
- Seto K., Haneda M., Masago K., Fujita S., Kato S., Sasaki E., et al. Negative reactions of *BRAF* mutation-specific immunohistochemistry to non-V600E mutations of *BRAF*. *Pathol Int* 2020; 70 (5): 253–61. DOI: 10.1111/pin.12903

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 02.11.2022
Принята к печати 23.11.2022

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

Неонатальный скрининг на первичные иммунодефицитные состояния как способ выявления синдромальных форм патологии новорожденных: клинический случай синдрома 22q11.2DS

Е.Ю. Ефимова¹, А.А. Мухина², Н.В. Балинова¹, С.А. Матулевич³, Д.Е. Першин², А.Л. Хорева², А.В. Марахонов¹, С.В. Воронин¹, Р.А. Зинченко^{1,4}, А.Ю. Щербина², С.И. Куцев¹

¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», Москва

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

³ФБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар

⁴ФГБНУ «Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва

Контактная информация:

Марахонов Андрей Владимирович, ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»
Адрес: 115522, Москва, ул. Москворечье, 1
E-mail: marakhonov@generesearch.ru

Одной из основных целей неонатального скрининга является раннее выявление новорожденных с рядом тяжелых заболеваний, для которых доступно эффективное лечение, а ранняя диагностика предотвращает серьезные последствия. Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу врожденных нарушений иммунитета и являются неотложными иммунологическими состояниями, требующими быстрой диагностики и лечения. Скрининг на ПИД с использованием эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) применяется во многих странах мира. Однако кроме тяжелого комбинированного иммунодефицита в ходе неонатального скрининга могут быть обнаружены и другие формы ПИД с дефицитом Т-клеток, такие как синдром делеции 22q11.2 (22q11.2DS), синдром CHARGE, трисомия 21 и др. Синдром 22q11.2DS – один из наиболее частых хромосомных микроделеционных синдромов с предполагаемой распространенностью 1 на 3000–6000 новорожденных. Клинические проявления 22q11.2DS довольно вариабельны. Неонатальный диагноз традиционно основывается на распознавании классических признаков и цитогенетическом тестировании, но многие пациенты обращают на себя внимание только после выявления более поздних состояний. Однако ранняя постановка диагноза 22q11.2DS обеспечивает адекватное лечение и максимально возможное качество жизни таких пациентов. В статье представлен клинический случай синдрома 22q11.2DS, выявленный в ходе пилотного проекта скрининга новорожденных на ПИД в Российской Федерации в 2022 г. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: неонатальный скрининг, скрининг новорожденных, первичные иммунодефициты, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, TREC, микроделеционные синдромы, синдром 22q11.2DS, синдром Диджорджи

Ефимова Е.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 158–62. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 02.11.2022

Accepted 23.11.2022

Newborn screening for primary immunodeficiencies as a way to detect syndromal disorders in neonates: a clinical case of 22q11.2DS syndrome

E.Yu. Efimova¹, A.A. Mukhina², N.V. Balinova¹, S.A. Matulevich³, D.E. Pershin², A.L. Khoreva², A.V. Marakhonov¹, S.V. Voronin¹, R.A. Zinchenko^{1,4}, A.Yu. Shcherbina², S.I. Kutsev¹

¹N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center, Moscow

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

³Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinical Hospital №1, Krasnodar

⁴N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow

One of the main goals of newborn screening is the early detection of a number of severe disorders for which effective treatment is available, and early diagnosis prevents serious consequences. Primary immunodeficiencies (PIDs) are a heterogeneous group of congenital immune disorders and are urgent immunological conditions requiring prompt diagnosis and treatment. Screening for primary immunodeficiencies using T-cell receptor excision circles (TREC) is used in many countries around the world. However, in addition to severe combined immunodeficiency, other forms of PIDs with T cell deficiency such as 22q11.2 deletion syndrome (22q11.2DS), CHARGE syndrome, trisomy 21, etc., can be detected during newborn screening. 22q11.2DS syndrome is one of the most common chromosomal microdeletion syndromes with an estimated prevalence of 1 in 3000–6000 births. The clinical manifestations of 22q11.2DS are quite variable. Neonatal diagnosis is traditionally based on the recognition of classic features and cytogenetic testing but many patients only come to medical attention after later symptoms have been

Correspondence:
Andrey V. Marakhonov, a leading researcher at the Laboratory of Genetic Epidemiology at the N.P. Bochkov Medical Genetic Research Center
Address: 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia
E-mail: marakhonov@generesearch.ru

identified. Still, the early diagnosis of 22q11.2DS ensures adequate treatment and the highest possible quality of life in such patients. Here, we report a clinical case of 22q11.2DS syndrome identified during a pilot project of newborn screening for primary immunodeficiencies in the Russian Federation in 2022. The patient's parents gave their consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neonatal screening, newborn screening, primary immunodeficiency, severe combined immunodeficiency, TREC, microdeletion syndrome, 22q11.2DS syndrome, DiGeorge syndrome

Efimova E.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 158–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-158-162

Первичные иммунодефициты (ПИД), или врожденные дефекты иммунитета, представляют собой группу генетически детерминированных заболеваний, приводящих к дефектам различных звеньев иммунитета [1]. Одной из форм ПИД является тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), характеризующаяся отсутствием или крайне низким числом Т-лимфоцитов, а также в некоторых случаях отсутствием либо дефектами В- и НК-клеток [2]. В большинстве случаев новорожденные с ТКИН не имеют каких-либо клинических проявлений и кажутся здоровыми. Однако уже с 3–6 месяцев жизни у пациентов развиваются тяжелые рецидивирующие инфекции бактериального, вирусного и грибкового происхождения, которые могут приводить к гибели на 1–2-м году жизни при отсутствии адекватной терапии [3]. Скрининг новорожденных на ТКИН с определением содержания Т-рецепторных эксцизионных колец (T-cell receptor excision circles, TREC) в сухих пятнах крови, собранной на тест-бланки из фильтровальной бумаги, успешно проводится во многих странах мира и позволяет вовремя поставить диагноз данной группе пациентов, что многократно увеличивает успешность терапии в доклинической стадии заболевания [4, 5]. Однако кроме ТКИН в ходе неонатального скрининга могут быть обнаружены и другие формы ПИД с дефицитом Т-клеток, такие как синдром делеции 22q11.2 (22q11.2DS), синдром CHARGE, трисомия 21 и др. [5, 6].

22q11.2DS – один из наиболее частых хромосомных микроделеционных синдромов с предполагаемой распространенностью 1 на 3000–6000 новорожденных [7]. В основе молекулярного патогенеза заболевания лежит субмикроскопическая делеция сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22, которая часто возникает рекуррентно в ходе неравного кроссинговера между гомологичными хромосомами по регионам с повторами низкой копийности (low-copy number repeats, LCR), обозначаемыми буквами латинского алфавита от А до Н. При этом большинство больных (85%) имеют делецию LCR22 A–D размером 2,54 млн пар нуклеотидов, охватывающую около 40 генов [8]. Меньшие делеции обычно находят у минорной доли больных: так, только у 2% из них обнаруживают делецию LCR22 A–С. Та или иная по размерам делеция идентифицирована как самая частая причина синдрома ДиДжорджи, синдрома

конотрункальных и лицевых аномалий и велокардиофациального синдрома, которые в настоящее время представляются различными клиническими формами в одном спектре. Клинические проявления 22q11.2DS довольно вариабельны. Описано более 180 клинических признаков в различных сочетаниях, затрагивающих почти все органы и системы. К основным проявлениям 22q11.2DS относятся врожденные пороки сердца (ВПС) и магистральных сосудов, гипо- или аплазия тимуса, гипо- или аплазия паращитовидных желез (проявляющаяся снижением концентрации ионов кальция в крови и судорогами) [9]. Также часто встречаются патология мочевыделительной системы, аномалии развития твердого и мягкого неба, различные лицевые дисморфии, нарушения со стороны центральной нервной системы, психические заболевания и умственная отсталость [9].

Иммунологические нарушения при 22q11.2DS отмечаются примерно в 77% случаев [8] и возникают в результате гипоплазии тимуса с последующим снижением продукции Т-клеток. Обычно Т-клеточная лимфопения наблюдается в легкой и умеренной степени, однако возможны и другие иммунологические нарушения: снижение пула наивных Т-лимфоцитов, изменения гуморального звена и др. Клинически иммунодефицит проявляется инфекциями различной степени тяжести и частоты, а также аутоиммунными и аллергическими реакциями [7].

Пациентам с выраженной иммунной недостаточностью требуются регулярная заместительная терапия иммуноглобулинами, профилактическая противомикробная терапия, иммуносупрессивная терапия в случае развития аутоиммунных осложнений. В ряде случаев единственным терапевтическим решением может стать пересадка культуры ткани тимуса [7, 10]. Пациентам с сохранной функцией иммунной системы доступна вакцинация, в том числе живыми вакцинами.

Выраженный клинический полиморфизм 22q11.2DS, а также наблюдаемые в ряде случаев частичные формы синдрома (например, без ВПС или гипопаратиреоза) подчас затрудняют своевременную диагностику. В связи с этим становится очевидной значимость проведения скрининга новорожденных для данной группы пациентов.

В статье представлен клинический случай 22q11.2DS, выявленный в ходе пилотного проекта по скринингу новорожденных на первичные иммунодефициты в Российской Федерации в 2022 г. Родители

пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик П., 2022 года рождения. Из анамнеза: ребенок от 1-й беременности, протекавшей без особенностей. В пренатальном периоде выявлен ВПС – диспропорция размеров сердца, дефект межжелудочковой перегородки, двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка под вопросом. Роды самостоятельные, на сроке 38 недель. Масса при рождении 3370 г, рост 51 см, оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Осмотр новорожденного стигм дизэмбриогенеза не выявил.

Состояние при рождении расценено как средней степени тяжести за счет умеренных дыхательных расстройств, неврологической симптоматики и врожденной пневмонии, в связи с чем ребенок был переведен в Перинатальный центр на 2-е сутки после рождения. По данным лабораторного обследования: в гемограмме – гемоглобин 187 г/л, тромбоциты 133 тыс./мкл, лейкоциты 10,78 тыс./мкл, лимфоциты 1,25 тыс./мкл, нейтрофилы 7,79 тыс./мкл, в биохимическом анализе крови – С-реактивный белок 28 мг/л, кальций общий 2,43 ммоль/л, креатинин 64 мкмоль/л, мочевины 2,1 ммоль/л.

На рентгенограмме отмечалась очаговая пневмония. Проводилась антибиотикотерапия и противогрибковая терапия.

Эхокардиограмма: описан ВПС – перимембранный дефект межжелудочковой перегородки 6–7 мм, лево-правый шунт, открытое овальное окно 3,8 мм, лево-правый шунт. Недостаточность трикуспидального клапана I степени, открытый артериальный проток 3 мм, преимущественно лево-правый шунт. Со 2-й недели жизни отмечалось нарастание признаков сердечной недостаточности – выраженная одышка в покое, в связи с чем проводилась терапия дигоксином с положительной динамикой.

По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости: двусторонний мегауретер с кистозной дисплазией правой почки, гидронефротическая трансформация левой почки, уретероцеле справа.

