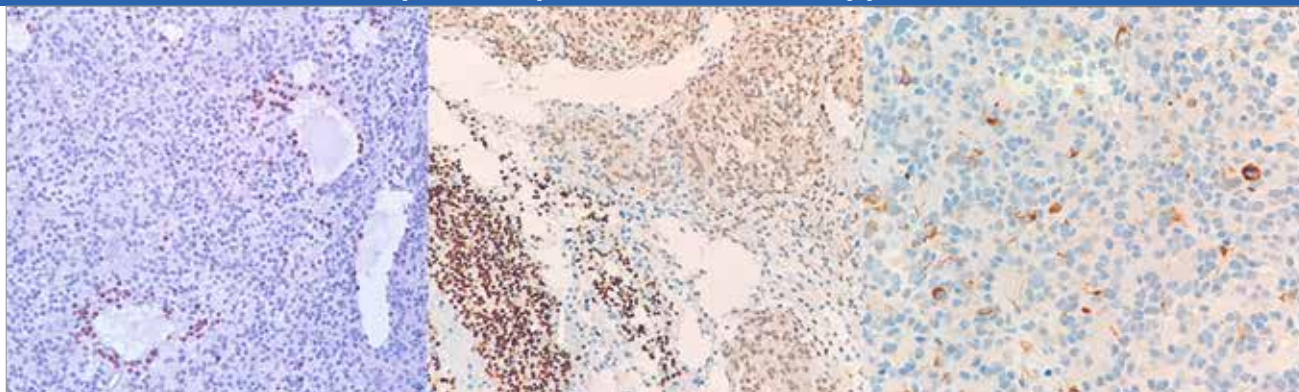


Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 4 | 22 | 2023

научно-практический журнал



Иммуногистохимическое исследование: признаки опухоли центральной нервной системы с перестройкой *BCOR*.
Из статьи М.А. Сенченко и соавт., с. 16

37

Анализ эффективности дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных сарком мягких тканей шеи у детей

An analysis of the effectiveness of differential diagnosis and surgical treatment of neck soft-tissue sarcomas in children

102

Клинико-геномные ассоциации у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса: когортное исследование

Clinicogenomic associations in patients with Langerhans cell histiocytosis: a cohort study

108

Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метрономной терапией MEMMAT у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы

The effectiveness of stereotactic irradiation followed by metronomic MEMMAT therapy in children with oligometastatic recurrent medulloblastoma



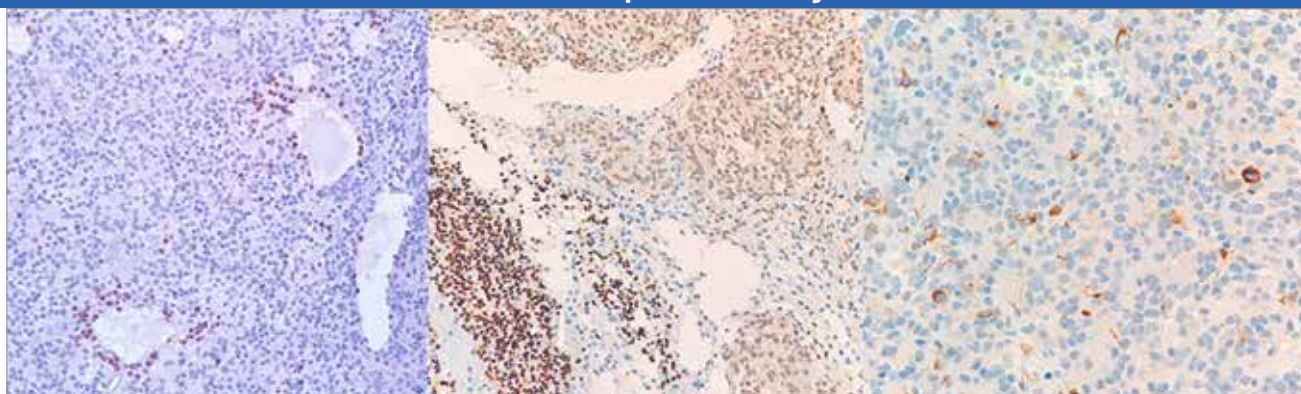
НАУКА —
ДЕТЯМ



Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 4 | 22 | 2023

scientific and practical journal



Immunohistochemical features of central nervous system tumor with *BCOR* rearrangement.
From the article by M.A. Senchenko et al., p. 16

37

An analysis of the effectiveness of differential diagnosis and surgical treatment of neck soft-tissue sarcomas in children

102

Clinicogenomic associations in patients with Langerhans cell histiocytosis: a cohort study

108

The effectiveness of stereotactic irradiation followed by metronomic MEMMAT therapy in children with oligometastatic recurrent medulloblastoma



НАУКА —
ДЕТЯМ



A peer-reviewed open-access journal, is published 4 times a year by the Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. Printed in the Russian Federation. The electronic version of the journal is available online at www.hemoncim.com

Information for Subscribers

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

Subject area and/or specialty

An educational medium. An informational research and clinical medical journal featuring original research articles, literature reviews, lectures on relevant topics of pediatric hematology, oncology and immunopathology, and advertisements published in accordance with the Advertising Law of the Russian Federation.

Manuscript Submissions

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

Advertising

To place an advertisement or receive additional information, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Disclaimer

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

Indexing

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

Copyright

Copyright © 2023 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPOI»). All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored, translated, or transmitted in any form or by any means without the prior permission in writing from the copyright holder.

Address for correspondence

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

For further information on rights and permissions, please contact us via e-mail: 9982222@gmail.com

Рецензируемый журнал с открытым доступом, издается 4 раза в год фондом поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям» и федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Журнал печатается в Российской Федерации. Электронная версия журнала доступна на сайте: www.hemoncim.com

Информация для подписчиков

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

Примерная тематика и (или) специализация

Образовательное СМИ. Информационный научно-практический медицинский журнал, публикующий оригинальные исследования, обзоры литературы, лекции, посвященные актуальным вопросам детской гематологии, онкологии и иммунопатологии, рекламу в соответствии с законодательством Российской Федерации о рекламе.

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

Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: 9982222@gmail.com

Дисклеймер

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

Индексирование

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

Авторское право

© 2023 Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). Все авторские права сохранены. Запрещается полная или частичная репродукция, хранение, перевод или передача опубликованных материалов в любом виде или любыми средствами без письменного разрешения владельца авторских прав.

Адрес для корреспонденции

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

Для получения более подробной информации, касающейся авторских прав и разрешений, просим связаться с нами по электронной почте: 9982222@gmail.com

Founders

D. Rogachev NMRCPOI,
Science for Children Foundation for Support and Development in Pediatric Hematology, Oncology and Immunology.

Editorial office

Editor-in-Chief – G.A. Novichkova
Address: 17 Vereyskaya St., Room 311–1, Moscow 121357
Tel.: +7 (495) 287-65-70, ext. 5546
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. Registration number is ПИ № ФС77–85163 от 27.04.2023. The journal was founded in 2002. It is published in Russian and English. Distribution area: the Russian Federation, foreign countries.

Publisher

LLC «Science and education».
Address: 28 Podsosenskiy Lane, Bldg. 1, Moscow 101000

Printing office

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

Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023
Vol. 22. No.4. Date of publication 19.12.2023
The circulation is 3000 copies. The price is free.

Учредители

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, фонд поддержки и развития в области детской гематологии, онкологии и иммунологии «Наука – детям».

Редакция журнала

Главный редактор – Г.А. Новичкова
Адрес: 121357, Москва, ул. Верейская, 17, пом. 311, комната 1
Тел.: +7 (495) 287-65-70, доб. 5546
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. Регистрационный номер ПИ № ФС77–85163 от 27.04.2023. Журнал основан в 2002 году. Языки издания: русский, английский. Территория распространения: Российская Федерация, зарубежные страны.

Издатель

ООО «Наука и образование».
Адрес: 101000, Москва, Подсосенский пер., 28, стр. 1

Типография

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

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023.
Том 22. №4. Дата выхода 19.12.2023
Тираж 3000 экз. Цена свободная.

ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 4 | том 22 | 2023



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

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

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, Сиэтл, США

Родригес-Галиндо К.
профессор, Мемфис, США

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

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

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

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

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

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

Хармс Д.
профессор, Киль, Германия

Хенце Г.
профессор, Берлин, Германия

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



Editor-in-Chief

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

Deputy Editors-in-Chief

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

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

Executive Secretary

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

Members of the Editorial Board

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mylen Minkov
MD, DSc, Professor, Vienna, Austria

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

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

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

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

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

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

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

Advisory Editors

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

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

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

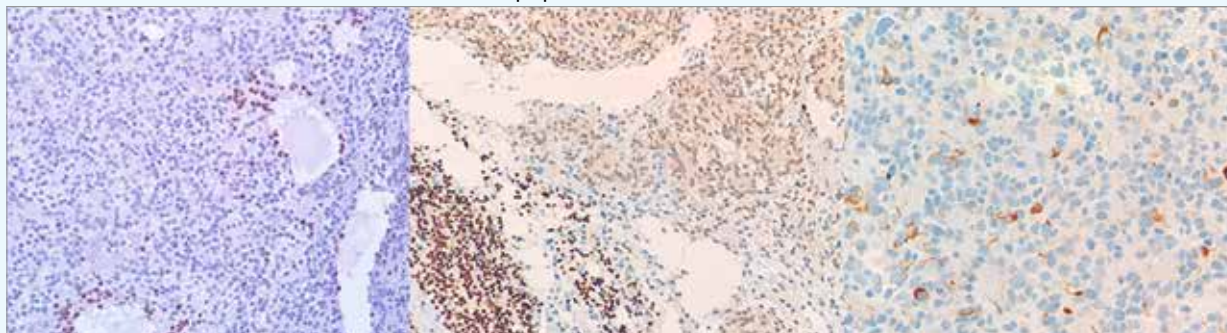
Henze G.
Professor, Berlin, Germany

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

Содержание

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2023, 22 (4)

Оформление обложки:



Иммуногистохимическое исследование: признаки опухоли центральной нервной системы с перестройкой BCOR.

Из статьи М.А. Сенченко и соавт., с. 16

Советуем прочесть – выбор главного редактора 13

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Клинико-морфологические особенности опухоли центральной нервной системы с внутренней тандемной дупликацией BCOR 16

М.А. Сенченко, М.А. Зайцева, Л.И. Папуша, А.В. Панферова, А.Н. Флегонтов, А.Н. Кисляков, А.В. Тараканова, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов

Ангиосаркома у детей: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы 23

О.С. Зацаринная, М.А. Топорков, Н.А. Андреева, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева, Т.В. Страдомская, А.П. Щербаков, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская, Н.В. Жуков, Д.Ю. Качанов

Анализ эффективности дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных сарком мягких тканей шеи у детей 37

Г.А. Полев, Н.С. Грачев, И.Н. Ворожцов, Н.В. Бабаскина, Д.Ю. Качанов, Т.В. Страдомская, М.В. Телешова, Е.Ю. Яременко

Резекции грудной стенки при костных и мягкотканых новообразованиях у детей 52

С.Р. Талыпов, Д.Г. Ахаладзе, А.А. Кривоносов, Е.И. Коноплева, Н.Н. Меркулов, И.В. Твердов, М.В. Тихонова, Н.Г. Ускова, А.И. Карачунский, Н.С. Грачев

Билатеральная феохромоцитома у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау: клинические и молекулярно-генетические особенности 63

Д.Т. Уталиева, П.А. Наймушина, Д.Г. Ахаладзе, М.А. Курникова, И.С. Клецкая, Н.А. Андреева, С.Р. Талыпов, Н.Г. Ускова, И.В. Твердов, А.А. Кривоносов, Л.А. Ясько, Н.А. Рыбалко, В.В. Шукин, Ю.Н. Ликарь, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

Comparison between serum nephrin and microalbuminuria as biomarkers for sickle cell nephropathy 73

Mahmoud Ahmed El-Hawy, Samar Elsayed Tawfik El-Mistekawy,
Noran Talaat Aboelkhair, Zeinab Sabri Abouzouna

Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом 79

А.М. Попов, Г.А. Цаур, Ю.В. Румянцева, О.И. Быданов, Т.Ю. Вержбицкая, Л.В. Мовчан,
Е.В. Михайлова, О.И. Илларионова, М.В. Белевцев, С.Н. Лагойко, Л.И. Жарикова,
Ж.В. Пермикин, Н.В. Мякова, Д.В. Литвинов, О.П. Хлебникова, О.В. Стренева, О.Р. Аракаев,
Е.А. Столярова, Л.А. Хачатрян, Н.И. Пономарева, О.В. Алейникова, Л.Г. Фечина,
Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский

Urinary biomarkers of early kidney injury in children with beta-thalassemia 90

Mahmoud Ahmed El-Hawy, Esraa Tawfik Allam,
Heba Abd El-Aziz Mohammed Shashin, Mohammed Shokrey El-Haroun

Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике 96

П.А. Жарков, К.А. Воронин, Д.Б. Флоринский, Т.А. Андреева, Д.Б. Батдыева, М.Ю. Горошкова,
С.В. Игнатьев, В.В. Крейнинг, Х.Я. Медова, Н.С. Осмульская, В.Ю. Петров, О.И. Плаксина,
Е.Э. Шиллер, Х.М. Эльгакаева

Клинико-геномные ассоциации у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса: когортное исследование 102

Д.С. Осипова, Е.В. Райкина, Ю.А. Козлова, Э.И. Людовских, Д.А. Евсеев, И.И. Калинина,
Д.Д. Байдильдина, К.А. Воронин, А.А. Масчан, М.А. Масчан

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метронормальной терапией МЕММАТ у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы 108

А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, И.Г. Вилесова,
Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский

Клинический случай рабдомиосаркомы сердца с его тампонадой 114

В.А. Денисов, А.З. Гасиева, О.С. Зацаринная, Д.Ю. Качанов, И.Г. Хамин

Опыт протезирования нижней полой и подвздошных вен при местно-распространенной нефробластоме, осложненной опухолевым тромбозом 121

Д.Г. Ахаладзе, П.М. Павлушин, А.В. Грамзин, В.Н. Цыганок, Д.Ю. Качанов, К.В. Гостева,
В.А. Татаринцев, И.А. Греков

Интракраниальные мезенхимальные опухоли со слиянием генов *FET–CREB* 127

В.А. Дегтярев, А.В. Панферова, М.А. Зайцева, А.Е. Друй, К.Ю. Синиченкова, Ю.М. Мареева, В.Ю. Роцин, А.В. Артемов, Л.И. Папуша

Врожденная веретенноклеточная рабдомиосаркома грудной стенки у пациента 1 месяца 134

Н.Г. Ускова, Н.А. Выставкина, С.Р. Талыпов, Д.Г. Ахаладзе, Т.В. Страдомская, В.Ю. Роцин, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачев

Клинический случай синдрома растущей тератомы у подростка с герминогенной опухолью яичка 144

Б.А. Калимуллин, И.В. Осипова, В.Ю. Шапиро, С.Р. Талыпов, А.М. Митрофанова

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Молекулярная биология нефробластомы в контексте развития почечной ткани 151

И.А. Кисляк, А.Е. Друй

Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и сцинтиграфии костей скелета у детей и молодых взрослых с костными саркомами: систематический обзор и метаанализ 158

М.Я. Ядгаров, Е.Д. Киреева, Кайлаш, М.М. Дунайкин, Ю.Н. Ликарь

Интраоперационная реинфузия эритроцитов в онкохирургии 170

И.В. Гуз, П.Е. Трахтман, В.В. Щукин, А.В. Мотовицкая

Эпителиальные злокачественные опухоли околоушных слюнных желез у детей и подростков 177

М.П. Калинина, Н.С. Грачев

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

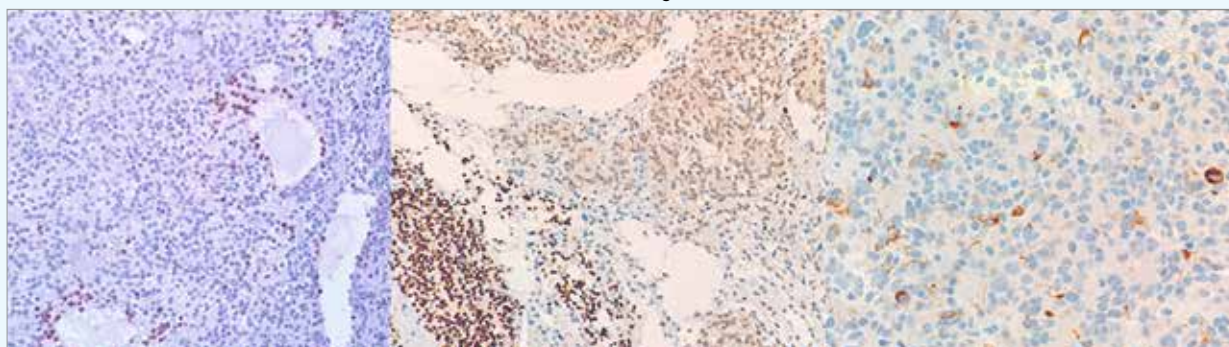
Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов 186

А.А. Семченкова, О.И. Илларионова, И.А. Дёмина, Е.В. Михайлова, Е.А. Зеркаленкова, Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.И. Карачунский, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова, А.М. Попов

Content

© 2023 «D. Rogachev NMRCPHOI», 2023, 22 (4)

Cover design:



Immunohistochemical features of central nervous system tumor with *BCOR* rearrangement.
From the article by M.A. Senchenko et al., p. 16

Recommended: Chief Editor's Choice

13

ORIGINAL ARTICLE

Clinical and morphological features of central nervous system tumor with *BCOR* internal tandem duplication

16

M.A. Senchenko, M.A. Zaytseva, L.I. Papusha, A.V. Panferova, A.N. Phlegontov, A.N. Kislyakov, A.V. Tarakanova, A.E. Druy, D.M. Konovalov

Angiosarcoma in children: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review

23

O.S. Zatsarinnaya, M.A. Toporkov, N.A. Andreeva, M.V. Teleshova, D.T. Utalieva, T.V. Stradomskaya, A.P. Shcherbakov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov, A.V. Nechesnyuk, T.V. Shamanskaya, N.V. Zhukov, D.Yu. Kachanov

An analysis of the effectiveness of differential diagnosis and surgical treatment of neck soft-tissue sarcomas in children

37

G.A. Polev, N.S. Grachev, I.N. Vorozhtsov, N.V. Babaskina, D.Yu. Kachanov, T.V. Stradomskaya, M.V. Teleshova, E.Yu. Iaremenko

Resection of the chest wall for bone and soft tissue neoplasms in children

52

S.R. Talypov, D.G. Akhaladze, A.A. Krivonosov, E.I. Konopleva, N.N. Merkulov, I.V. Tverdov, M.V. Tikhonova, N.G. Uskova, A.I. Karachunskiy, N.S. Grachev

Bilateral pheochromocytoma in patients with von Hippel–Lindau syndrome: clinical and molecular genetic features

63

D.T. Utalieva, P.A. Naimushina, D.G. Akhaladze, M.A. Kournikova, I.S. Kletskaya, N.A. Andreeva, S.R. Talypov, N.G. Uskova, I.V. Tverdov, A.A. Krivonosov, L.A. Yasko, N.A. Rybalko, V.V. Shchukin, Yu.N. Likar, T.V. Shamanskaya, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

Comparison between serum nephrin and microalbuminuria as biomarkers for sickle cell nephropathy

73

Mahmoud Ahmed El-Hawy, Samar Elsayed Tawfik El-Mistekawy, Noran Talaat Aboelkhair, Zeinab Sabri Abouzouna

Flow cytometric and cytomorphological definition of remission achievement in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia

79

A.M. Popov, G.A. Tsaur, Yu.V. Rumiantseva, O.I. Bydanov, T.Yu. Verzhbitskaya, L.V. Movchan, E.V. Mikhailova, O.I. Illarionova, M.V. Belevtsev, S.N. Lagoyko, L.I. Zharikova, Zh.V. Permikin, N.V. Myakova, D.V. Litvinov, O.P. Khlebnikova, O.V. Strenева, O.R. Arakaev, E.A. Stolyarova, L.A. Khachatryan, N.I. Ponomareva, O.V. Aleinikova, L.G. Fechina, G.A. Novichkova, A.I. Karachunskiy

Urinary biomarkers of early kidney injury in children with beta-thalassemia

90

Mahmoud Ahmed El-Hawy, Esraa Tawfik Allam, Heba Abd El-Aziz Mohammed Shashin, Mohammed Shokrey El-Haroun

- The use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors in the real-world clinical setting** 96
P.A. Zharkov, K.A. Voronin, D.B. Florinskiy, T.A. Andreeva, D.B. Batdiyeva, M.Yu. Goroshkova, S.V. Ignatyev, V.V. Kreining, Kh.Ya. Medova, N.S. Osmulskaya, V.Yu. Petrov, O.I. Plaksina, E.E. Shiller, Kh.M. Elgakaeva

- Clinicogenomic associations in patients with Langerhans cell histiocytosis: a cohort study** 102
D.S. Osipova, E.V. Raykina, Yu.A. Kozlova, E.I. Lyudovskikh, D.A. Evseev, I.I. Kalinina, D.D. Baydildina, K.A. Voronin, A.A. Maschan, M.A. Maschan

CLINICAL OBSERVATION

- The effectiveness of stereotactic irradiation followed by metronomic MEMMAT therapy in children with oligometastatic recurrent medulloblastoma** 108
A.E. Sysoev, L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Nechesnyuk, I.G. Vilesova, G.V. Tereshchenko, A.I. Karachunskiy

- Rhabdomyosarcoma of the heart presenting with cardiac tamponade: a case report** 114
V.A. Denisov, A.Z. Gasieva, O.S. Zatsarinnaya, D.Yu. Kachanov, I.G. Khamin