При проведении скрининга на ПИД методом мультиплексной полимеразной цепной реакции с использованием набора реагентов Eonis SCID-SMA kit (PerkinElmer, Финляндия) было определено, что концентрация TREC в образце составляет 0 копий/10⁵ клеток. В связи с этим ребенку было выполнено дополнительное обследование – ультразвуковое исследование тимуса, выявившее его гипоплазию. Ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в целях верифи-

кации диагноза и подбора терапии. При поступлении отмечались выраженная одышка в покое, систолический шум над областью сердца, а также особенности лицевого скелета и низко посаженные и деформированные ушные раковины. По результатам лабораторного обследования: в гемограмме – без патологии, в биохимическом анализе крови – гипокальциемия (кальций ионизированный 0,88 ммоль/л (норма 1,15–1,27 ммоль/л), кальций общий 1,66 ммоль/л (норма 2,25–2,75 ммоль/л)). В целях коррекции гипокальциемии назначена симптоматическая терапия. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика в виде развития повторных эпизодов судорог. По данным лабораторного обследования – в биохимическом анализе крови сохранялась гипокальциемия. Проведена повторно коррекция терапии.

По данным электроэнцефалографии, нейросонографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга типичной эпилептиформной активности не выявлено, данных за поражение головного мозга нет. Повторных эпизодов судорог не отмечалось.

По данным иммунологического обследования выявлено значительное снижение Т-лимфоцитов: CD3⁺ до 0,18 × 10⁹/л и их наивной субпопуляции CD45RA⁺CD197⁺ (0,001 × 10⁹/л) при нормальных значениях В (CD19⁺) и НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺). При исследовании сывороточных иммуноглобулинов отклонений от возрастных норм не выявлено: IgA 0,312 г/л, IgM 0,554 г/л, IgG 8,49 г/л, IgE 244 Ед/мл (таблица).

Учитывая наличие гипоплазии тимуса, а также гипокальциемии, которые сочетались с ВПС и иммунологическими нарушениями, было высказано предположение о наличии у ребенка 22q11.2DS – синдрома ДиДжорджи.

Молекулярно-цитогенетическая диагностика проводилась методом флуоресцентной гибридизации *in situ* на препаратах из культур лимфоцитов периферической крови с локус-специфичным ДНК-зондом на критический регион по микроделеции 22q11.2 в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Выявлена делеция сегмента 11.2 длинного плеча хромосомы 22. Для уточнения размера делеции выполнено исследование методом мультиплексной лигазозависимой амплификации проб с использованием набора реагентов P250-B2 DiGeorge probemix (MRC-Holland), в результате которого обнаружена делеция *rsa*[GRCh37] 22q11.2(19241636_21349221)×1 размером 2,1 млн пар нуклеотидов в гетерозиготном состоянии, включающая в себя регион LCR22 A–B–C. У матери пациента делеций/дупликаций не выявлено. Обследование отца не проводилось.

На основании проведенного обследования пациенту диагностирован ПИД – синдром ДиДжорджи [11].

Таблица
Иммунологическое обследование пациента

Table
The immunological testing of the patient

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{L}$	2,96	2,92–8,84
CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,18	2,07–6,54
CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD4 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,16	1,46–5,12
CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD8 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	0,01	0,65–2,45
CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD19 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	1,34	0,50–1,50
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{л}$ CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , $\times 10^9/\text{L}$	1,44	0,04–0,915
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), % от CD4 CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), % of total CD4	0,5	54–80
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), $\times 10^9/\text{л}$ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), $\times 10^9/\text{L}$	0,0009	0,6–3
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), % от CD8 CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), % of total CD8	1,0	34–73
CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (наивные Т-клетки), $\times 10^9/\text{л}$ CD45RA ⁺ CD197 ⁺ (naïve T cells), $\times 10^9/\text{L}$	0,0001	0,2–1,1
Наивные В-клетки (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), % от CD19 Naïve B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), % of total CD19	76,5	71–94
Наивные В-клетки (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^9/\text{л}$ Naïve B cells (IgD ⁺ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^9/\text{L}$	0,9	0,5–1,8
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), % от CD19 Switched B memory cells (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), % of total CD19	0,7	1–11
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), $\times 10^9/\text{л}$ Switched B memory cells (IgD ⁻ IgM ⁻ CD27 ⁺), $\times 10^9/\text{L}$	0,009	0–0,1
IgM, г/л IgM, g/L	0,554	0,4–1,2
IgG, г/л IgG, g/L	8,49	3,3–9,1
IgA, г/л IgA, g/L	0,312	0,1–0,2
IgE, Ед/мл IgE, U/mL	244	0–30
TREC, число копий на 100 000 лейкоцитов TREC, the number of copies per 100 000 leukocytes	0	1300–14000
KREC, число копий на 100 000 лейкоцитов KREC, the number of copies per 100 000 leukocytes	4475,8	2000–22000

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при данном состоянии не является куративной опцией.

В результате обследования очагов инфекции выявлено не было. Однако, учитывая выраженность иммунологических нарушений, пациенту были инициированы профилактическая противомикробная терапия и пожизненная регулярная заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов в форме для подкожного введения в дозе 0,15 г/кг 1 раз в 7 дней.

Тяжесть состояния пациента была обусловлена сердечной недостаточностью. В целях проведения

оперативной коррекции ВПС ребенок был переведен в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, где успешно выполнена радикальная коррекция ВПС. На фоне заместительной терапии препаратами иммуноглобулинов послеоперационный период протекал гладко. Ребенок был выписан под наблюдение специалистов, рекомендовано продолжение пожизненной терапии иммуноглобулинами и профилактической противомикробной терапии.

По данным катamnестического наблюдения состояние пациента в возрасте 4 месяцев расценивается как стабильное.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Приведенный клинический случай 22q11.2SD интересен как с научной, так и практической точки зрения.

Проведение скрининга позволило поставить диагноз 22q11.2DS в течение первого месяца жизни у ребенка с ВПС без выраженных сопутствующих фенотипических признаков, своевременно выявить тяжелые иммунологические нарушения и в кратчайшие сроки начать заместительную и профилактическую терапию, что, в свою очередь, обеспечило благополучный исход оперативной коррекции ВПС без развития тяжелых инфекционных осложнений.

Кроме этого, своевременно поставленный диагноз 22q11.2DS позволяет не пропустить сопутствующие синдрому состояния, такие как гипокальциемия, и помогает в разработке плана наблюдения за такими пациентами [7]. Настороженность в отношении инфекционных и аутоиммунных осложнений, характерных для 22q11.2DS, и тщательный системный подход к наблюдению за пациентами раннего возраста позволят своевременно выявить осложнения и провести необходимое лечение [12].

Анализируя представленный клинический случай, следует согласиться с рекомендациями A. Martin-Nalda и соавт. (2019) – всегда исключать 22q11.2SD (синдром ДиДжорджи) при Т-клеточной лимфопении у детей в неонатальном периоде даже в отсутствие выраженных фенотипических аномалий до назначения других генетических исследований, в том числе с использованием методов секвенирования следующего поколения [13].

Важно отметить, что скрининг новорожденных на ТКИН не является абсолютно надежным и универсальным способом диагностики пациентов с 22q11.2DS, так как он идентифицирует только часть детей с особенно выраженной Т-клеточной лимфопенией [12]. Доля детей с 22q11.2DS, у которых при рождении наблюдается низкий уровень TREC, в настоящее время неизвестна, но, вероятно, она далека от 100%. Существуют отдельные исследо-

вания, посвященные этой проблеме. Так, на основе данных, опубликованных в результате проведения скрининга на ТКИН в некоторых штатах США (Калифорния, Висконсин и Нью-Йорк), установлено, что не более 15% всех случаев 22q11.2DS может быть обнаружено в ходе этого скрининга [7, 14–16]. Есть определенные наблюдения, показывающие, что уровень CD3⁺- и CD4⁺-лимфоцитов чаще снижен при проксимальных делециях 22q11.3 (захватывающих регионы LCR22 A–B, A–C, A–D), нежели при более коротких и/или дистальных делециях (B–D, C–D, D–E, D–F) [17]. Проведение скрининга на ПИД в Российской Федерации с 2023 г. в сравнении с ретроспективными данными о российских пациентах с 22q11.2DS позволит ответить на поставленные вопросы максимально полно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Расширение программы скрининга новорожденных, запланированное в Российской Федерации с 2023 г., с включением анализов TREC и KREC позволит получить больше информации и улучшить наши знания в этом вопросе, что приведет к совершенствованию ранних диагностических и терапевтических программ для пациентов с 22q11.2DS в России. Как показывает мировая практика, неонатальный скрининг помогает

ускорить постановку диагноза и начать необходимое лечение иммуноглобулинами пациентов с 22q11.2DS максимально рано [10]. Ранняя постановка диагноза ПИД даже в отсутствие куративных опций обеспечивает адекватное лечение и максимально возможное качество жизни пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы, поддержанной ООО «Новартис Фарма» (договор №1595-МД от 29.10.2021) и ООО «Скопинфарм» (договор №210714 от 14.07.2021). Финансирующие организации не играли никакой роли в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных, написании рукописи и решении опубликовать результаты.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Efimova E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4672-1447>
Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Balinova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9493-6544>
Matulevich S.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8256-0866>
Pershin D.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>
Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Marakhonov A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0972-5118>
Voronin S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9918-9565>
Zinchenko R.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3586-3458>
Shcherbina A.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3113-4939>
Kutsev S.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Литература

1. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Cunningham-Rundles C., Franco J.L., Holland S.M., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42 (7): 1473–507. DOI: 10.1007/s10875-022-01289-3
2. Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A., Chatila T., Cunningham-Rundles C., Etzioni A., et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2020; 40 (1): 24–64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x
3. Van der Burg M., Mahlaoui N., Gaspar H.B., Pai S.Y. Universal Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr* 2019; 7: 373. DOI: 10.3389/fped.2019.00373
4. Dorsey M.J., Puck J.M. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunol Allergy Clin North Am* 2019; 39 (1): 1–11. DOI: 10.1016/j.jaci.2018.08.002
5. Argudo-Ramírez A., Martín-Nalda A., Marín-Soria J.L., López-Galera R.M., Pajares-García S., González de Aledo-Castillo J.M., et al. First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain). *Front Immunol* 2019; 10: 2406. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02406
6. Barry J.C., Crowley T.B., Jyonouchi S., Heimall J., Zackai E.H., Sullivan K.E., et al. Identification of 22q11.2 Deletion Syndrome via Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2017; 37 (5): 476–85. DOI: 10.1007/s10875-017-0403-9
7. Martín-Nalda A., Cueto-González A.M., Argudo-Ramírez A., Marín-Soria J.L., Martínez-Gallo M., Colobran R., et al. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7 (12): e1016. DOI: 10.1002/mgg3.1016
8. McDonald-McGinn D.M., Sullivan K.E., Marino B., Philip N., Swillen A., Vorstman J.A.S., et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15071. DOI: 10.1038/nrdp.2015.71
9. Maggadottir S.M., Sullivan K.E. The diverse clinical features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; 1 (6): 589–94. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.003
10. Nepesov S., Aygün F.D., Küçüksezer U., Taşdemir E., Çokuğraş H., Camcıoğlu Y. Clinical and immunophenotypic characteristics of patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a single institution's experience. *Turk Pediatri Ars* 2019; 54 (1): 28–34. DOI: 10.14744/TurkPediatri-Ars.2019.95815
11. Швец О.В., Давыдова Н.В., Зимин С.Б., Котлукова Н.П., Бочарова К.А., Продеус А.П., Щербина А.Ю. Клинические и лабораторные проявления дефектов иммунной системы у пациентов с синдромом del22q11.2 (синдромом ДиДжорджи). Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2013; 12 (4): 23–30.
12. McDonald-McGinn D.M., Hain H.S., Emanuel B.S., et al. 22q11.2 Deletion Syndrome. 1999 Sep 23 [Updated 2020 Feb 27]. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., et al., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1523/>
13. Fiksinski A.M., Schneider M., Murphy C.M., Armando M., Vicari S., Canyelles J.M., et al. Understanding the pediatric psychiatric phenotype of 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176 (10): 2182–91. DOI:10.1002/ajmg.a.40387
14. Kwan A., Church J.A., Cowan M.K., Agarwal R., Kapoor N., Kohn D.B., et al. Newborn screening for SCID and T cell lymphopenia in California: results of the first two years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (1): 140–50. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.04.024
15. Routes J.M., Grossman W.J., Verbsky J., Laessig R.H., Hoffman G.L., Brokopp C.D., Baker M.W. Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA* 2009; 302 (22): 2465–70. DOI: 10.1001/jama.2009.1806
16. Vogel B.H., Bonagura V., Weinberg G.A., Ballou M., Isabelle J., DiAntonio L., et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol* 2014; 34 (3): 289–303. DOI:10.1007/s10875-014-0006-7
17. Crowley B., Ruffner M., McDonald McGinn D.M., Sullivan K.E. Variable immune deficiency related to deletion size in chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Am J Med Genet A* 2018; 176 (10): 2082–6. DOI: 10.1002/ajmg.a.38597