- Prosthetic replacement of the inferior vena cava and common iliac veins in a child with locally advanced Wilms tumor complicated by tumor thrombosis** 121
D.G. Akhaladze, P.M. Pavlushin, A.V. Gramzin, V.N. Tsyganok, D.Yu. Kachanov, K.V. Gosteva, V.A. Tatarintsev, I.A. Grekov

- Intracranial mesenchymal tumors with *FET-CREB* fusion** 127
V.A. Degtyarev, A.V. Panferova, M.A. Zaitseva, A.E. Druy, K.Yu. Sinichenkova, Yu.M. Mareeva, V.Yu. Roshchin, A.V. Artemov, L.I. Papusha

- Congenital chest wall spindle cell rhabdomyosarcoma in a one-month-old patient** 134
N.G. Uskova, N.A. Vystavkina, S.R. Talypov, D.G. Akhaladze, T.V. Stradomskaya, V.Yu. Roshchin, D.Yu. Kachanov, N.S. Grachev

- Growing teratoma syndrome in an adolescent with a testicular germ cell tumor: a case report** 144
B.A. Kalimullin, I.V. Osipova, V.Yu. Shapiro, S.R. Talypov, A.M. Mitrofanova

LITERATURE REVIEW

- Molecular biology of nephroblastoma in the context of kidney development** 151
I.A. Kislyak, A.E. Druy

- The diagnostic roles of fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy in children and young adults with bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis** 158
M.Ya. Yadgarov, E.D. Kireeva, Kailash, M.M. Dunaikin, Yu.N. Likar

- Intraoperative red blood cell salvage in cancer surgery** 170
I.V. Guz, P.E. Trakhtman, V.V. Shchukin, A.V. Motovitskaya

- Epithelial malignant tumors of the parotid salivary glands in children and adolescents** 177
M.P. Kalinina, N.S. Grachev

DIAGNOSTIC GUIDELINES

- Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia** 186
A.A. Semchenkova, O.I. Illarionova, I.A. Demina, E.V. Mikhailova, E.A. Zerkalenskaya, E.S. Zakharova, V.V. Brilliantova, A.I. Karachunskiy, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.M. Popov



Дорогие коллеги, друзья!

Представляя последний номер журнала за 2023 год, прежде всего позвольте поздравить всех вас с наступающим Новым годом! Пожалуй, это самый теплый и уютный праздник. Пусть 2024 год станет для всех нас периодом новых возможностей, будет наполнен яркими событиями и добрыми делами, принесет мир и процветание! Желаю здоровья, личного счастья, профессионального и творческого роста вам и вашим близким!

В этом году было опубликовано не только традиционных 4 номера журнала, но и материалы Всероссийского конгресса с международным участием «Инновации в детской гематологии, онкологии и иммунологии: от науки к практике».

Мы с радостью сообщаем, что рейтинг нашего журнала в этом году вырос как по импакт-фактору РИНЦ, так и по Scopus.

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

В текущем году было опубликовано несколько интересных статей по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса у детей. Так, коллектив авторов под руководством М.А. Масчана представил возможности высокочувствительного метода цифровой капельной полимеразной цепной реакции в диагностике и мониторинге аллельной нагрузки мутации *BRAF V600E* в свободно циркулирующей ДНК, а также данные по анализу генотип-фенотипических корреляций в педиатрической когорте пациентов с данным заболеванием [1, 2]. Кроме того, авторы представили интересный клинический случай резистентности к терапии *BRAF*-ингибиторами у пациента с *BRAF V600E*-позитивным гистиоцитозом из клеток Лангерганса [3].

Важное место на страницах журнала занимают проблемы незлокачественной гематологии. В этом году продолжено обсуждение проблем ведения пациентов с гемофилией А. Работа А.В. Любушкина и соавт. посвящена молекулярно-генетической диагностике пациентов с гемофилией А. Выполненный авторами анализ возможностей различных методов (инвертированная полимеразная цепная реакция (ПЦР), мультиплексная ПЦР, прямое секвенирование по Сэнгеру, высокопроизводительное секвенирование) дал возможность сделать заключение о целесообразности проведения комплексного исследования, что позволяет выявлять пациентов с высоким риском развития ингибиторов, это особенно важно для больных с тяжелой формой заболевания [4]. Риск развития ингибиторов сопряжен не только с определенными аномалиями гена *F8*, но и с проводимым лечением. Е.В. Дмитриев с соавт. убедительно доказали, что использование плазменного концентрата фактора свертывания крови (КФС) VIII одного и того же производителя способствует снижению частоты возникновения ингибиторов [5], а введение плазменного КФС VIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз/нед на протяжении первых 50 нед терапии сопровождается снижением кумулятивной частоты возникновения ингибиторов ($p = 0,009$) к нему до $15,9 \pm 7,7\%$ [6]. В этой связи внимания заслуживает работа П.А. Жаркова и соавт., посвященная анализу применения эмициума у детей с гемофилией А без ингибитора в реальной клинической практике, показавшая выраженное и безопасное снижение всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введений. Использование эмициума при тяжелой гемофилии А также позволит избежать появления ингибиторов [7].

Наследственные нарушения тромбоцитов (тромбоцитопатии) представляют собой гетерогенную и

трудную для диагностики группу заболеваний, часто являющуюся причиной тяжелых кровотечений. Для большинства заболеваний из группы тромбоцитопатий постановка диагноза – сложный процесс, требующий очного присутствия пациента в клинике и немалых объемов крови для исследований. Е.В. Юшкова и соавт. продемонстрировали возможности метода иммунофлуоресцентного окрашивания мазков периферической крови, позволяющего диагностировать наиболее распространенные тромбоцитопатии независимо от возраста пациента и его удаленности от крупных медицинских центров [8].

В каждом номере журнала в этом году представлены работы, демонстрирующие современные возможности клинической лабораторной диагностики. М.И. Маркелов и соавт. показали, что параметр IPF (гематологический показатель фракции незрелых тромбоцитов) обладает большой клинической значимостью, его можно использовать как дополнительный критерий к назначению трансфузий тромбоконцентрата и скринингу антитромбоцитарных антител с последующим индивидуальным подбором донорских тромбоцитов для заместительных трансфузий, а также он позволяет оценивать активность тромбоцитарного ростка (например, после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), на выходе из индуцированной аплазии кроветворения) [9]. Достижение клинко-гематологической ремиссии по окончании индукционной терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей традиционно считается ключевым показателем оценки эффективности проводимого лечения. А.М. Попов и соавт. доказали, что проточная цитометрия и цитологическое исследование костного мозга на 36-й день терапии должны быть использованы вместе для определения статуса достижения ремиссии, высокое количество опухолевых клеток, определенное любым из данных методов, является основанием для констатации неудачи индукции, а цитометрическое определение минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент окончания индукции должно быть интегрировано в любой современный протокол терапии как обязательный этап итоговой стратификации пациентов на группы риска [10].

В этом году в нашем журнале появился новый раздел – «Диагностические рекомендации», где авторы подробно описали методы, которые на сегодняшний день используются в лабораторной практике для диагностики острых лейкозов, стратификации пациентов в рамках крупных многоцентровых исследований и мониторинга МОБ [11–14]. Для клиники очень важным является представление последних рекомендаций по диагностике гематологических и онкологических заболеваний у детей.

Эффективность терапии детей с лимфомой Беркитта достигла 85–90% с применением современных риск-адаптированных схем лечения, в основе которых лежит разделение пациентов на группы риска по стадии и степени распространенности опухолевого процесса. Для более точного выявления прогностически значимой минимальной диссеминированной болезни можно использовать высокочувствительные молекулярно-генетические методы. В работе Е.В. Волчкова и соавт. представлены результаты выявления специфических для опухолевых клонов перестроек генов иммуноглобулинов методом секвенирования нового поколения, что может быть использовано в качестве маркера для оценки минимальной диссеминированной болезни у детей с В-клеточными неходжкинскими лимфомами [15].

Интерес представляют работы группы Г.В. Терещенко, посвященные использованию магнитно-резонансной томографии в оценке клеточности костного мозга у детей с различными заболеваниями крови. Авторы впервые в педиатрической практике убедительно продемонстрировали возможности последовательности mDixon-quant для оценки относительного количества фракции жира в костном мозге у пациентов с апластической анемией [16] и ОЛЛ [17].

Советуем ознакомиться с работами, посвященными ТГСК, которые в основном представлены во втором номере нашего журнала. В своей работе Ж.З. Рахманова и соавт. оценили влияние статуса МОБ, определенного с помощью стандартных методов, а также на основании уровня экспрессии генов, характерных для лейкоэмических стволовых клеток, на общую и бессобытийную выживаемость, кумулятивную частоту рецидива после аллогенной ТГСК у детей с острым миелоидным лейкозом [18]. Авторы пришли к выводу, что позитивный статус МОБ перед аллогенной ТГСК ассоциирован с более высокой кумулятивной частотой рецидива после трансплантации, а значимого влияния в исследуемой когорте на показатели общей выживаемости выявлено не было. А.С. Боровкова и соавт. провели анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной ТГСК от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров [19]. По мнению авторов, применение посттрансплантационного циклофосфида у детей с

острым миелоидным лейкозом после аллогенной ТГСК от неродственного донора – многообещающий вариант профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

Заслуживает внимания статья Ю.В. Диникиной и соавт., в которой описаны особенности диагностики и лечения экстрамедуллярных поражений при остром миелобластном лейкозе у детей, а также проанализированы молекулярно-генетические особенности и прогноз заболевания [20].

Коллектив авторов под руководством Н.В. Мяковой в этом году на страницах журнала представил многообещающие результаты терапии рецидивов и рефрактерных форм В-линейного ОЛЛ с применением иммунотерапевтического агента – анти-CD22-моноклонального антитела, связанного с цитотоксическим агентом калихеамицином, – инотузумаба озогамидина [21]. Среди всех пациентов отрицательный МОБ-статус был достигнут в 41,2% случаев. Общая однолетняя выживаемость больных составила 40,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 14,8–65,7). Данное исследование продемонстрировало достаточно высокую эффективность инотузумаба озогамидина в качестве как терапии «спасения» у пациентов с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного ОЛЛ, так и «бридж-терапии» перед ТГСК.

Хочется акцентировать внимание читателей на метаанализе диагностической роли позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) и сцинтиграфии костей скелета (СК) у детей и молодых взрослых с костными саркомами. М.Я. Ядгаров и соавт. показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой чувствительностью в стадировании и рестадировании костных сарком – 94% (95% ДИ 89–97). С другой стороны, СК показала меньшую чувствительность – 69% (95% ДИ 58–79), разница средних – 25% (95% ДИ 18,89–31,00), $p < 0,001$. Кроме того, специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК была сопоставима – 96% (95% ДИ 83–99) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно, $p = 0,15$ [22]. На основании результатов данного систематического обзора и метаанализа авторы сделали вывод о том, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является более чувствительным методом для стадирования и рестадирования костных сарком у детей и молодых взрослых по сравнению с СК.