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

Клинический случай синдрома аутовоспаления с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией

М.Е. Леонтьева, Д.В. Богданова, А.А. Моисеева, В.И. Бурлаков, З.А. Нестеренко, А.Ю. Меркушов, Н.Ю. Кан, А.Л. Хорева, Ю.А. Родина, О.А. Швец, Е.А. Деордиева, Н.Б. Кузьменко, А.А. Мухина, И.В. Мерсиянова, Е.В. Райкина, А.Л. Козлова

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

Работа посвящена редкому варианту первичного иммунодефицита из группы моногенных аутовоспалительных заболеваний с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией (APLAID). В статье представлен наш опыт ведения пациента 7 лет с этим синдромом, а также приведены ключевые аспекты патогенеза и клинической картины на основании анализа известных случаев данного заболевания. Отсутствие установленных критериев и методов лечения APLAID обусловлено редкостью встречаемости и относительной новизной описанной нозологии. Нами представлен опыт терапии с использованием ингибитора фактора некроза опухоли- α с последующей оценкой эффективности проводимого лечения и нежелательных явлений. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: APLAID, PLCG2, PLC γ 2, аутовоспалительный синдром, ингибитор фактора некроза опухоли- α , дети

Леонтьева М.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 163–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

A case report of autoinflammation and PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation

M.E. Leontyeva, D.V. Bogdanova, A.A. Moiseeva, V.I. Burlakov, Z.A. Nesterenko, A.Yu. Merkushev, N.Yu. Kan, A.L. Khoreva, Yu.A. Rodina, O.A. Shvets, E.A. Deordieva, N.B. Kuzmenko, A.A. Mukhina, I.V. Mersyanova, E.V. Raikina, A.L. Kozlova

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

This paper presents a case of rare primary immunodeficiency belonging to the group of monogenic autoinflammatory diseases with PLC γ 2-associated antibody deficiency and immune dysregulation (APLAID). Here we describe our experience in the management of a 7-year-old child with this syndrome and discuss key information about the pathogenesis and clinical manifestations of APLAID based on the analysis of the known cases. Due to the rarity and novelty of the disease, there is a lack of established criteria for the identification and diagnosis of APLAID and no established standard of care. We report our experience of treating APLAID with a tumor necrosis factor- α inhibitor and our analysis of the effectiveness of treatment and adverse events. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: APLAID, PLCG2, PLC γ 2, autoinflammatory syndrome, tumor necrosis factor- α inhibitor, children

Leontyeva M.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 163–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-163-168

APLAID (autoinflammatory phospholipase γ 2 (PLC γ 2)-associated antibody deficiency and immune dysregulation) – это аутовоспалительный синдром с PLC γ 2-ассоциированным дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией. Впервые термин “APLAID” был предложен в 2012 г., когда Qing Zhou et al. описали семейный случай, характеризующийся рецидивирующим везикулярным поражением кожи, бронхолитом, артралгией, кератитом, энтероколитом, отсутствием аутоантител и гуморальным иммунодефицитом. При генетическом обследо-

вании у 2 членов семьи была выявлена гетерозиготная миссенс-мутация в гене *PLCG2* [1]. Ген *PLCG2* расположен на 16-й хромосоме (16q23.3) и кодирует фосфолипазу γ 2 (PLC γ 2) [2]. Это цитоплазматический сигнальный фермент из класса гидролаз, необходимый для функционирования гемопоэтических клеток и играющий ключевую роль в регуляции иммунных ответов, таких как воспаление, аутоиммунитет, иммунодефицит и аллергия [3]. Структурно PLC γ 2 человека характеризуется мультидоменным строением и состоит из плекстрина,

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.10.2022
Принята к печати 17.11.2022

Контактная информация:

Козлова Анна Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: annamax-99@mail.ru

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.10.2022

Accepted 17.11.2022

Correspondence:

Anna L. Kozlova, Cand. Med. Sci., a senior researcher at the Department of Treatment Optimization for Immunodeficiencies, the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., 117997, Moscow, Russia
E-mail: annamax-99@mail.ru

2 каталитических доменов, 1 регуляторного и Ca-связывающего домена (рисунк 1) [4]. Основная функция PLC γ 2 состоит в гидролизе фосфатидинозитола на 2 вторичных медиатора: инозитолтрифосфат и диацилглицерин, которые, в свою очередь, необходимы для разнообразных функций мембран, включая клеточную пролиферацию, эндоцитоз и поток кальция (рисунк 2) [5]. В норме данные процессы сбалансированы и контролируются посредством аутоингибирования PLC γ 2 при помощи регуляторного домена [6, 7]. Генетические нарушения, затрагивающие данный участок, приводят к нарушению аутоингибирования и усилению функции PLC γ 2, что влечет за собой нерегулируемый внутриклеточный поток Ca $^{2+}$, который оказывает разнонаправленные эффекты на компоненты иммунной системы и ведет к нарушению межклеточного сигналинга [1, 8]. У пациентов обнаруживаются нарушение В-клеточной дифференцировки, увеличение пролиферации клеток миелоидного ряда, а также усиление синтеза провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и различных членов семейства интерлейкина-1 (ИЛ-1): ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-18 [3, 8, 9]. При этом роль PLC γ 2 в иммунологических функциях Т-клеток сравнительно более ограничена и не вызывает значимых нарушений со стороны Т-клеточного звена иммунитета [3].

Клинические проявления у пациентов с APLAID весьма разнообразны. Заболевание дебютирует в

первые месяцы жизни с проявления неспецифической сыпи в виде дискретных эритематозных папул с дальнейшим патоморфозом в сгруппированные везикулы и пустулы с возможным изъязвлением. Кожные высыпания носят эпизодический характер с обострением в теплое время года или на фоне инфекционного процесса [1, 8–13]. Имеются случаи развития гипопигментации и формирования эластолиза [10, 12] с признаками нейтрофильной инфильтрации и гранулематозного воспаления, а также с дегенерацией коллагена, палисадными гранулами, многоядерными гигантскими клетками, кариорексисом и лейкоцитокластическим васкулитом [1, 10, 14]. Поражение бронхолегочной системы характеризуется рецидивирующими синопульмональными инфекциями и интерстициальным пневмонитом [1, 8] с дальнейшим развитием бронхоэктазов и эмфиземы легких [9]. Проявления со стороны желудочно-кишечного тракта включают язвенный колит, абдоминальные боли, стул с примесью крови, диарею [8, 10–12]. Суставной синдром представлен болью в крупных суставах без формирования контрактур [1]. Поражение глаз варьирует от эритемы конъюнктивы до эрозий или язв роговицы, кератита и катаракты [9, 10]. Описаны единичные случаи с развитием сенсоневральной глухоты и васкулита центральной нервной системы [10, 12]. Отягощенный инфекционный анамнез у пациентов с APLAID обусловлен снижением иммуноглобулинов классов G (IgG), M

Рисунок 1

Схематичное изображение структуры PLC γ 2 (адаптировано из J.T. Jackson, 2021)

Figure 1

A schematic representation of the PLC γ 2 structure (adapted from Jacob T. Jackson, 2021)

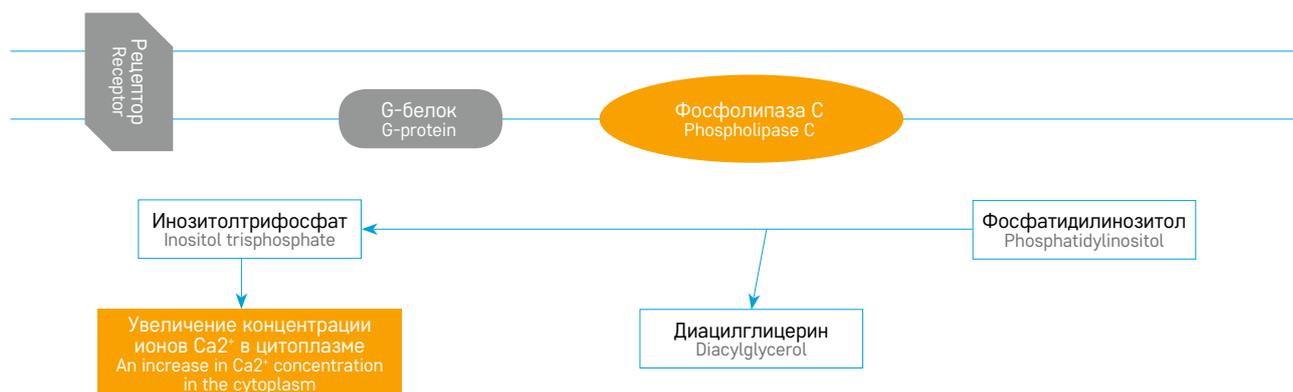


Рисунок 2

Схематическое изображение функции PLC γ 2

Figure 2

A schematic representation of the PLC γ 2 function



(IgM), А (IgA), низким количеством В-клеток, которые по большей части представлены наивными популяциями, уровень NK- и Т-клеток соответствует норме [1, 2, 8–10, 12, 14]. Единой тактики лечения пациентов с APLAID не существует. Одним из вариантов терапии является назначение системных глюкокортикостероидов (ГКС). Описано как эффективное применение высоких доз ГКС [1, 9], так и отсутствие эффекта [8]. Имеются данные об успешном применении ингибитора ИЛ-1 (анакинра) с разрешением кожного синдрома у взрослого пациента [8] и положительном опыте использования ингибитора ФНО- α (инфликсимаб) в комбинации с метотрексатом у пациента первого года жизни с полным разрешением сыпи и кишечного синдрома [10]. Однако порой даже комбинация ГКС с антицитокиновыми препаратами не дает должного эффекта и позволяет достигнуть лишь частичного контроля над заболеванием, что требует поиска дополнительных терапевтических методов. Одному пациенту в связи с устойчивостью к терапии в составе ГКС, этанерцепта, анакинры был назначен ингибитор JAK-киназ – руксолитиниб [9]. На данный момент динамика состояния этого больного не описана. Таким образом, имеются данные по применению системных ГКС, ингибиторов ФНО- α и ИЛ-1 с различной эффективностью и индивидуальным ответом на терапию, что не дает возможности сформулировать четкого заключения о наибольшем преимуществе того или иного препарата. Теоретически радикальным методом лечения является проведение трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), однако на настоящий момент ТГСК у пациентов с APLAID не проводилась. Говорить о прогнозах заболевания и рисках развития тяжелых осложнений затруднительно. Описано 2 семейных случая APLAID, где заболевание родителей с мутацией *PLCG2* характеризуется лишь рецидивирующими кожными высыпаниями, инфекциями респираторного тракта и мочевыводящих путей [1, 8].