Литература

- Осипова Д.С., Райкина Е.В., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И., Байдильдина Д.Д. и др. Использование цифровой капельной полимерной цепной реакции для молекулярной диагностики и мониторинга ответа на терапию при гистиоцитозе из клеток Лангерганса с мутацией *BRAF* V600E. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 12–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-12-20
- Осипова Д.С., Райкина Е.В., Козлова Ю.А., Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Калинина И.И. и др. Клинико-геномные ассоциации у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса: когортное исследование. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 102–7. DOI:

- 10.24287/1726-1708-2023-22-4-102-107
3. Людовских Э.И., Евсеев Д.А., Осипова Д.С., Райкина Е.В., Калинин И.И., Байдильдина Д.Д. и др. Резистентность к терапии BRAF-ингибиторами у пациента с *BRAF* V600E-позитивным гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 122–5. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-122-125
4. Любушкин А.В., Гурьянова И.Е., Дмитриев Е.В., Вертелко В.Р., Полякова Е.А., Волкова Л.И., Алейникова О.В. Молекулярно-генетическая диагностика в группе пациентов с гемофилией А в Республике Беларусь: 12 новых аллельных вариантов в гене *F8*. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 48–57. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-48-57
5. Дмитриев Е.В., Любушкин А.В. Факторы риска появления патологических ингибиторов свертывания у детей с тяжелой гемофилией А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 58–64. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-58-64
6. Дмитриев Е.В., Волкова Л.И., Алейникова О.В., Любушкин А.В. Профилактика ингибиторной формы тяжелой гемофилии А у детей в Республике Беларусь: 12-летний опыт работы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 36–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-36-42
7. Жарков П.А., Воронин К.А., Флоринский Д.Б., Андреева Т.А., Батдыева Д.Б., Горошкова М.Ю. и др. Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 96–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101
8. Юшкова Е.В., Подоплелова Н.А., Федорова Д.В., Хорева А.Л., Щербина А.Ю., Жарков П.А., Пантелеев М.А. Опыт использования иммунофлуоресцентного окрашивания мазков крови для диагностики наследственных тромбоцитопатий. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 43–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-43-47
9. Маркелов М.И., Плясунова С.А. Возможность использования гематологического показателя фракции незрелых тромбоцитов при назначении трансфузий тромбоцитарной массы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 88–93. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-88-93
10. Попов А.М., Цаур Г.А., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В. и др. Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфо-бластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 79–89. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89
11. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177
12. Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Масчан М.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Попов А.М. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184
13. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 199–209. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209
14. Семченкова А.А., Илларионова О.И., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Зеркаленкова Е.А., Захарова Е.С. и др. Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205
15. Волчков Е.В., Абугова Ю.Г., Мамедов И.З., Абрамов Д.С., Сенченко М.А., Андержанова Л.Х. и др. Определение минимальной диссеминированной болезни в костном мозге методом секвенирования нового поколения у детей с лимфомой Беркитта. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 32–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-32-38
16. Кривенцова Н.А., Терещенко Г.В. Оценка клеточности костного мозга методом магнитно-резонансной томографии при апластической анемии у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 73–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-73-77
17. Терещенко Г.В., Кривенцова Н.А., Куприянов Д.А., Абу Джабал М.И., Копанева А.Д., Мякова Н.В. и др. Количественная магнитно-резонансная томография костного мозга у пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (3): 80–6. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-80-86
18. Рахманова Ж.З., Паина О.В., Бархатов И.М., Садыков А.М., Разумова С.В., Цветкова Л.А. и др. Молекулярно-генетические и цитофлуориметрические факторы прогноза в развитии рецидива острого миелоидного лейкоза у детей после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 24–30. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-24-30
19. Боровкова А.С., Паина О.В., Кожокар П.В., Рахманова Ж.З., Осипова А.А., Цветкова Л.А. и др. Анализ эффективности профилактики реакции «трансплантат против хозяина» на основе посттрансплантационного циклофосфида у детей с острым миелоидным лейкозом после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от полностью и частично HLA-совместимых неродственных доноров. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 32–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-32-43
20. Диникина Ю.В., Масчан А.А. Экстрамедуллярные поражения при остром миелобластном лейкозе у детей: особенности диагностики и лечения. Клинические примеры и обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (2): 123–41. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-123-141
21. Евстратов Д.А., Шутова А.Д., Дьяконова Ю.Ю., Радыгина С.А., Абугова Ю.Г., Андержанова Л.Х. и др. Опыт применения инотузумаба озогамидина у детей с рецидивами и рефрактерным течением В-линейного острого лимфобластного лейкоза. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (1): 46–52. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-46-52
22. Ядгаров М.Я., Киреева Е.Д., Кайлаш, Дунайкин М.М., Ликарь Ю.Н. Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ¹⁸F-Фтордезоксиглюкозой и скелетной сцинтиграфии костей скелета у детей и молодых взрослых с костными саркомами: систематический обзор и метаанализ. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 158–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 06.02.2023
Принята к печати 31.03.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

Клинико-морфологические особенности опухоли центральной нервной системы с внутренней тандемной дупликацией *BCOR*

М.А. Сенченко, М.А. Зайцева, Л.И. Папуша, А.В. Панферова, А.Н. Флегонтов, А.Н. Кисляков, А.В. Тараканова, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов

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

Контактная информация:

Сенченко Мария Анатольевна, аспирант, младший научный сотрудник отделения патологической анатомии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

В 2022 г. опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с внутренней тандемной дупликацией *BCOR* (*BCOR* ITD) вошла в 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС в раздел «Эмбриональные опухоли ЦНС». Выделение данной опухоли как отдельной нозологической формы стало возможным благодаря определению характерного профиля метилирования ДНК и наличию повторяющейся генетической аберрации – *BCOR* ITD. В большинстве случаев опухоль возникает у детей младше 5 лет с локализацией в полушариях мозжечка или головного мозга. Ввиду редкой встречаемости и относительно недавнего выделения как отдельной нозологической формы опухоль ЦНС с *BCOR* ITD еще не так широко известна, что может приводить к диагностическим ошибкам. Наиболее частый входящий диагноз при направлении на пересмотр в референс-центр – «анапластическая/классическая медуллобластома». Цель настоящей статьи – выделение и обобщение характерных клинико-морфологических и иммунофенотипических особенностей опухоли ЦНС с *BCOR* ITD на основании 8 случаев, подтвержденных молекулярно-генетически. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: опухоль центральной нервной системы с внутренней тандемной дупликацией *BCOR*, *BCOR* ITD, эмбриональные опухоли центральной нервной системы

Сенченко М.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 16–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 06.02.2023

Accepted 31.03.2023

Clinical and morphological features of central nervous system tumor with *BCOR* internal tandem duplication

M.A. Senchenko, M.A. Zaytseva, L.I. Papusha, A.V. Panferova, A.N. Phlegontov, A.N. Kislyakov, A.V. Tarakanova, A.E. Druy, D.M. Kononov

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

Correspondence:

Maria A. Senchenko, a postgraduate student, a junior researcher at the Department of Pathology of 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: mariya.senchenko@fccho-moscow.ru

In 2022, central nervous system (CNS) tumor with *BCOR* internal tandem duplication (*BCOR* ITD) was included in the fifth edition of the World Health Organization Classification of Tumors of the CNS as part of the embryonal tumor group. The identification of a distinct DNA methylation profile and the presence of a recurrent genetic aberration – *BCOR* ITD – made it possible to recognize these tumors as a separate entity. In most cases, these tumors occur in children under 5 years of age and are located in the hemispheres of the cerebellum or brain. Since CNS tumor with *BCOR* ITD is a rare and relatively new tumor entity, it is not yet widely known and can be misdiagnosed. The most common initial diagnosis in patients referred for a second opinion to our reference center is anaplastic/classical medulloblastoma. In this article, we aimed to summarize the characteristic clinical, morphological and immunophenotypic features of CNS tumors with *BCOR* ITD based on 8 clinical cases confirmed by molecular genetic testing. 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.

Key words: central nervous system tumor with *BCOR* internal tandem duplication, *BCOR* ITD, embryonal tumors of the central nervous system

Senchenko M.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 16–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-16-22

В 2016 г. опухоль центральной нервной системы (ЦНС) с внутренней тандемной дупликацией (ITD) *BCOR* была выделена из группы неспецифицированных эмбриональных опухолей ЦНС на основании характерного профиля метилирования ДНК, а также выявления повторяющейся аберрации – ITD в экзоне 15 гена *BCOR* [1].

Несмотря на наличие идентичной генетической альтерации в опухолях других локализаций [2–8] (светлоклеточная саркома почки, саркома с альте-

рацией *BCOR* мягких тканей и костей), опухоль ЦНС с *BCOR* ITD в 2022 г. была включена в 5-е издание классификации Всемирной организации здравоохранения опухолей ЦНС в раздел «Эмбриональные опухоли ЦНС» наряду с медуллобластомой, атипичической тератоидно-рабдоидной опухолью, эмбриональной опухолью с многослойными розетками, *FOXR2*-активированной нейробластомой ЦНС и др. [9]. Из этого следует, что на сегодняшний день данную опухоль рассматривают в контексте нейро-

эпителиальных новообразований, тогда как в раздел «Мезенхимальные, неменинготелиальные опухоли» вошла другая саркома из семейства так называемых юингоподобных сарком – *CIC*-перестроенная саркома [9]. Вероятно, это связано с наличием вариативной экспрессии нейронального маркера *Neun*, фокальной экспрессией глиальных маркеров *GFAP*, *Olig2*, *S100* в части случаев, на основании чего был сделан вывод о наличии нейроэпителиальной дифференцировки клеток опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, что и позволило ее отнести в соответствующий раздел.

Опухоль ЦНС с *BCOR* ITD в большинстве случаев возникает у детей младше 5 лет без заметного преобладания лиц определенного пола. Поражаются полушария головного мозга и мозжечка [10]. По данным нейровизуализации опухоль обычно имеет крупные размеры, расположена поверхностно, может быть связана с мозговыми оболочками, имеет четкие границы без перифокального отека, при введении контрастного вещества может отмечаться его неравномерное накопление [11]. Несмотря на схожие эпидемиологические, клинко-рентгенологические признаки с эмбриональными опухолями ЦНС, опухоль ЦНС с *BCOR* ITD имеет достаточно характерные гистологическую картину и иммунофенотип, что позволяет заподозрить диагноз до проведения молекулярно-генетического исследования.

На сегодняшний день отсутствует единый подход к терапии таких пациентов, основным методом лечения является хирургический с дальнейшим применением химиотерапии (ХТ) и/или лучевой терапии (ЛТ). Несмотря на проводимое лечение, прогноз остается неблагоприятным, хотя отдельные случаи с длительным периодом ремиссии также представлены в работах [11].

Ввиду редкой встречаемости, особенностей морфологии и относительно недавнего выделения как отдельной нозологической формы наиболее частым направительным диагнозом при консультативном пересмотре в условиях референс-центра является «медуллобластома».