Приводим клиническое наблюдение пациента 7 лет с гетерозиготной миссенс-мутацией в гене *PLCG2*, проходившего лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 2014 года рождения, от 1-й беременности, 1-х самостоятельных родов на сроке 40 нед. В неонатальном периоде ребенка отмечались пустулезные высыпания слизистой оболочки полости рта и кожи, разжижение стула с примесью

крови. С возраста 10 месяцев беспокоили частые респираторные инфекции, требующие последующего назначения антибактериальной терапии каждые 4–6 нед. В 2 года перенес пневмонию и с этого же возраста на коже нижних конечностей стали беспокоить высыпания в виде кольцевидной гранулемы, которые усиливались в теплое время года, иногда с формированием булл и пустул. В 3 года впервые появились жалобы на боль в правом коленном суставе. Суставной синдром разрешился на фоне приема антибактериальной терапии, нестероидных противовоспалительных препаратов. С 4 лет беспокоили спастические боли в животе, неустойчивый стул.

С 7 лет ребенок наблюдается в отделении иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. При первичном поступлении в клиническом статусе пациента обращали на себя внимание высыпания по типу кольцевидной гранулемы (рисунки 3А, Б). По данным гистологического исследования пораженного участка кожи выявлено неспецифическое гранулематозное воспаление. Гемограмма, биохимические показатели крови были без значимых изменений. Повышения острофазовых белков крови не отмечалось.

По данным иммунологического обследования отмечалось снижение В-лимфоцитов до 104 клеток/мкл, из них более 90% были представлены наивными лимфоцитами, переключенные В-лимфоциты не были обнаружены. Уровень сывороточных иммуноглобулинов был снижен (IgG – 4,57 г/л, IgA < 0,246 г/л, IgM < 0,186) (таблицы 1–3). По данным фиброколоноскопии с поэтажной биопсией выявлен диффузный колит с лимфоцитарной инфильтрацией и эозинофилией в биоптате.

В результате полного экзомного секвенирования был выявлен ранее не описанный вариант в гене *PLCG2* (NM_002661.5): с.2977G>Т р.Asp993Tyr в гетерозиготном состоянии. Данная замена не имеет популяционных частот в базах данных аллельных вариантов человека, затрагивает эволюционно высококонсервативную аминокислоту Asp993, расположенную в функционально важном домене белка, и характеризуется как патогенная большинством компьютерных программ предсказания эффекта замены аминокислоты. Исследование ДНК обоих родителей пациента методом секвенирования по Сэнгеру не выявило у них такой же замены. Таким образом, данная замена у пациента, скорее всего, является мутацией *de novo* и, согласно критериям ACMG [15], классифицируется как вероятно патогенный генетический вариант. Учитывая клинико-анамнестические данные и результат моле-

кулярно-генетического исследования, ребенку верифицирован диагноз: APLAID.

На основании данных о преобладании провоспалительных цитокинов в патогенезе заболевания, опыте лечения других пациентов с APLAID принято решение об инициации терапии ингибитором ФНО- α (инфликсимаб), дополнительно была иницирована заместительная терапия внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ). Терапия была одобрена консиллиумом специалистов, матерью пациента подписано информированное согласие на проведение терапии. Лечение инфликсимабом проводилось в дозе 5 мг/кг по схеме 0–2–4, далее каждые 8 нед, внутривенно капельно, ВВИГ 0,5 мг/кг каждые 4 нед, внутривенно капельно.

Спустя 6 мес терапии отмечена положительная динамика в виде сокращения инфекционных эпизодов, разрешения кишечного и кожного синдромов (рисунки 3В, Г).

Таблица 1
Лабораторные показатели

Table 1
Laboratory parameters

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/L	116	110–140
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$ Erythrocytes, $\times 10^{12}/L$	4,78	3,5–4,8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/L$	5,92	5,5–12,9
Нейтрофилы, $\times 10^9/л$ Neutrophils, $\times 10^9/L$	2,77	2,27–5,66
Тромбоциты, $\times 10^9/л$ Platelets, $\times 10^9/L$	416	180–140
Аланинаминотрансфераза, Ед/л Alanine aminotransferase, U/L	12,5	0–29
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л Aspartate aminotransferase, U/L	25,4	0–48
Аутоантитела Autoantibodies	Отрицательно Negative	Отрицательно Negative
С-реактивный белок, мг/л C-reactive protein, mg/L	0,05	0–5
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	12	2–10
TREC, $\times 10^5/л$ TREC, $\times 10^5/L$	1100	470–4100
KREC, $\times 10^5/л$ KREC, $\times 10^5/L$	770	780–7700

Таблица 2
Концентрация сывороточных иммуноглобулинов пациента

Table 2
Serum immunoglobulin levels in the patient

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
IgA, г/л IgA, g/L	< 0,246	0,1–1
IgM, г/л IgM, g/L	< 0,186	0,6–1,8
IgG, г/л IgG, g/L	3,38	4,6–14,6
IgE, Ед/мл IgE, U/mL	2,39	0–45

Таблица 3
Имунофенотипирование лейкоцитов пациента

Table 3
Leukocyte immunophenotyping

Показатель Parameter	Результат Result	Норма Normal range
Лейкоциты, $\times 10^9/л$ Leukocytes, $\times 10^9/L$	5,6	7–12
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	37	36–43
Лимфоциты, $\times 10^9/л$ Lymphocytes, $\times 10^9/L$	2,07	2,00–2,70
Моноциты, $\times 10^9/л$ Monocytes, $\times 10^9/L$	0,45	0,285–0,5
Гранулоциты, % Granulocytes, %	54	23–43
Гранулоциты, $\times 10^9/л$ Granulocytes, $\times 10^9/L$	3,02	1,61–5,16
CD3 ⁺ , %	75	66–76
CD3 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ , $\times 10^9/L$	1,552	1,4–2,0
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , %	47	33–41
CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD4 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,980	0,7–1,1
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , %	25	27–35
CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD8 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,51	0,6–0,9
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	0	0–10
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/L$	0	
CD19 ⁺ , %	5	19–31
CD19 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD19 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,103	0,3–0,5
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , %	20	6–27
CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD16 ⁺ /CD56 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,414	0,1–0,5
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , %	3,5	
CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /CD25 ⁺ , $\times 10^9/L$	0,05	
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , %	3,3	
CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , $\times 10^9/л$ CD3 ⁺ /HLADR ⁺ , $\times 10^9/L$	0,05	
Плазмобласты/плазматические В-лимфоциты CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , % от CD19 ⁺ Plasmablasts/Plasma B cells CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , % of CD19 ⁺	0,21	
Плазмобласты/плазматические В-лимфоциты CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/л$ Plasmablasts/Plasma B cells CD19 ⁺ CD20 ⁺ CD38 ⁺ , $\times 10^9/L$	0	
Наивные В-лимфоциты (IgD ⁺ CD27 ⁻), % от CD19 ⁺ Naïve B cells (IgD ⁺ CD27 ⁻), % of CD19 ⁺	92,94	
Наивные В-лимфоциты (IgD ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^6/мл$ Naïve B cells (IgD ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^6/mL$	0,097	
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/мл$ Switched memory B cells (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), $\times 10^6/mL$	0,002	
Переключенные В-клетки памяти (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ Switched memory B cells (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	1,61	
В-клетки памяти, вырабатывающие только IgM (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^6/мл$ IgM-only memory B cells (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁻), $\times 10^6/mL$	0	
В-клетки памяти, вырабатывающие только IgM (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁻), % от CD19 ⁺ IgM-only memory B cells (IgD ⁻ IgM ⁺ CD27 ⁻), % of CD19 ⁺	0,25	
В-клетки памяти (IgD ⁻ CD27 ⁺) Memory B cells (IgD ⁻ CD27 ⁺)	0	
В-клетки памяти (IgD ⁻ CD27 ⁺), % от CD19 ⁺ Memory B cells (IgD ⁻ CD27 ⁺), % of CD19 ⁺	3,89	

Рисунок 3

Динамика кожного поражения у пациента с APLAID на фоне терапии: А, Б – кольцевидные гранулемы в области кисти и передне-латеральной поверхности бедра; В, Г – разрешение кожного синдрома на фоне терапии инфликсимабом в течение 6 мес

Figure 3

Changes in skin manifestations in the patient with APLAID during therapy: А, Б – granuloma annulare in the area of the hand and the anterolateral surface of the thigh; В, Г – the resolution of skin manifestations on therapy with infliximab over 6 months

**МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА**

А.Ю. Щербина, профессор, заведующая отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Синдром APLAID – редкий моногенный вариант аутовоспалительного заболевания с дефицитом антител и иммунной дисрегуляцией, что отличает его от широко известных аутовоспалительных синдромов из группы инфламмасоматий: крио-пирин-ассоциированный периодический синдром,

семейная средиземноморская лихорадка [16, 17] и т. д. Гуморальный, клеточный иммунодефицит, инфекционные эпизоды с терапевтическим ответом на противомикробную терапию, а также отсутствие характерного для аутовоспалительного заболевания повышения острофазовых белков крови делает синдром трудно диагностируемым даже для специалистов, занимающихся аутовоспалительными заболеваниями. Синдром APLAID является отражением нетипичной иммунной дисрегуляции, что проявляется в виде воспалительных изменений, в основе которых лежат избыточная продукция провоспалительных цитокинов, триггерная роль инфекционных агентов, гуморальный и клеточный иммунодефицит. И только комбинация подходов терапии (антицитокиновая терапия и заместительная терапия ВВИГ) способна улучшить статус и прогноз пациента, так же как и междисциплинарный подход и осведомленность специалистов о данной патологии и методах ее лечения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Leontyeva M.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0799-1025>
Bogdanova D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2897-5208>
Moiseeva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6134-3811>
Burlakov V.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1267-9957>
Nesterenko Z.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-054X>
Merkushov A.Yu., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9517-5046>
Kan N.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3564-6496>
Khoreva A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7684-9188>
Rodina Yu.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9857-4456>
Shvets O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5347-7150>
Deordieva E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8208-2075>
Kuzmenko N.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1669-8621>
Mukhina A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3305-1694>
Mersiyanova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0471-2956>
Raikina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>
Kozlova A.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2869-6535>

Литература

- Zhou Q., Lee G.S., Brady J., Datta S., Katan M., Sheikh A., et al. A Hyper-morphic Missense Mutation in PLCG2, Encoding Phospholipase Cc2, Causes a Dominantly Inherited Autoinflammatory Disease With Immunodeficiency. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 713–20. DOI: 10.1016/j.ajhg.2012.08.006
- Kutukculer N., Topyildiz E., Berdeli A., Guven Bilgin B., Aykut A., Durmaz A., et al. Four diseases, PLAID, APLAID, FCAS3 and CVID and one gene (PHOSPHOLIPASE C, GAMMA-2; PLCG2): Striking clinical phenotypic overlap and difference. *Clin Case Rep* 2021; 9 (4): 2023–31. DOI: 10.1002/ccr3.3934
- Jackson J.T., Mulazzani E., Nutt S.L., Masters S.L. The role of PLCy2 in immunological disorders, cancer, and neurodegeneration. *J Biol Chem* 2021; 297 (2): 100905. DOI: 10.1016/j.jbc.2021.100905
- Koss H., Bunney T.D., Behjati S., Katan M. Dysfunction of phospholipase Cy in immune disorders and cancer. *Trends Biochem Sci* 2014; 39: 603–11. DOI: 10.1016/j.tibs.2014.09.004
- Berridge M.J. Inositol trisphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315–25. DOI: 10.1038/361315a0
- Gresset A., Hicks S.N., Harden T.K., Sondek J. Mechanism of phosphorylation-induced activation of phospholipase C-gamma isozymes. *J Biol Chem* 2010; 285: 35836–47. DOI: 10.1074/jbc.M110.166512
- Filippakopoulos P., Müller S., Knapp S. SH2 domains: modulators of nonreceptor tyrosine kinase activity. *Curr Opin Struct Biol* 2009; 19: 643–9. DOI: 10.1016/j.sbi.2009.10.001
- Novice T., Kariminia A., Del Bel K.L., Lu H., Sharma M., Lim C.J., et al. A Germline Mutation in the C2 Domain of Plcy2 Associated With Gain-of-Function Expands the Phenotype for PLCG2-Related Diseases. *J Clin Immunol* 2020; 40: 267–76. DOI: 10.1007/s10875-019-00731-3
- Martín-Nalda A., Fortuny C., Rey L., Bunney T.D., Alsina L., Esteve-Solé A., et al. Severe Autoinflammatory Manifestations and Antibody Deficiency Due to Novel Hyperomorphic PLCG2 Mutations. *J Clin Immunol* 2020; 40: 987–1000. DOI: 10.1007/s10875-020-00794-7
- Morán-Villaseñor E., Saez-de-Ocariz M., Torrolo A., Arostegui J.I., Yamazaki-Nakashimada M.A., Alcántara-Ortigoza M.A., et al. Expanding the Clinical Features of Autoinflammation and Phospholipase Cy2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation by Description of a Novel Patient. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 2334–39. DOI: 10.1111/jdv.15918
- Khabbazi A., Rahbar Kafshboran H., Nasiri Aghdam M., Nouri Nojaded J., Daghigh H., Daneshmandpour Y., et al. A New Report of Autoinflammation and PLCG2-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation (APLAID) With a Homozygous Pattern From Iran. *Immunol Lett* 2020; 221: 27–32. DOI: 10.1016/j.imlet.2020.01.008
- Neves J.F., Doffinger R., Barcena-Morales G., Martins C., Papapietro O., Plagnon V., et al. Novel PLCG2 Mutation in a Patient with APLAID and Cutis Laxa. *Front Immunol* 2018; 9: 2863. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02863
- Torrolo A., Vera A., Portugés M., de Prada I., Sanz A., Colmenero I., et al. Perforating neutrophilic and granulomatous dermatitis of the newborn: a clue to immunodeficiency. *Pediatr Dermatol* 2007; 24: 211–5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2007.00388.x
- Wu N., Zhang B., Wang T., Shen M, Zeng X. Case Report: A Rare Case of Autoinflammatory Phospholipase Cy2 (PLCy2)-Associated Antibody Deficiency and Immune Dysregulation Complicated with Gangrenous Pyoderma and Literature Review. *Front Immunol* 2021; 12: 667430. DOI: 10.3389/fimmu.2021.667430
- Richards S., Aziz N., Bale S., Bick D., Das S., Gastier-Foster J., et al.; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med* 2015; 17 (5): 405–24. DOI: 10.1038/gim.2015.30
- Козлова А.Л., Бурлаков В.И., Нестеренко З.А., Блудова В.О., Райкина Е.В., Варламова Т.В. и др. Криопирин-ассоциированный периодический синдром с оценкой эффективности и безопасности терапии анакинрой: опыт одного Центра. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (1): 88–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-88-92
- Tufan A., Lachmann H.J. Familial Mediterranean fever, from pathogenesis to treatment: a contemporary review. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (7): 1591–610. DOI: 10.3906/sag-2008-11

DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-169-177

Эпидемиологические особенности в системах учета онкологических заболеваний в международной и отечественной практике

А.С. Слинин, О.И. Быданов

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

Согласно прогнозам Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer), в 2025 г. число новых случаев злокачественных новообразований в мире составит более 21 млн, из них почти 300 тыс. придется на злокачественные новообразования у детей. Для возможности эффективного противодействия росту онкологической заболеваемости и смертности, оценки эпидемиологической ситуации органам здравоохранения необходимо иметь достоверные данные об онкологической нагрузке на соответствующей территории. Поэтому наличие популяционных канцер-регистров является необходимым условием для планирования и последующей оценки противоонкологических мероприятий в любой стране мира. В данной статье представлен обзор эпидемиологических особенностей в системах учета онкологических заболеваний у детей как в международной практике, так и в России. Методологии, используемые в развитых странах при регистрации злокачественных новообразований у детей, могут быть применимы в совершенствовании отечественной детской онкологической службы.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, популяционные канцер-регистры, онкологическая заболеваемость, онкологическая смертность

Слинин А.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022; 21 (4): 169–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-169-177

Epidemiological aspects in cancer registration systems in Russia and around the world

A.S. Slinin, O.I. Bydanov

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

As predicted by the International Agency for Research on Cancer, in 2025 the incidence of cancer in the world will exceed 21 million cases, with almost 300 thousand cases being childhood cancer. To effectively prevent an increase in cancer incidence and mortality and to be able to give an adequate assessment of the epidemiological situation, the healthcare authorities need reliable data on cancer burden in a certain territory. Therefore, population-based cancer registries are a crucial element for cancer control planning and the assessment of the impact of cancer control activities in any country of the world. This article overviews epidemiological aspects in cancer registration systems in Russia and around the world. The methods of cancer registration in children applied in developed countries can be used to improve childhood cancer registration in Russia.

Key words: children, malignant neoplasms, population-based cancer registries, cancer incidence, cancer mortality

Slinin A.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2022; 21 (4): 169–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-169-177

Выделяют 2 вида канцер-регистров: госпитальные (ГКР) и популяционные (ПКР) [1]. В ГКР собирают информацию обо всех пациентах, поступивших в конкретное лечебное учреждение, независимо от места их проживания. Главной целью создания ГКР является оценка клинической и медико-экономической эффективности медицинской помощи, оказываемой больным в конкретном медицинском учреждении, и получение статистической информации о поступивших в стационар пациентах. При определенных условиях эти данные могут быть ограничено использованы с эпидемиологической целью, но в целом не могут применяться для эпидемиологического и фармакоэкономического анализа,

поскольку охватывают лишь неизвестную часть общей популяции онкологических больных на определенной территории. В то же время ПКР накапливают информацию обо всех случаях заболевания, которые выявлены в определенной популяции людей [1], благодаря чему появляется недоступная в ГКР возможность проведения статистической оценки заболеваемости и распространенности злокачественных новообразований (ЗНО), а также фиксации результатов лечения на определенной территории. Таким образом, ПКР, собирающие данные об онкологических больных на определенной территории от момента диагностики и на протяжении всей жизни пациента, являются важным инструментом статисти-

© 2022 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 27.10.2022
Принята к печати 17.11.2022

Контактная информация:

Слинин Алексей Сергеевич, заведующий научно-аналитическим отделом по работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mtmidgoi@gmail.com

© 2022 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.10.2022

Accepted 17.11.2022

Correspondence:

Alexey S. Slinin, Head of Regional Outreach Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: mtmidgoi@gmail.com

ческой оценки их заболеваемости, распространенности и выживаемости.

Функции и роли ГКР и ПКР различны и дополняют друг друга. Первый тип регистра выполняет важные административные и клинические функции, но только ПКР позволяют получить объективные знания об эпидемиологии и структуре ЗНО на популяционном уровне. Благодаря аккумулируемым в ПКР данным имеется возможность прогнозировать дальнейший уровень заболеваемости и, как следствие, нагрузку на систему здравоохранения.

Таким образом, ПКР позволяет решить следующие задачи:

- определить структуру заболеваемости;
- определить интенсивные показатели заболеваемости;
- определить распространенность;
- определить смертность;
- определить популяционную наблюдаемую выживаемость.

Многочисленные исследования убедительно свидетельствуют о том, что затраты на лечение ЗНО могут быть значительно снижены за счет более ранней диагностики и лечения [2, 3]. Соответствующие данные о медицинских расходах, сгруппированные по стадиям заболевания, могут облегчить инициативы, мероприятия, направленные на раннюю диагностику. Знание соответствующих данных о затратах для конкретных стадий обеспечивает поддержку для усиления программ, которые предназначены для выявления ЗНО на более ранних стадиях. Благодаря впечатляющему влиянию терапии ЗНО у детей на увеличение выживаемости, подобная стратегия может быть экономически эффективной, несмотря на высокие затраты [4].

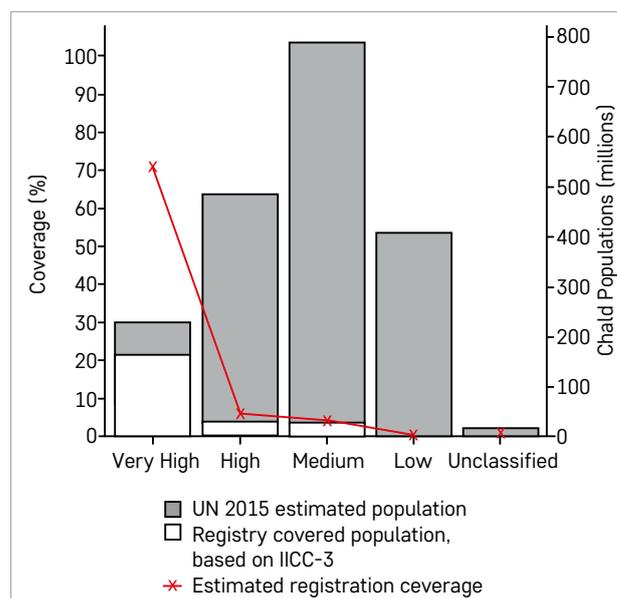
Ключевые моменты создания и поддержания популяционных канцер-регистров

В настоящее время в различных частях мира существует более 300 канцер-регистров. Они покрывают примерно 4–7% мировой популяции. Необходимо отметить, что в странах с высоким уровнем достатка охват регистрами значительно выше, чем в развивающихся странах [5], что обеспечивает лучшее выполнение перечисленных ранее функций (рисунки 1). Однако, учитывая высокие затраты, необходимые для корректного учета онкологических заболеваний, большинство задач, связанных с планированием и мониторингом такой деятельности, может быть достигнуто путем регистрации случаев ЗНО в некоторой подгруппе из всего населения страны, используя один или сеть региональных ПКР.