Цель настоящей статьи – выделение и обобщение характерных клинко-морфологических и иммунофенотипических особенностей опухоли ЦНС с *BCOR* ITD на основании 8 генетически подтвержденных случаев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов, направленных в лабораторию молекулярной онкологии за период с 2017 по 2020 г. с морфологическим диагнозом «медуллобластома» для определения молекулярно-генетической подгруппы, были выявлены 3 случая, первоначально интерпретированные как «медуллобластома класси-

ческого типа». Таргетное экспрессионное профилирование с помощью технологии Nanostring выявило одновременную активацию сигнальных путей *WNT* и *SHH*, что не позволило верифицировать молекулярную подгруппу. На основании литературных данных [7] была заподозрена нейроэпителиальная опухоль ЦНС с *BCOR* ITD. Принадлежность к данной нозологической форме была подтверждена на основании выявления ITD в экзоне 15 гена *BCOR* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и иммуногистохимической (ИГХ) экспрессии белка *BCOR*. В дальнейшем за период с 2020 по 2022 г. в патологоанатомическом отделении на основании данных ИГХ-исследования было выявлено 5 случаев опухолей ЦНС с *BCOR* ITD. В каждом случае было проведено ИГХ-исследование к анти-*GFAP*, *S100*, *Synaptophysin*, *Chromogranin A*, *NF*, *NSE*, *CD56*, *MAP2*, *TLE-1*, *CD99*, *SATB2*, *Vimentin*, *PCK*, *EMA*, *INI-1*, *Ki-67*, *Neun*, *Olig2*, *p53*, *Beta-catenin*, *BCOR*. Диагноз был установлен на основании выявления яркой ядерной экспрессии *BCOR* клетками при проведении ИГХ-исследования с дальнейшим подтверждением наличия *BCOR* ITD методом ПЦР. Клиническая информация была доступна для всех пациентов (таблица 1). Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гистологическая картина

При гистологическом исследовании с использованием рутинной окраски гематоксилином и эозином во всех случаях была выявлена схожая морфологическая картина (рисунок 1). Для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD характерен солидный характер роста с достаточно хорошо отграниченными краями от прилежащей ткани терминального головного мозга или ткани мозжечка, в отдельных случаях отмечались минимальные признаки инвазии. На малом увеличении опухоль имела светлый вид вследствие относительно дискретного расположения клеток среди эозинофильного фибриллярного матрикса с признаками миксоматоза, что ее отличает от других эмбриональных опухолей ЦНС, в которых отмечается плотное расположение округлых гиперхромных клеток. Клетки опухоли ЦНС с перестройкой *BCOR* имели высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение, округлые ядра со светлым, мелкодисперсным хроматином, в части ядер просматривались мелкие эозинофильные ядрышки, цитоплазма клеток эозинофильная, слабо различима, имела отростчатый характер (рисунок 1).

Два наиболее характерных признака для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD: кисты различного размера и пали-

садные некрозы. В большинстве случаев можно встретить микрокистозные полости различного размера, просвет которых свободен или заполнен гомогенным эозинофильным содержимым с признаками резорбции (рисунки 1Б). Также во многих случаях определялись «географические» зоны некрозов различного размера с палисадообразным расположением клеток и многочисленными апоптотическими тельцами (рисунки 1В) – признак, наиболее часто встречающийся при глиобластоме.

Во всех случаях была выявлена хорошая васкуляризация ткани опухоли (рисунки 1Г–Е), просматривались многочисленные тонкостенные, ветвящиеся сосуды, в редких случаях были обнаружены признаки гломерулоидной трансформации сосудов, «набухания» и пролиферации эндотелия (рисунки 1И). Могут встречаться признаки гиалиноза сосудистой стенки (рисунки 1Ж), что придает опухоли схожесть с астробластомой.

Во всех случаях определялась различной степени выраженности тенденция к периваскулярному расположению клеточных элементов, вплоть до псевдорозеточных структур (рисунки 1Г–Е) с формированием безъядерной зоны просветления, состоящей из вытянутых отростков, распространяющихся по направлению к сосудам, как при эпендимоме.

Митотическая активность варьировала от 3 до 10 фигур митозов на 10 полей зрения при увеличении микроскопа $\times 400$.

Иммунофенотип

При ИГХ-исследовании (рисунки 2) во всех представленных случаях была отмечена яркая цитоплазматическая экспрессия Vimentin, выраженная ядерная экспрессия BCOR, TLE-1, различной степени выраженности тотальная мембранная экспрессия CD99, а также ядерная экспрессия Satb2, степень интенсивности которой также варьировала от случая к случаю. При реакции с анти-Olig2 в большинстве случаев отмечалась ядерная экспрессия единичными клетками, которые располагались преимущественно вокруг кист. Экспрессия INI-1 была сохранена, отмечалась мембранно-цитоплазматическая экспрессия β -catenin, отдельные клетки слабо экспрессировали p53, концентрация p53-позитивных клеток была выше вокруг зон некрозов.

Экспрессия глиальных маркеров GFAP, S100, Olig2 была отмечена преимущественно в клетках, расположенных вокруг микрокист. Отмечалась неоднородная экспрессия нейрональных маркеров. Клетки были тотально позитивны к анти-CD56, в части случаев отмечалась различной степени выраженности экспрессия MAP2 с усилением в части случаев вокруг микрокист, в единичных случаях клетки фокально были позитивны к анти-Synaptophysin,

NF, однако ни в одном из представленных случаев не было отмечено экспрессии Chromogranin A. Экспрессия NF определялась также в резидуальных аксонах по периферии неопластической ткани, что подчеркивало отграниченный рост опухоли.

Во всех случаях была выявлена диффузная яркая ядерная экспрессия BCOR.

Была выявлена негативная реакция при ИГХ-исследовании к анти-РСК, EMA, CD34, OTX2. В части случаев также было выполнено ИГХ-исследование к анти-SALL4, Desmin, Melan A, HMB45, экспрессия которых не определялась.

Уровень экспрессии Ki-67 варьировал от 15 до 50% (таблица 2).

Принимая во внимание описанные выше морфологические и ИГХ-особенности, заподозрить опухоль ЦНС с BCOR ITD можно на этапе гистологического исследования.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей статье были рассмотрены особенности гистологической картины и иммунофенотипа 8 генетически подтвержденных случаев опухоли ЦНС с BCOR ITD. Представленные к рассмотрению случаи имели схожие клинические, морфологические и ИГХ-признаки.

Опухоль ЦНС с BCOR ITD преимущественно возникает у детей в возрасте до 5 лет, в работе Ferris и соавт. были рассмотрены все ранее опубликованные случаи, медиана возраста составила 3 года, у 22 (68,75%) из 32 пациентов заболевание развилось в возрасте до 5 лет. Стоит также отметить, что 31 из 32 пациентов были младше 15 лет, тогда как в одном случае заболевание развилось в возрасте 22 лет [7, 11]. В нашей работе 7 из 8 детей на момент постановки диагноза были младше 5 лет, медиана возраста составила 3,5 года.

В 7 (87,5%) из 8 случаев опухоль при проведении магнитно-резонансной томографии была выявлена в задней черепной ямке, в 6 случаях образование определялось в одном из полушарий мозжечка, в 1 случае – в области мостомозжечкового угла. Поражение полушария конечного мозга отмечалось лишь в 1 случае – у девочки 2 лет по данным магнитно-резонансной томографии определялась гигантская опухоль теменной доли слева. Полученные данные соотносятся с данными, опубликованными ранее, в большинстве случаев поражаются полушария мозжечка или конечного мозга. В работе Ferris и соавт. поражение мозжечка или полушарий головного мозга отмечалось в подавляющем большинстве случаев – 30 из 33, среди редких локализаций были представлены базальные ганглии, ствол головного мозга и мостомозжечковый угол [11].

Таблица 1
Клинико-эпидемиологические особенности пациентов с опухолью ЦНС с *BCOR* ITD

Table 1
Clinical and epidemiological characteristics of the patients with *BCOR* internal tandem duplication (ITD)

Пациент Patient	Возраст на момент постановки диагноза Age at diagnosis	Пол Sex	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Направительный диагноз Referring diagnosis	Объем первичного хирургического вмешательства Extent of the first surgery	Первая линия терапии First-line therapy	Исход Outcome	Противорецидивная терапия Therapy for relapse	Исход Outcome
№1	1 год 11 месяцев 1 year 11 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Медуллобластома Глиобластома? Эмбриональная опухоль ЦНС Medulloblastoma Glioblastoma? Embryonal CNS tumor	Тотальная резекция Total resection	ВДХТ + ауто-ТГСК Локальная ПТ HDC + auto-HSCT Local RT	Полный ответ, метастатический рецидив (8 мес) Complete response, distant recurrence (8 months)	КСО Поддерживающая ХТ CSI Supportive CHT	Частичный ответ, продолжает поддерживающую ХТ Partial response, supportive CHT is being continued
№2	3 года 6 месяцев 3 years 6 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ CSI Supportive CHT	Локальный рецидив (8 мес) Local recurrence (8 months)	Тотальная резекция ХТ Метрономная ХТ Total resection CHT Metronomic CHT	Полный ответ на фоне метрономной ХТ (18 мес) Complete response on metronomic CHT (18 months)
№3	4 года 2 месяца 4 years 2 months	Мужской Male	Мозжечок Cerebellum	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ CSI Supportive CHT	Полный ответ (10 мес) Complete response (10 months)	–	–
№4	3 года 7 месяцев 3 years 7 months	Мужской Male	Левый мостомозжечковый угол Left cerebellar pontine angle	Эмбриональная опухоль ЦНС Embryonal CNS tumor	Субтотальная резекция Subtotal resection	Индукционная ХТ Induction CHT	Продолженный рост Continued tumor growth	Субтотальная резекция КСО Метрономная ХТ Subtotal resection CSI Metronomic CHT	Полный ответ по окончании КСО Complete response after CSI
№5	2 года 3 месяца 2 years 3 months	Женский Female	Левое полушарие головного мозга Left cerebral hemisphere	–	Полная резекция Complete resection	Не проводилась Was not performed	Локальный рецидив (2.5 мес) Local recurrence (2.5 months)	ВДХТ + ауто-ТГСК Локальная ПТ Поддерживающая ХТ HDC + auto-HSCT Local RT Supportive CHT	Полный ответ по окончании поддерживающей ХТ Complete response after completion of supportive CHT
№6	1 год 10 месяцев 1 year 10 months	Мужской Male	Левая гемисфера мозжечка Left cerebellar hemisphere	Анапластическая/ крупноклеточная медуллобластома Anaplastic/large cell medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	КСО Поддерживающая ХТ CSI Supportive CHT	Локальный рецидив (1 год) Local recurrence (1 year)	Локальная ПТ Local RT	Умер (локальный рецидив) (5 мес) Died (local recurrence) (5 months)
№7	1 год 7 месяцев 1 year 7 months	Мужской Male	Правая гемисфера мозжечка Right cerebellar hemisphere	Анапластическая/ крупноклеточная медуллобластома Anaplastic/large cell medulloblastoma	Субтотальная резекция Subtotal resection	ВДХТ HDC	Умер (включение из-за дисфункции ВПЩ) Died (herniation as a result of VPS dysfunction)	–	–
№8	6 лет 8 месяцев 6 years 8 months	Мужской Male	Левая гемисфера мозжечка Left cerebellar hemisphere	Медуллобластома Medulloblastoma	Тотальная резекция Total resection	Индукционная ХТ КСО Поддерживающая ХТ Induction CHT CSI Supportive CHT	Полный ответ по окончании поддерживающей ХТ Complete response after the completion of supportive CHT	–	–

Примечание. ВДХТ – высокодозная ХТ; ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; КСО – криоиспинальное облучение; ВПЩ – вентрикулоперитонеальное шунтирование.
Notes. CHT – chemotherapy; HDC – high-dose CHT; auto-HSCT – autologous hematopoietic stem cell transplantation; RT – radiation therapy; CSI – craniospinal irradiation; VPS – ventriculoperitoneal shunt.