При создании ПКР необходимо, чтобы все заинтересованные стороны, являющиеся потенциальными источниками или потребителями данных ПКР, были

Рисунок 1
Охват населения канцер-регистрами в зависимости от индекса человеческого развития (%) [5]

Figure 1
The population coverage by cancer registries by human development index (%) [5]



ознакомлены и согласны с их структурой и функциями.

Также ключевые участники противоонкологической борьбы должны быть вовлечены в процессы создания, усовершенствования и обеспечения устойчивости регистра. Успех в этой области зависит от эффективного сотрудничества большой мультидисциплинарной команды: врачей, патоморфологов и административных сотрудников, обеспечивающих доступ к необходимым данным. При планировании ПКР необходимо рассмотреть множество аспектов, включая половозрастную структуру населения территорий, охваченных регистрацией, численность и характер необходимого персонала, место нахождения регистра, адекватное финансирование, необходимое оборудование и офисное помещение и, наконец, но не в последнюю очередь, организацию консультативного комитета для мониторинга деятельности регистра.

Одной из ключевых характеристик ПКР является использование нескольких источников информации о случаях выявления ЗНО в охватываемой популяции. Процедуры регистрации позволяют идентифицировать информацию об одном и том же случае, поступающую из различных источников, избегая таким образом его двойной регистрации. Источники могут быть сгруппированы в 3 основные категории: государственные органы статистики, лечебные учреждения, патологоанатомические бюро [6, 7]. Большинство регистров используют комбинацию активных и пассивных методов выявления случаев заболевания ЗНО. Безусловно, разработка и развитие

автоматизированных медицинских информационных систем предоставляют дополнительные возможности для выявления клинических случаев, представляющих интерес.

Одной из важнейших задач канцер-регистра является сбор и сохранение значений ряда переменных, характеризующих каждый случай ЗНО.

Центральным моментом сбора информации по конкретному случаю является кодификация опухоли по Международной классификации заболеваний в онкологии, 3-е издание (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, ICD-O-3). ICD-O-3 представляет собой многомерную классификацию локализации, морфологии, поведения новообразований. За основу топографического раздела взят класс II ICD-10 о ЗНО. Данные топографические обозначения имеют четырехсимвольные коды в диапазоне C00.0–C80.9. Десятичная точка отделяет подразделы трехсимвольных рубрик. Морфологическая часть классификации представляет пятизначные коды в диапазоне 8000/0–9992/3. Первые четыре цифры обозначают конкретный гистологический термин, пятая цифра – это код характера новообразования, который показывает, является ли опухоль злокачественной, доброкачественной, *in situ* или неопределенного характера. Пример подобного кодирования: ольфакторная нейробластома C30.0 9522/3. Комбинации морфологического и топографического кодов ICD-O-3 однозначно соответствуют коду нозологической группы по Международной классификации опухолей у детей, 3-е издание (International Classification of Childhood Cancer, 3rd edition, ICC-3).

Существует около 10 переменных, которые имеют ключевое значение для работы канцер-регистра и должны собираться по каждому случаю ЗНО (таблица 1).

Число дополнительных, или необязательных, переменных должно быть сведено к минимуму. Для облегчения анализа данных часть перечисленных переменных подлежит кодированию. Существуют стандартные международные системы кодирования для некоторых переменных и канцер-регистры должны их использовать, поскольку это обеспечивает возможность сравнения результатов деятельности между регистрами.

Также в регистре необходимо использовать весь возможный набор технологий и мер безопасности для обеспечения защиты информации, хранящейся в системах, от потери, неправильного использования, несанкционированного доступа или раскрытия, изменения или уничтожения.

В настоящий момент существует 2 свода правил по кодированию ЗНО, разработанных программой

регистрации статистических данных по онкологической заболеваемости и смертности (Surveillance, Epidemiology, and End Results program, SEER) [8] в США и Международной ассоциации канцер-регистров (International Association of Cancer Registries – IACR) [9] в Европе. Но многими детскими канцер-регистрами солидные опухоли кодируются по правилам IACR, а ЗНО гемопозитической и лимфоидной систем – по правилам программы SEER. Это объясняется тем, что принципы шифрования последней более точно отражают Международную классификацию множественных ЗНО гемопозитической и лимфоидной систем, что имеет большое значение, так как заболеваемость ими, по данным Автоматизированной информационной системы онкологических заболеваний у детей (Automated Childhood Cancer Information System, ACCIS), имеет тенденцию к росту [10].

Показатель заболеваемости раком SEER стандартизирован по возрасту, благодаря чему корректируется распределение случаев ЗНО внутри или среди групп населения и позволяет его сравнивать между представителями различных рас и районов проживания [11].

ACCIS – признанный информационный ресурс, существующий более 50 лет [12]. Система содержит сведения о заболеваемости ЗНО и выживаемости детей и подростков в 19 европейских странах. Она объединяет 110 ПКР и содержит информацию о 370 000 валидированных случаев ЗНО у пациентов младше 20 лет. Все сведения проходят централизованную валидацию и разделяются с использованием специального внутреннего программного обеспечения на основе инструментов IARC и Международной классификации заболеваний в онкологии, 3-е издание (International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition, ICD-O-3). Вне зависимости от выбранного свода правил по кодированию ЗНО все ПКР должны быть в состоянии обеспечить определенную степень объективного контроля качества собранных данных. В работах Bray и Parkin (2009) [13, 14] были обозначены 4 ключевых критерия качества данных: сопоставимость, достоверность, полнота и своевременность.

Сопоставимость данных, относящихся к разным популяциям и разным временным периодам в пределах одной популяции, обеспечивается путем стандартизации процедур классификации и кодирования новых случаев ЗНО, а также использования согласованных подходов к их учету, например, таких, как правила регистрации первично-множественных ЗНО у 1 больного. Стандартом классификации и кодирования ЗНО является опубликованная Всемирной организацией здравоохранения система ICD-O, предоставляющая стандарты кодирования

Таблица 1
Необходимый набор данных о случае заболевания

Table 1
A dataset required in each cancer case

№	Элемент информации Item	Комментарии Comments
1	2	3
Сведения о пациентах Patient information		
1	Персональный идентификатор Personal identification number	В одних странах это будет уникальный идентификационный номер, в других – комбинация полного имени с датой рождения и полом In some countries it is a unique ID number, in others – full name combined with date of birth and sex
2	Пол Sex	Мужской (М) или женский (Ж) Male (M) or female (F)
3	Дата рождения Date of birth	В формате: день, месяц, год (дд/мм/гггг) Given as day, month and year (dd/mm/yyyy)
4	Контактные данные, включая почтовый индекс и номер телефона Contact data including postal code and telephone number	Данные необходимы для целей идентификации и проведения исследований, основанных на использовании географических данных Needed for ID purpose and for geographical based studies
5	Этническая группа Ethnic group	С учетом местных особенностей According to local situation
Сведения об опухоли Information about the tumor		
6	Дата установления диагноза Date of diagnosis	Согласно рекомендациям Европейской сети канцер-регистров, указание этой даты является приоритетной задачей This date should be given priority as outlined by the European Network of Cancer Registries recommendations
7	Наиболее достоверный метод подтверждения диагноза Most valid basis of diagnosis	Можно регистрировать несколько методов. Перечень методов (от наименее к наиболее достоверному): 1) без микроскопического подтверждения: – только клинические признаки; – клинические исследования (включая рентген, ультразвук и т. д.); – эксплоративная операция/аутопсия; – специфические биохимические и/или иммунологические исследования; 2) с микроскопическим подтверждением: – цитологическое или гематологическое исследование; – гистология метастазов; – гистология основного очага; – вскрытие с одновременным или предшествующим гистологическим исследованием May be registered multiple methods. List of methods from least to most reliable: 1) non-microscopic: – clinical only; – clinical investigation (including X-ray, ultrasound etc.); – exploratory surgery/autopsy; – specific biochemical and/or immunological tests; 2) microscopic: – cytology or haematology; – histology of metastasis; – histology of primary; – autopsy with concurrent or previous histology
8	Локализация (топография) первичной области Primary tumor site (topography)	В соответствии или совместимо с ICD-O This should as a minimum be according to the International classification of Diseases for Oncology (ICD-O)
9	Гистологический (морфологический) тип первичной опухоли Primary tumor histology (morphology)	В соответствии или совместимо с ICD-O. Для детей и подростков применима классификация ICCS-3 This should as a minimum be according to the ICD-O. The ICCS-3 can be used in children and adolescents
10	Поведение опухоли Tumor behavior	В соответствии или совместимо с ICD-O This should as a minimum be according to the ICD-O
11	Нозологическая группа в соответствии с ICCS-3 International Classification of Childhood Cancer (ICCS-3)	Данная классификация применима для детей и подростков и определяется исходя из пунктов 8–10 This classification is applicable to children and adolescents and is determined according on paragraphs 8–10
12	Источники информации Sources of information	Важно регистрировать все лечебные учреждения, занимающиеся диагностикой и лечением и сообщающие информацию о случаях ЗНО в канцер-регистр, так как это создает возможности для контроля качества информации или сбора дополнительных данных. По каждому извещению о случае ЗНО следует зарегистрировать дату его получения и регистрационный номер документа, присвоенный в лечебном учреждении/лаборатории. It is important to record all cancer diagnosis and treatment facilities that send information about cancer cases to cancer registries in order to be able to do quality control, or to collect additional information. The date of receipt of information on each cancer case and corresponding hospital/laboratory record number should be documented

Примечание. Таблица составлена с учетом рекомендаций Международного агентства по изучению рака (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3509/5f5f43d160b02029dea997b05cce7b7d41c50702.pdf).

Notes. This table is based on the International Agency for Research on Cancer recommendations (https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3509/5f5f43d160b02029dea997b05cce7b7d41c50702.pdf).

топографии (локализация опухоли в организме), морфологии (микроскопический тип опухоли), поведения (злокачественная, доброкачественная или карцинома *in situ*) опухоли, а также степени ее дифференцировки [15]. ICD-O-3 также обеспечивает стандартную схему кодирования метода установления диагноза и правила IARC по кодированию первично-множественных ЗНО [16]. Данная классификация используется при ЗНО у взрослых. Стратификация новообразования происходит в зависимости от локализации первичной опухоли (по топографии), в то время как у детей и подростков уже почти 30 лет принята стратификация ЗНО в зависимости от гистологического варианта опухоли (по морфологии) – ICCS.

Актуальная версия ICCS-3 использует системы правил, номенклатуры кодирования (морфология, топография, биологическое поведение), применяемые в ICD-O-3 [17]. В основе данной классификации лежит трехуровневая иерархическая система, где 1-й уровень включает в себя 12 основных диагностических подгрупп, 2-й уровень объединяет 47 диагностических подгрупп, 3-й уровень представляет собой информацию о гистологии и локализации согласно ICD-O-3. Данная классификация помимо ЗНО включает в себя и незлокачественные интракраниальные и интраспинальные опухоли.

Для подтверждения достоверности внесенных данных большинство регистров предоставляют информацию о 3 показателях, характеризующих точность информации. К ним относятся:

- доля (или процент) случаев заболевания с отсутствующими данными;
- доля больных с морфологически верифицированным диагнозом (МВ%);
- доля случаев заболевания, зарегистрированных только на основании свидетельства о смерти (ТСС%).

Необходимо отметить, что точность регистрируемой информации значительно повышается, если при вводе данных одновременно проводятся проверки на их согласованность и внутреннюю непротиворечивость. Например, соответствие локализации опухоли полу или морфологии возрасту.

Под своевременностью довольно часто подразумевают предоставление отчетности канцер-регистром в максимально короткие сроки. Ключевым инструментом оперативного сбора данных стали электронные средства. Несмотря на уже реализованную на текущий момент цифровую трансформацию в передаче, анализе данных, некоторые сети канцер-регистров, такие как SEER и Северо-американская ассоциация центральных раковых

регистров, имеют соглашение, согласно которому их члены должны представлять данные в течение 22–24 мес после окончания года установления диагноза.

Говоря об оценке полноты данных необходимо различать количественные (позволяющие получить численную оценку степени полноты уже зарегистрированного числа случаев ЗНО) и качественные, или полуколичественные (дающие представление о степени полноты данных в сравнении с другими регистрами или периодами времени), методы [14].

Для количественной оценки полноты регистрации данных обычно используют 3 метода:

- метод независимого выявления ЗНО (independent case ascertainment), суть которого заключается в сравнении данных канцер-регистра с базами данных, содержащими случаи ЗНО, но собранными независимо. Данный метод является особенно полезным и объективным;

- метод двойного охвата (capture-recapture method) отталкивается от того, что канцер-регистр получает уведомления об одном и том же случае ЗНО из нескольких источников. Обычно при использовании этого метода источники данных группируются по категориям: в одной находятся все лечебные учреждения, в другой – свидетельства о смерти, эти категории можно считать относительно независимыми друг от друга;

- метод, основанный на анализе свидетельств о смерти (death certificate methods), его реализация возможна при условии, что на территории действия канцер-регистра имеется возможность определения и регистрации причины смерти с максимальной точностью и полнотой.

Из числа существующих полуколичественных методов ранее уже отмечалась возможность анализа значений доли морфологически верифицированных случаев: относительно высокие значения этого показателя могут говорить о неполном сборе данных.

Также применяются и другие показатели:

- индекс достоверности учета (т. е. отношение числа умерших от ЗНО к числу заболевших ЗНО за отчетный период времени) представляет собой отношение количества смертей от определенного вида ЗНО, полученного от независимого от регистра источника данных (как правило из системы регистрации актов гражданского состояния), к количеству новых случаев этого же вида ЗНО, зарегистрированных в тот же период времени;

- стабильность показателей заболеваемости во времени. Данная оценка при отсутствии явно выраженных изменений в численности населения поможет быстро определить потенциальные дефекты в системе выявления случаев ЗНО;

- сопоставление показателей заболеваемости с соответствующими показателями в других (подобных) популяциях. Систематические различия в показателях, особенно в случае, когда большинство наблюдаемых значений ниже ожидаемых, могут говорить о неполной регистрации случаев ЗНО.

Помимо сбора и хранения данных ключевой задачей канцер-регистра является подготовка статистических данных о возникновении ЗНО в охватываемой популяции [18].

Эта информация может распространяться в виде отчета о заболеваемости, через сайт ПКР, в научных статьях и пресс-релизах, а также напрямую при общении с врачами, органами здравоохранения, средствами массовой информации и другими потенциальными пользователями.

Составление и публикация отчета о заболеваемости ЗНО является наиболее часто используемым методом представления данных регистра. Такие отчеты содержат информацию обо всех подлежащих регистрации онкологических заболеваниях и являются главным результатом деятельности канцер-регистра, обеспечивая обратную связь со всеми заинтересованными участниками.

Отчет должен содержать следующие обязательные разделы: общая информация, оценка и представление результатов, таблицы.

Также необходимо обратить внимание на такие важные аспекты, как стабильность числа случаев по календарным периодам, их распределение по локали-

зациям новообразований, показатели достоверности диагностики.

Особенности регистрации злокачественных новообразований у детей

Несмотря на относительно редкую встречаемость, показатель заболеваемости ЗНО пациентов в возрасте 0–19 лет в развитых странах варьирует от 5 до 17 на 100 тыс. детского населения (рисунк 2) [19].

В развитых странах в структуре детской летальности онкологические заболевания являются 2-й по значимости причиной смерти, в Российской Федерации ЗНО стоят на 5-м месте среди причин смерти детского населения [20].

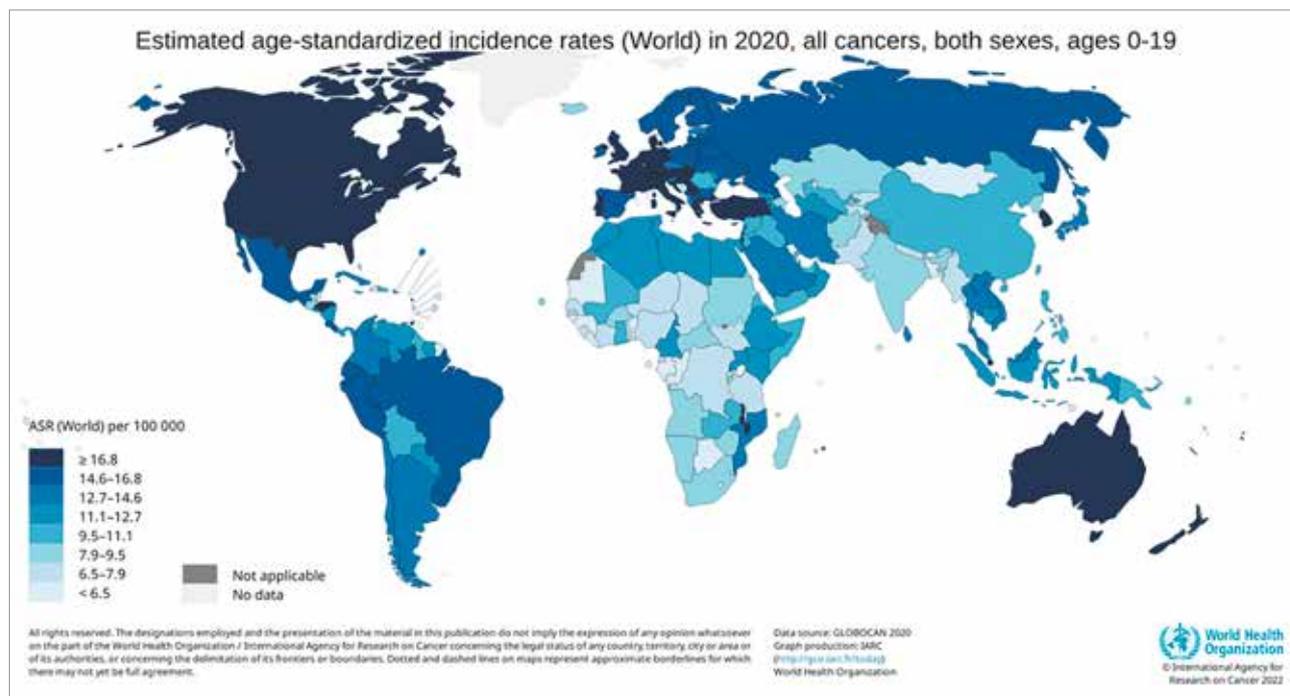
Меньшая частота возникновения новообразований у детей обуславливает необходимость строгой процедуры стратификации ЗНО в зависимости от гистологического варианта опухоли (по морфологии), а не в зависимости от локализации первичной опухоли (по топографии). Отдельно необходимо упомянуть, что количественная оценка частоты встречаемости ЗНО у детей является более сложной задачей, чем у взрослых, так как онкологические заболевания у детей встречаются относительно редко и довольно часто они проявляются неспецифическими симптомами, которые имитируют проявления более распространенных инфекционных заболеваний или состояний, связанных с питанием. ЗНО детского возраста существенно отличаются по своей структуре от ЗНО, характерных для взрослой популяции [21].

Рисунок 2

Стандартизированная по возрасту заболеваемость ЗНО (источник: <https://gco.iarc.fr/today/home>)

Figure 2

Age-standardized cancer incidence rates (source: <https://gco.iarc.fr/today/home>)



В структуре заболеваемости у детей и подростков преобладают опухоли мезенхимального происхождения и онкогематологические заболевания, тогда как большинство случаев ЗНО у взрослых больных представлено эпителиальными новообразованиями (рисунки 3).

Показатель заболеваемости обычно представляется как количество случаев на 100 000 или 1 000 000 населения. Заболеваемость как показатель имеет 2 вида: грубый интенсивный и стандартизированный по возрасту.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости может быть рассчитан по следующей формуле:

$$CI = N / p \times 100\ 000,$$

где CI (Crude Incidence) – это грубый интенсивный показатель заболеваемости, N – количество вновь выявленных случаев ЗНО за исследуемый временной

период, p – количество человеко-лет риска. Например, если мы исследуем 2-летний период, то количество человеко-лет риска – это сумма численности населения на начало каждого года.

Показатель заболеваемости может быть стандартизирован по возрасту, благодаря чему корректируется распределение случаев ЗНО внутри или среди групп населения, что позволяет его сравнивать между различными популяциями. Например, стандартизированные по возрасту показатели заболеваемости можно сравнить между Германией и Китаем, даже если в Германии средний возраст населения выше [11]. Показатель заболеваемости рассчитывается как для целой популяции в целом, так и в усеченной форме для различных возрастных групп. Для детей и подростков стандартизация обычно проводится для следующих возрастных групп: 0–14 или 0–19 лет.

При представлении данных ПКР необходимо учитывать, что стандартизация по возрасту является критическим моментом при сравнении показателей заболеваемости в различных регионах одной страны или в разных странах. Сравнение только «грубых» показателей заболеваемости может дать ложную картину, поскольку не принимает во внимание различия в возрастном составе населения сравниваемых территорий [22]. Существуют прямые и непрямые методы стандартизации. Наиболее распространенным является метод прямой стандартизации по возрасту, при котором в качестве референтной категории используется мировая стандартная численность населения (world standard population) в возрасте до 15 лет (таблица 2) [21].