Рисунок 1

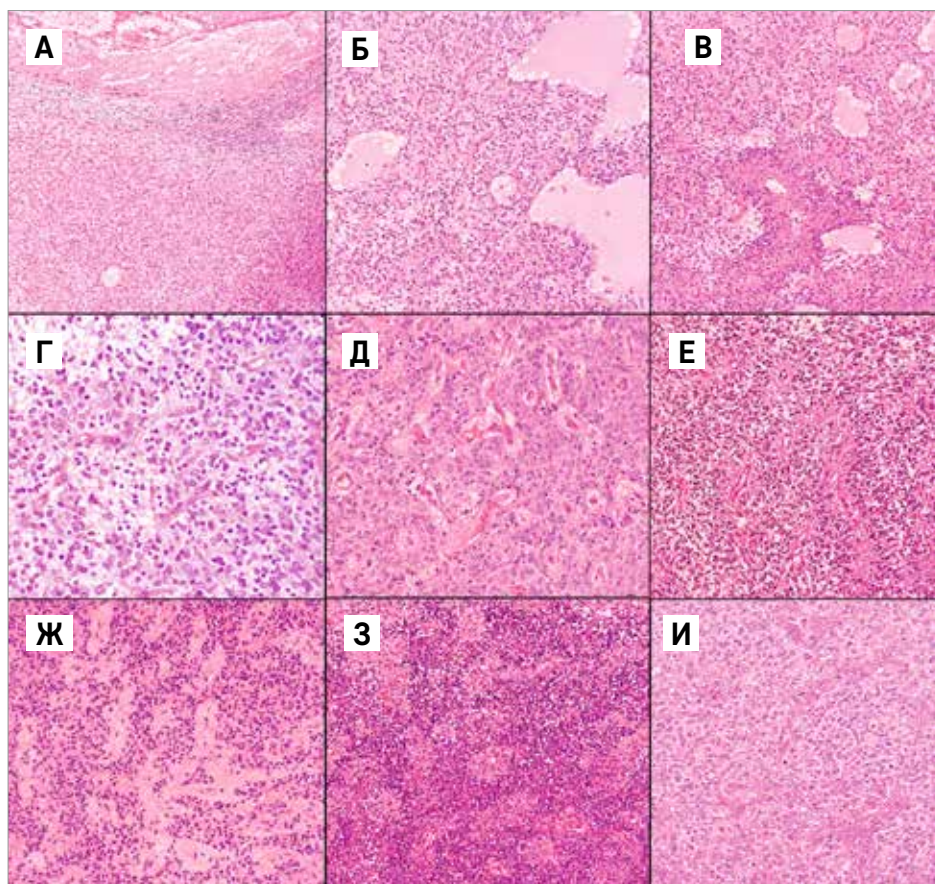
Морфологические признаки опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, окраска гематоксилином и эозином

А – отмечается минимальный инвазивный рост опухоли в прилежащую ткань мозжечка, × 40; Б – псевдокисты различного размера с гомогенным эозинофильным содержимым, кисты не имеют выстилки, × 200; В – палисадные некрозы, × 100; Г–Е – ткань опухоли хорошо васкуляризирована, отмечается тенденция к периваскулярному расположению с формированием псевдорозеточных структур, клетки относительно мономорфные, имеют округлые ядра со светлым хроматином, ядрышки незаметны, цитоплазма четко не определяется. Клетки расположены среди тонковолокнистого, эозинофильного матрикса, × 600, × 600, × 400 соответственно; Ж – гиалиноз сосудистой стенки, × 200; З – гиалиноз сосудистой стенки и плотное расположение клеток с гиперхромными ядрами, × 200; И – сосуды с «набухшим» эндотелием, отмечается повышенная митотическая активность среди клеток неопластической ткани, × 400

Figure 1

Morphological features of CNS tumor with *BCOR* ITD, hematoxylin/eosin staining

А – minimal invasive growth of the tumor into the adjacent cerebellar tissue, × 40; Б – pseudocysts of various sizes with homogeneous eosinophilic contents, the cysts have no lining, × 200; В – palisading necrosis, × 100; Г–Е – the tumor tissue is well vascularized; there is a tendency for perivascular arrangement with the formation of pseudorosettes. The cells are relatively monomorphic, have rounded nuclei with light chromatin, nucleoli are not visible, the cytoplasm is ill defined. The cells are located within a fibrillary eosinophilic matrix, × 600, × 600, × 400, respectively; Ж – hyalinosis of the vascular wall, × 200; З – hyalinosis of the vascular wall and a dense arrangement of cells with hyperchromic nuclei, × 200; И – vessels with a “swollen” endothelium; there is an increased mitotic activity in the neoplastic cells, × 400



Заподозрить опухоль ЦНС с перестройкой *BCOR* возможно уже на этапе рутинной окраски гематоксилином и эозином ввиду наличия достаточно характерных морфологических признаков, которые отличают ее от других эмбриональных опухолей ЦНС. Сюда можно отнести солидный рост, светлый вид на малом увеличении за счет дискогезивного расположения клеток с мелкодисперсным хроматином и скудной эозинофильной цитоплазмой, которые расположены среди тонковолокнистого, фибриллярного матрикса с многочисленными тонкостенными сосудами, микрокистами с эозинофильным содержимым и некрозами с палисадным расположением клеток. С учетом представленной гистологической картины, возраста и частой локализации в задней черепной ямке и полушариях головного

мозга в дифференциально-диагностический ряд входят атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль, эпендимомы, инфантильная гемисферная глиома, глиобластома, астробластома и анапластическая/классическая медуллобластома, которая является самым частым входящим диагнозом при направлении на пересмотр в референс-центр.

Кроме особенностей гистологической картины опухоль ЦНС с *BCOR* ITD имеет характерный иммунофенотип. Так, например, в нашем исследовании во всех представленных случаях была выявлена яркая мембранная экспрессия CD99, Vimentin, CD56, выраженная ядерная экспрессия TLE-1 и слабая ядерная экспрессия SATB2, Neun, а также вариабельная экспрессия отдельными клетками MAP2, GFAP, S100, Olig2. Также во всех случаях была выяв-

Таблица 2
ИГХ-признаки

Table 2
Immunohistochemical features

Пациент Patient	GFAP	S100	Olig2	Chrom	Synap	CD56	NF	NSE	SATB2	CD99	TLE-1	Neun	MAP2	Ki-67, %
№1	–	–	–	–	–/+ ¹	+	–	+ ²	+ ²	+	+	+	+	50
№2	–	–	+ ²	+	–	+	–	–	+	+	+	+	–	30
№3	–	–	+ ³	–	–	+	–	–	+ ²	+	+	+	+	20
№4	–/+ ¹	–/+ ¹	–/+ ¹	–	–	+	–	–	+ ²	+	+	+	+ ²	15
№5	–	–	Неизвестно Unknown	–	–	Неизвестно Unknown	–	+ ²	+	Неизвестно Unknown	+	Неизвестно Unknown	Неизвестно Unknown	30–60
№6	–/+ ¹	–/+ ¹	–/+ ¹	–	–/+ ¹	+	–	–/+ ³	+	+	+	+ ²	+	20
№7	–/+ ¹	–/+ ¹	–/+ ³	–	–	+	–	–	+	+	+	+ ²	+	40
№8	–	–/+ ³	–/+ ³	–	–	+	–/+ ³	–	+ ²	+	+	+	+ ²	15

Примечание. ¹ – позитивная реакция преимущественно в клетках, окружающих микрокисты; ² – слабая диффузная реакция; ³ – отдельные клетки – 5–10%.

Note. ¹ – positive reaction mainly in cells surrounding microcysts; ² – weak diffuse reaction; ³ – individual cells – 5–10%.

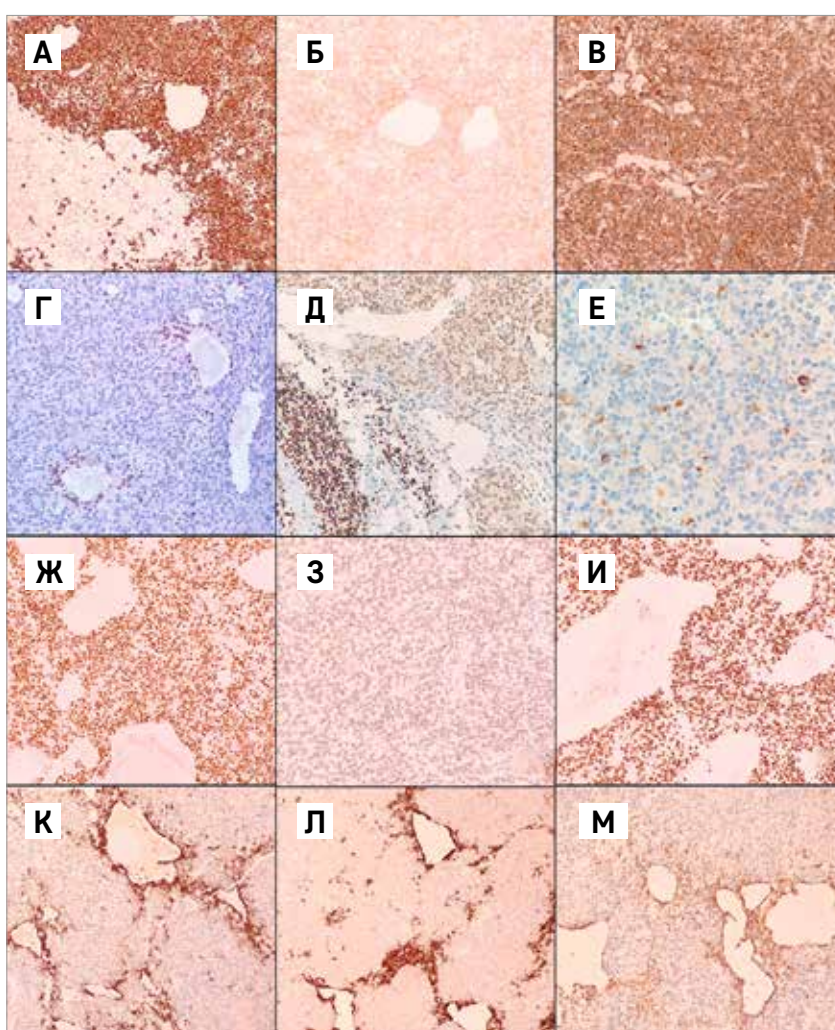
Рисунок 2

ИГХ-признаки опухоли ЦНС с перестройкой *BCOR*

А – клетки опухоли тотально позитивны к анти-Vimentin, ткань опухоли хорошо отграничена от прилежащей ткани мозжечка, × 40; Б, В – диффузная мембранная экспрессия CD99, CD56 соответственно, × 100; Г – единичные клетки позитивны к анти-Olig2, отмечается сгущение позитивных клеток вокруг кист, × 100; Д – отмечается переменная экспрессия клетками NeuN, более слабая в сравнении с клетками зернистого слоя мозжечка, × 100; Е – при реакции к анти-Neurofilament могут определяться единичные позитивные клетки; Ж – тотальная яркая экспрессия TLE-1, × 100; З – отмечается слабая ядерная экспрессия клетками опухоли при реакции к анти-Satb2, × 200; И – тотальная экспрессия клетками *BCOR*, × 200; К–М – фокальная экспрессия клетками S100, Map2, GFAP, × 100