В случае, если численность населения детей до 1 года известна, расчет стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости проводят по следующей формуле:

$$ARS = (r_0 \times 2,4 + r_1 \times 9,6 + r_2 \times 10 + r_3 \times 9) / 31.$$

Если численность детского населения в возрасте до 1 года неизвестна, то расчет осуществляют по аналогичной методике на основании обобщенных данных о численности населения в возрастной

Рисунок 3
Структура заболеваемости у детей и подростков (А) и у взрослых (Б) (источник: <https://gco.iarc.fr/today/home>)

Figure 3
The incidence of cancer among children and adolescents (A) and among adults (B) (source: <https://gco.iarc.fr/today/home>)

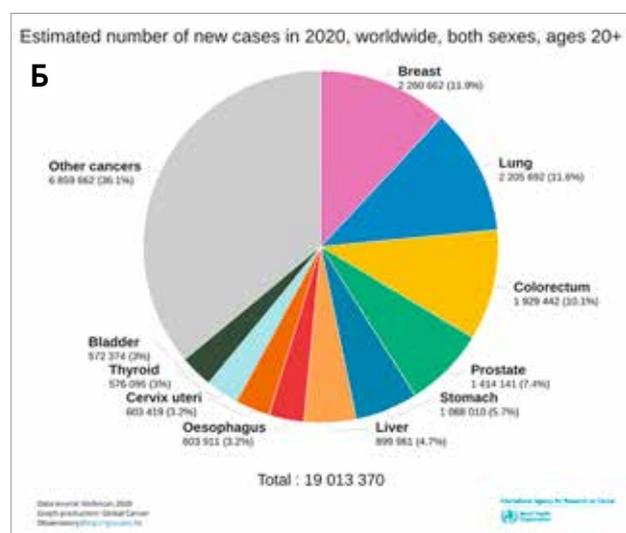
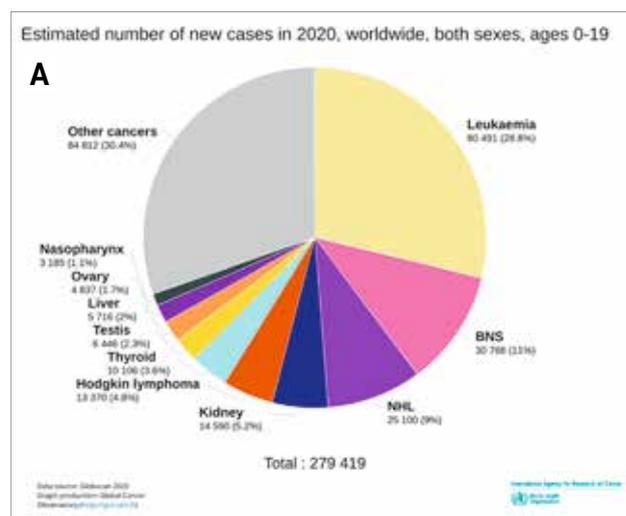


Таблица 2
Состав мировой стандартной численности населения в возрасте 0–14 лет

Возраст, годы Age, years	Мировая стандартная численность населения World standard population	Возрастной показатель заболеваемости Age-specific incidence rate
0	2400	r_0
1–4	9600	r_1
5–9	10 000	r_2
10–14	9000	r_3
0–14 (всего) 0–14 (total)	31 000	

группе 0–4 лет. Случаи заболевания с неизвестным возрастом из анализа исключаются.

Таким образом, ПКР может анализировать данные только при наличии доступа к информации о численности населения данной популяции/региона. При этом необходимы не только данные о численности детского населения в возрасте 0–14 лет, но и для возрастных групп младше 1 года, 1–4, 5–9, 10–14 лет отдельно для каждого пола [21]. Также при сборе данных для детского ПКР, в основе которого будет лежать классификация ICSS-3, необходимо учитывать, что большинство больных с доброкачественными опухолями центральной нервной системы получают лечение в специализированных нейрохирургических отделениях и не попадают в поле зрения детских онкологов, поскольку подобные опухоли не требуют проведения химио- и лучевой терапии. Все эти факты свидетельствуют о том, что процесс регистрации ЗНО и анализ полученных данных в детской практике должны отличаться от таковых, принятых для пациентов старших возрастных групп.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На современном этапе развития детской онкологической службы, когда программы ранней диагностики и скрининга включены практически во все международные и национальные стратегии по борьбе с ЗНО, четкий учет и регистрация пациентов являются основой для их реализации, так как позволяют оптимизировать маршрутизацию больных, спрогнозировать объем потребления медицинских услуг, оценить необходимый уровень подготовки персонала и организовать центры паллиативной помощи [23]. В Великобритании, Дании, Норвегии, Швеции, Эстонии, Канаде, Австралии, Новой Зеландии, Израиле, на Кубе длительное время существуют национальные ПКР. В большинстве стран, в том числе в России, Франции, США, Германии, Индии, Китае, регистрация не охватывает все население. В ряде стран отдельно выделяются детские канцер-регистры (Франция, Германия, Швейцария, Белоруссия). Для этого, как было отмечено выше, есть свои предпосылки.

Длительное наблюдение за пациентами, пережившими терапию по поводу ЗНО в детском возрасте, позволяет оценивать ее результаты на популяционном уровне (выживаемость), отслеживать случаи развития вторых ЗНО, мониторировать отдаленные эффекты терапии. В связи с этим необходимо налаживать взаимодействие между детскими и общими канцер-регистрами для длительного (возможно, пожизненного) мониторинга больных. В настоящее время подобная система длительного мониторинга внедряется Немецким детским канцер-регистром [24].

Однако следует отметить, что, несмотря на разработку единых стандартов регистрации и анализа эпидемиологических данных, международный опыт свидетельствует о том, что универсальной модели организации популяционного учета и мониторинга ЗНО в детском возрасте не существует. Кодификацию опухолей в соответствии с ICSS-3 смогли реализовать государства с высоким уровнем жизни. В большинстве же развивающихся стран до настоящего времени используются подходы на основе устаревших критериев ввиду малодоступности высокотехнологичных диагностических методов. Это также является ведущей причиной того факта, что некоторые виды опухолей не верифицируются, искажая общую картину распространенности ЗНО. Наиболее крупным специализированным детским канцер-регистром в мире сегодня является Немецкий детский канцер-регистр, регистрирующий 1800 случаев заболевания в год [25]. Организованный в 1980 г., он охватывает всю территорию страны. При этом по существующему в Германии законодательству только этот регистр имеет право на сбор информации о случаях заболевания ЗНО у детей и подростков младше 18 лет. После регистрации и обработки данных информация передается в общие ПКР отдельных федеральных земель.

Хотя в регионах России и действуют территориальные канцер-регистры, данные популяционной выживаемости детей, имеющих ЗНО, крайне малоинформативны. В большинстве регионов нашей страны отсутствуют отдельные детские канцер-регистры, основанные на современных диагностических подходах, осуществление которых зависит от региональных бюджетов, развитости медицинской инфраструктуры, специфики организационной структуры службы детской онкологии и наличия сотрудничества с соседними субъектами Российской Федерации. В то же время система диагностики и терапии онкологических заболеваний у детей в настоящее время базируется на традиционных подходах, когда верификация диагноза и выбор программного лечения происходят в основном на уровне референсных федеральных центров, что позволяет проводить терапию и отслеживать контроль ответа на нее по современным стандартам и протоколам. Поэтому одной из целей ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, являющегося ведущим специализированным центром, принимающим на лечение детей со всеми заболеваниями крови, ЗНО, наследственными синдромами, иммунодефицитами и иными тяжелыми заболеваниями, является разработка и внедрение регистра ЗНО у несовершеннолетних пациентов, основанного на общепризнанных международных правилах по кодированию. На наш взгляд, опыт ведения и учет детских онкологических заболеваний в развитых странах может служить ориентиром в развитии отечественной детской онкологической службы.

Немаловажным фактором при разработке подобного регистра является получение актуальных данных с минимизацией дополнительной нагрузки на медицинский персонал в региональных клиниках. Этого можно достигнуть путем применения программного интерфейса приложений (Application Programming Interface, API), позволяющего реализовать взаимодействие одной компьютерной программы с другими. В нашем случае речь в первую очередь идет о взаимодействии по защищенным каналам между Медицинскими информационными системами различных медицинских организаций с разрабатываемым регистром НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Уникальная ситуация, возникающая в России, когда верификация диагноза и выбор программного лечения детей с ЗНО происходят в основном на уровне рефе-

ренского федерального центра, позволяя тем самым проводить терапию и отслеживать контроль ответа на нее по современным стандартам и протоколам, также позволит ускорить процесс внедрения регистра, используя уже наработанные устойчивые связи между региональными профильными центрами и референсным федеральным центром.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

Литература

- Jensen O.M., Storm H.H. Purposes and uses of cancer registration. *IARC Sci Publ* 1991; (95): 7–21.
- National Cancer Institute. SEER stat fact sheets: female breast cancer: statistics at a glance. [Internet] URL: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>. Accessed December 23, 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Lung cancer. Updated September 16, 2015. [Internet] URL: <http://cdc.gov/cancer/lung/index.htm>. Accessed December 23, 2015.
- De Oliveira C., Bremner K.E., Liu N., Greenberg M.L., Nathan P.C., McBride M.L., et al. Costs for Childhood and Adolescent Cancer, 90 Days Prediagnosis and 1 Year Post-diagnosis: A Population-Based Study in Ontario, Canada. *Value Health* 2017; 20 (3): 345–56. DOI: 10.1016/j.jval.2016.10.010
- Johnston W.T., Erdmann F., Newton R., Steliarova-Foucher E., Schüz J., Roman E. Childhood cancer: Estimating regional and global incidence. *Cancer Epidemiol* 2021; 71 (Pt B): 101662. DOI: 10.1016/j.canep.2019.101662
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2014; 136 (5): E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
- Rice H.E., Englum B.R., Gulack B.C., Adibe O.O., Tracy E.T., Kreissman S.G., Routh J.C. Use of patient registries and administrative datasets for the study of pediatric cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (9): 1495–500. DOI: 10.1002/pbc.25506
- [Internet] URL: <https://seer.cancer.gov/tools/codingmanuals/index.html>.
- [Internet] URL: http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=105&Itemid=472.
- Качанов Д.Ю., Абдуллаев П.Т., Добреньков К.В., Варфоломеева С.П. Методология работы детского популяционного канцер-регистра. *Онкогематология* 2009; 4: 51–60/
- Duggan M.A., Anderson W.F., Altekruse S., Penberthy L., Sherman M.E. The Surveillance, epidemiology, and end results (SEER) program and pathology. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (12): e94–102. DOI: 10.1097/pas.0000000000000749
- Magnani C., Pastore G., Coebergh J.W., Viscomi S., Spix C., Steliarova-Foucher E. Trends in survival after childhood cancer in Europe, 1978–1997: report from the Automated Childhood Cancer Information System project (ACCIS). *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 1981–2005. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.006
- Bray F., Parkin D.M. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods. Part I: comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer* 2009; 45 (5): 747–55. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.032
- Parkin D.M., Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: principles and methods Part II. Completeness. *Eur J Cancer* 2009; 45 (5): 756–64. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.11.033
- [Internet] URL: <https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology>;
- [Internet] URL: <http://www.iacr.com.fr/index.php?Itemid=577>;
- [Internet] URL: <https://seer.cancer.gov/iccc/iccc3.html>;
- Parkin D.M. The evolution of the population-based cancer registry. *Nat Rev Cancer* 2006; 6 (8): 603–12. DOI: 10.1038/nrc1948
- Steliarova-Foucher E., Colombet M., Ries L.A.G., Moreno F., Dolya A., Bray F., et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 719–31.
- Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* 2019; 144 (8): 1941–53. DOI: 10.1002/ijc.31937
- International incidence of childhood cancer, vol. II. *IARC Sci Publ* 1998; (144): 1–391.
- Boyle P., Parkin D.M. Statistical methods for registries. *IARC Sci Publ* 1991; (95): 126–58.
- Киргизов К.И., Коган С.А., Ермаева Я.А., Муфтахова Г.М., Шляхтина Т.Г., Бирлюкова Д.В. и др. Развитие детской онкологии-гематологии в Российской Федерации: опыт совместной работы Национального общества детских гематологов и онкологов и Национального медицинского исследовательского центра. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2019; 6 (3): 12–25. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-3-12-25
- Debling D., Spix C., Blettner M., Michaelis J, Kaatsch P. The cohort of long-term survivors at the German Childhood Cancer Registry. *Klin Padiatr* 2008; 220 (6): 371–7.
- Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – annual report 2006/07 (1980–2006). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany, 2008. www.kinderkrebsregister.de.

Правила оформления статей

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

Все страницы пронумерованы.

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

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

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

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

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

4. Иллюстративный материал:

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

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

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

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

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

6. Список цитируемой литературы:

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

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

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

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

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

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

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

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

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

Электронная почта: journal@fnkc.ru