Figure 2

Immunohistochemical features of CNS tumor with *BCOR* rearrangement
A – the tumor cells are diffusely positive for vimentin; the tumor tissue is well delineated from the adjacent cerebellar tissue, × 40; Б, В – diffuse membrane expression of CD99 and CD56, respectively, × 100; Г – some cells are positive for Olig2; the Olig2-positive cells tend to concentrate around the cysts, × 100; Д – the expression of NeuN is variable; it is weaker than that in cerebellar granule cells, × 100; Е – immunohistochemically, some cells stained positive for neurofilament (NF); Ж – diffuse strong expression of TLE-1, × 100; З – the tumor cells show weak nuclear staining for SATB2, × 200; И – diffuse expression of *BCOR*, × 200; К–М – focal expression of S100, Map2, GFAP, × 100



лена яркая ядерная экспрессия *BCOR*. Несмотря на высокую специфичность и чувствительность представленного антитела в работах, опубликованных ранее, были описаны случаи с генетически подтвержденной альтерацией *BCOR* при отсутствии позитивной реакции к анти-*BCOR* при ИГХ-исследовании [11]. В данной ситуации при постановке диагноза до этапа молекулярно-генетического исследования кроме клинично-инструментальных данных и морфологиче-

ской картины может быть полезным ИГХ-исследование с другими, менее специфичными антителами (CD99, SATB2, TLE-1, CD56, NeuN, Olig2).

Стоит отметить и обратную ситуацию, наличие экспрессии *BCOR* не позволяет достоверно подтвердить диагноз «опухоль ЦНС *BCOR* ITD», в исследовании Torre и соавт. были представлены 3 супратенториальные опухоли с яркой экспрессией *BCOR* и схожими гистологическими признаками с опухолью ЦНС с

BCOR ITD. Однако при проведении молекулярно-генетического исследования был выявлен химерный ген *EP300::BCOR*. При исследовании профиля метилирования ДНК одна из опухолей не совпала с профилем метилирования, характерным для опухолей ЦНС *BCOR* ITD. На основании выявленных данных 3 представленных случая отнесли к педиатрическим глиомам с низким потенциалом злокачественности [12].

На момент написания статьи стандартов терапии пациентов с опухолью ЦНС с *BCOR* ITD не существует. Первым этапом лечения обычно является хирургический. После радикального удаления опухоли в части центров применяют ЛТ и/или ХТ темозоломидом и бевацизумабом в соответствии с протоколами лечения высокоагрессивных глиом, или протоколы, используемые при лечении эмбриональных опухолей, подразумевающие применение препаратов платины [11].

Для опухоли ЦНС с *BCOR* ITD характерен неблагоприятный прогноз, медиана выживаемости составляет около 6 лет, однако описаны единичные случаи с длительным периодом наблюдения, который составил 14 лет с момента постановки диагноза [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей статье были рассмотрены 8 генетически подтвержденных случаев опухоли ЦНС с *BCOR* ITD, на основании которых были выделены и обобщены особенности клинико-эпидемиологической

картины, морфологии и иммунофенотипа. Редкая встречаемость и низкая осведомленность об особенностях гистологической картины являются основными причинами частых диагностических ошибок. В настоящей статье были изложены основные характерные гистологические и иммунофенотипические особенности, которые могут быть полезны при постановке диагноза «опухоль ЦНС с *BCOR* ITD» при отсутствии возможности проведения молекулярно-генетического исследования. Необходимо дальнейшее изучение и накопление знаний о представленной опухоли в целях выявления особенностей течения, прогноза, подбора правильной терапии, а также выявления взаимосвязи представленной нозологической формы и других опухолей мягких тканей и почки с *BCOR* ITD.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Senchenko M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9921-5620>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Flegontov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>

Kislyakov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Tarakanova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

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

Konovalov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Литература

1. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Caporaso D. et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell* 2016; 164 (5): 1060–72. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.015
2. Kao Y.C., Sung Y.-S., Zhang L., Jungbluth A.A., Huang S.C., Argani P., et al. *BCOR* overexpression is a highly sensitive marker in round cell sarcomas with *BCOR* genetic abnormalities. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (12): 1670–8. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000697
3. Roy A., Kumar V., Zorman B., Fang E., Haines K.M., Doddapaneni H.V., et al. Recurrent internal tandem duplications of *BCOR* in clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Commun* 2015; 6: 1–7. DOI: 10.1038/ncomms9891
4. Ueno-Yokohata H., Okita H., Nakasato K., Akimoto S., Hata J.-I., Koshinaga T., et al. Consistent in-frame internal tandem duplications of *BCOR* characterize clear cell sarcoma of the kidney. *Nat Genet* 2015; 47 (8): 861–3. DOI: 10.1038/ng.3338
5. Antonescu C.R., Kao Y.-C., Xu B., Fujisawa Y., Chung C., Fletcher C.D.M., et al. Undifferentiated round cell sarcoma with *BCOR* internal tandem duplications (ITD) or *YWHAE* fusions: a clinicopathologic and molecular study. *Mod Pathol* 2020; 33 (9): 1669–77. DOI: 10.1038/s41379-020-0557-5
6. Santiago T., Clay M.R., Allen S.J., Orr B.A. Recurrent *BCOR* internal tandem duplication and *BCOR* or *BCL6* expression distinguish primitive myxoid mesenchymal tumor of infancy from congenital infantile fibrosarcoma. *Mod Pathol* 2017; 30 (6): 884–91. DOI: 10.1038/modpathol.2017.12
7. Yoshida Y.H.Y., Nobusawa S., Nakata S., Nakada M., Arakawa Y., Mineharu Y., et al. CNS high-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* internal tandem duplication: a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue. *Brain Pathol* 2018; 5: 710–20.
8. WHO Classification of soft tissue and bone tumours. 5th ed. Soft tissue and bone tumours. 2020.
9. Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: A summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231–51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
10. Appay R., Macagno N., Padovani L., Korshunov A., Kool M., André N., et al. HGNET-*BCOR* Tumors of the Cerebellum Clinicopathologic and Molecular Characterization of 3 Cases. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (9): 1254–60.
11. Ferris S.P., Velazquez Vega J., Aboian M., Lee J.C., Van Ziffle J., Onodera C., et al. High-grade neuroepithelial tumor with *BCOR* exon 15 internal tandem duplication – a comprehensive clinical, radiographic, pathologic, and genomic analysis. *Brain Pathol* 2020; 30 (1): 46–62. DOI: 10.1111/bpa.12747
12. Torre M., Meredith D.M., Dubuc A., Solomon D.A., Perry A., Vasudevaraja V., et al. Recurrent *EP300-BCOR* fusions in pediatric gliomas with distinct clinicopathologic features. *J Neuropathol Exp Neurol* 2019; 78 (4): 305–14. DOI: 10.1093/jnen/nlz011

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Ангиосаркома у детей: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и обзор литературы

О.С. Зацаринная, М.А. Топорков, Н.А. Андреева, М.В. Телешова, Д.Т. Уталиева,
Т.В. Страдомская, А.П. Щербаков, Н.С. Грачев, Н.А. Большаков, И.В. Сидоров,
Д.М. Коновалов, А.В. Нечеснюк, Т.В. Шаманская, Н.В. Жуков, Д.Ю. Качанов

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

Ангиосаркома – редкая высокозлокачественная эндотелиальная опухоль, встречающаяся преимущественно у взрослых и крайне редко у детей и подростков. В рекомендациях по лечению мягкотканых сарком Немецкой группы (Cooperative Weichteilsarkom Study) версии 2012 г. была выделена отдельная терапевтическая ветвь для ангиосаркомы у детей, включающая комбинацию винкристина/доксорубина/циклофосфамида (VDC) в сочетании с паклитакселом. Целью данной публикации было описание эпидемиологических, клинических и морфологических характеристик опухоли, подходов к терапии, а также представление собственного опыта ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в лечении ангиосаркомы у детей. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование включены 5 пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в период с 2012 по 2022 г. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях. Проанализированы возраст, пол пациентов, локализация и распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и исходы заболевания. Соотношение мальчики:девочки – 0,66:1. Медиана возраста – 5,2 года. Опухоль располагалась в мягких тканях у 3 пациентов и в костях скелета – у 2. Во всех случаях отмечалась инвазия в окружающие ткани. Отдаленных метастазов на момент диагностики зафиксировано не было. Первичная резекция опухоли проведена 2 (40%) пациентам в объеме R1, остальным ($n = 3$, 60%) выполнена биопсия образования. Четверым пациентам терапия проводилась в соответствии с немецкими рекомендациями по лечению ангиосаркомы (курсы VDC/паклитаксел), 1 – по рекомендациям для нерабдомиосаркомных сарком (курсы винкристин, ифосфамид, доксорубин/винкристин, ифосфамид, актиномицин Д). Ответ на проводимое специфическое лечение был зафиксирован у 3 (60%) пациентов. В качестве этапа локального контроля им проведена лучевая терапия в суммарной очаговой дозе 50,4 Гр: после R1-резекции в 2 случаях и после биопсии – в 1. С медианой наблюдения 32 мес 2 пациента, получивших терапию курсами VDC/паклитаксел, живы без событий (с полным и частичным ответом), 3 – погибли от прогрессирования опухолевого процесса. Наши данные подтверждают агрессивное течение ангиосаркомы у детей. Проведение программной терапии, включающей полихимиотерапию на основе паклитаксела и доксорубина в сочетании с локальным контролем, позволяет добиться длительного контроля заболевания у части пациентов. Однако необходимо дальнейшее исследование молекулярно-генетических характеристик опухоли в целях поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии, а также изучение эффективности ингибиторов контрольных точек при ангиосаркоме.

Ключевые слова: ангиосаркома, эндотелиальная опухоль, полихимиотерапия, паклитаксел, доксорубин, дети

Зацаринная О.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 23–36. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Angiosarcoma in children: the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology and literature review

O.S. Zatsarinnaya, M.A. Toporkov, N.A. Andreeva, M.V. Teleshova, D.T. Utalieva, T.V. Stradomskaya,
A.P. Shcherbakov, N.S. Grachev, N.A. Bolshakov, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov, A.V. Nechesnyuk,
T.V. Shamanskaya, N.V. Zhukov, D.Yu. Kachanov

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

Angiosarcoma is a rare and highly malignant endothelial tumor, which occurs mainly in adults and is extremely rare in children and adolescents. The German guidelines for the treatment of soft tissue sarcomas provided by the Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe in 2012 included a separate therapeutic regimen for pediatric angiosarcoma consisting of a combination of vincristine/doxorubicin/cyclophosphamide (VDC) and paclitaxel. The aim of this article was to describe the epidemiological, clinical, and morphological characteristics of angiosarcoma, to review treatment approaches, and to present the experience of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation in the treatment of children with angiosarcoma. Our 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. The study included 5 patients diagnosed with angiosarcoma who had received treatment between 2012 and 2022. The patients' parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. Data on the patients' age, gender, tumor location and extension, performed treatment and outcomes of the disease were analyzed. The male:female ratio was

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 19.06.2023
Принята к печати 17.07.2023

Контактная информация:

Зацаринная Ольга Сергеевна,
врач-детский онколог отделения
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: clinoncology@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 19.06.2023

Accepted 17.07.2023

Correspondence:

Olga S. Zatsarinnaya,
a pediatric oncologist at the Department
of Clinical Oncology 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.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: clinoncology@gmail.com

0.66:1 and the median age was 5.2 years. Tumors were located in the soft tissues ($n = 3$) and in the bones ($n = 2$). In all the cases, invasion of the surrounding tissues was observed. There were no distant metastases at the time of diagnosis. Two (40%) patients underwent primary resection (R1) and 3 (60%) patients had tumor biopsy. Four patients received therapy according to the German guidelines for the treatment of angiosarcoma (VDC/paclitaxel courses), and 1 patient received treatment according to the guidelines for the management of non-rhabdomyosarcoma soft-tissue sarcomas (courses with vincristine, ifosfamide, doxorubicin/ vincristine, ifosfamide, actinomycin D). Objective response to treatment was achieved in 3 (60%) cases. Local control treatment of these 3 patients consisted of radiation therapy with a total dose of 50.4 Gy after R1 resection in 2 cases and biopsy in 1 case. After a median follow-up of 32 months, 2 patients who had received VDC/paclitaxel were alive without events (with complete and partial response), 3 patients died of progressive disease. Our data confirm the aggressive behavior of angiosarcoma in children. Protocol therapy that includes multiagent chemotherapy based on paclitaxel and doxorubicin along with local control treatment makes it possible to achieve a long-term control of the disease in some patients. However, further research on molecular and genetic characteristics of angiosarcoma is required to find potential novel targets for molecular targeted therapy. Further studies investigating the effectiveness of checkpoint inhibitors in angiosarcoma are also needed.

Key words: angiosarcoma, endothelial tumor, multiagent chemotherapy, paclitaxel, doxorubicin, children

Zacarinnaya O.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 23–36.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-23-36

Ангиосаркома – редкая саркома мягких тканей (СМТ) и костей, характеризующаяся агрессивным клиническим течением со склонностью к развитию локальных рецидивов и отдаленному метастазированию, что определяет ее неблагоприятный прогноз [1, 2]. Ангиосаркома преимущественно развивается у взрослых и лиц пожилого возраста и крайне редко встречается у детей и подростков, в связи с чем большая часть информации получена из описания клинических случаев или когортных исследований, которые ограничены небольшими размерами выборки и разнообразными подходами к лечению [3–5].

Необходимо подчеркнуть, что сосудистые опухоли являются наиболее частыми мезенхимальными новообразованиями, поражающими поверхностные и глубокие мягкие ткани у детей, но только 2% из них являются истинно злокачественными. При этом в детском возрасте ангиосаркома составляет не более 0,5% среди всех СМТ [3].

В последние годы группой по лечению СМТ у детей (Cooperative Weichteilsarkom Study, CWS) Немецкого общества детских онкологов и гематологов (German Society for Pediatric Oncology and Hematology) был проведен ряд исследований, результатом которых явилась разработка специальных педиатрических подходов к терапии ангиосаркомы, позволивших улучшить ее результаты [4, 5].

Целью настоящего ретроспективного исследования явилось описание случаев ангиосаркомы у детей, получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, и обзор международной литературы по данной проблеме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 5 пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. Верификация диагноза проводилась на основании гистологического и иммуногистохимического исследований ткани опухоли в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Настоящее

исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Проанализированы пол пациентов, возраст на момент постановки диагноза, симптомы манифестации заболевания, локализация и распространенность опухолевого процесса, проведенное лечение и исходы заболевания. Оценка распространенности процесса осуществлялась на основании TNM-классификации и постоперационного стадирования по системе IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study).

Использовались различные схемы химиотерапевтического лечения в соответствии с рекомендуемым протоколом CWS для лечения нерабдомиосаркомных СМТ, а также с учетом индивидуальной переносимости.

С 2020 г. пациенты с ангиосаркомой получали специфическую терапию в соответствии с рекомендациями CWS версии 2012 г. [5], включающими первичное или отсроченное хирургическое лечение, интенсивную полихимиотерапию (ПХТ) и лучевую терапию. В рамках данных рекомендаций ПХТ включала 5 курсов по схеме VDC (винкристин 1,5 мг/м²/сут, день 1, доксорубин 20 мг/м²/сут, дни 1–3, циклофосфамид 1200 мг/м²/сут, день 1), чередующихся с курсами паклитаксела (1 курс включает 3 введения препарата в дозировке 200 мг/м²/сут, дни 1, 8, 15). При наличии отдаленных метастазов предписывалось проведение метронормной терапии по схеме O-TIE (трофосфамид, идарубин, этопозид).

Объем хирургического лечения оценивался исходя из наличия/отсутствия макроскопической/микроскопической остаточной опухоли. Так, R0-резекцией считалось полное удаление новообразования без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли, R1-резекцией – краевая резекция с микроскопически остаточной опухолью, R2-резекцией – неполное удаление с макроскопически остаточной опухолью.

Лучевая терапия была предписана всем пациентам с макроскопически/микроскопически оста-

точной опухолью. Рекомендованная суммарная очаговая доза (СОД) составляла 50,4 Гр. Во время проведения лучевой терапии не рекомендовалось введение доксорубина и паклитаксела из-за возможного радиомиметического эффекта и усиления лучевых реакций.

Ответ на проведенное лечение оценивался в соответствии с критериями группы CWS: полный – в случае исчезновения всех видимых признаков опухоли, частичный – уменьшение объема опухоли более чем на 66%, минимальный частичный – уменьшение размеров опухоли от 33 до 66%, стабилизация заболевания – уменьшение объема опухоли менее чем на 33%, прогрессия заболевания – увеличение размера опухоли на 33% или появление новых очагов [6].

В случае развития прогрессирования/рецидива заболевания использовались различные комбинации цитостатических препаратов, антиангиогенных агентов и ингибиторов контрольных точек. Решение о выборе схемы терапии проводилось в рамках мультидисциплинарного консилиума с привлечением эксперта в области взрослой онкологии. Анализ результатов лечения проведен 15.03.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов с ангиосаркомой, включенных в настоящее исследование, были 2 мальчика и 3 девочки, соотношение 0,66:1. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 5,2 года (разброс 2,9–5,7 года).

Первично опухоль располагалась в мягких тканях у 3 пациентов (параменнгеальная локализация – 1, мягкие ткани затылочной области – 1, мягкие ткани области бедра – 1) и в костях – у 2 (лопатка – 1, поясничный позвонок – 1).

Ни у одного пациента не было выявлено предрасполагающих к заболеванию факторов/синдромов. В 1 случае (таблица, случай №2) на первом году жизни родители заметили появление образования небольших размеров в мягких тканях затылочной области, которое не увеличивалось в течение первых 4 лет жизни ребенка, а затем отмечался его резкий рост в течение 1,5 мес, предшествовавших верификации диагноза. У остальных пациентов заболевание презентировало с выраженного болевого синдрома. У 4 из 5 пациентов опухоль можно было обнаружить пальпаторно.

У 4 пациентов размеры опухоли были более 5 см, у 1 – менее 5 см. Медиана максимальных размеров составила 7 см (разброс 4,7–25 см), медиана объема опухоли – 119 см³ (разброс 34–1560 см³). У всех пациентов отмечалась инвазия новообразования в окружающие ткани. Истинных отдаленных метастазов зафиксировано не было ни у одного боль-

ного. В 1 случае у ребенка с поражением кожных покровов бедренной области с распространением в полость малого таза отмечались дискретные очаги поражения кожных покровов в области локализации первичной опухоли. У 1 больного с опухолью мягких тканей затылочной области отмечалось поражение региональных лимфатических узлов по данным инициальной анатомической визуализации, однако гистологическое исследование, проведенное после 1 курса специфической терапии, метастатического поражения не выявило.

Первичная операция была проведена 2 (40%) пациентам в объеме R1-резекции (в 1 случае резекции предшествовала биопсия опухоли), остальным ($n = 3$, 60%) выполнена биопсия опухоли. Четырём пациентам терапия проводилась в соответствии с рекомендациями по лечению ангиосаркомы (курсы VDC/паклитаксел), из них в 2 случаях до момента окончательной верификации диагноза проведен 1 курс I²VAd (винкристин, ифосфамид, доксорубин), 1 ребенку – по рекомендациям для нерабдомиосаркомных сарком (курсы I²VAd/I²VA (винкристин, ифосфамид, актиномицин Д)). Выраженная инфузионная реакция на фоне введения паклитаксела, не позволившая продолжить терапию препаратом, наблюдалась у 2 больных, одному из них последующее лечение проводилось с использованием наб-паклитаксела в эквитоксичной дозе 240 мг/м²/сут [7]. Введение наб-паклитаксела не сопровождалось инфузионными реакциями и позволило завершить предписанное лечение.

Объективный ответ на проводимое специфическое лечение был достигнут у 3 (60%) из 5 пациентов. При этом полный ответ был зафиксирован в 2 (40%) случаях, частичный ответ – в 1 (20%). В качестве этапа локального контроля им была проведена локальная лучевая терапия в СОД 50,4 Гр: 2 пациентам на область первичной опухоли, 1 – на область первичной опухоли и пораженные региональные лимфатические узлы.

В последующем каждый из этих больных получил все курсы химиотерапии, предписанные протоколом. Одному пациенту проведен дополнительный курс в целях достижения кумулятивных доз паклитаксела.

В настоящее время 2 из 3 больных живы, находятся в ремиссии заболевания (таблица, случаи №2 и 3), у 1 пациента (таблица, случай №1) констатирован метастатический рецидив.

В 2 случаях на фоне проводимой терапии отмечалась прогрессия заболевания. При этом у 1 пациентки (таблица, случай №4) с поражением кожи и мягких тканей левого бедра прогрессирование отмечено на фоне терапии по схеме I²VAd/I²VA. В качестве второй линии терапии предпринята попытка лечения комбинацией ингибитора PIK3CA копанлисиба в связи

Таблица
Характеристика пациентов с ангиосаркомой, получавших лечение в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России с 2012 по 2022 г.
Table
The characteristics of patients with angiosarcoma treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation between 2012 and 2022

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст, месяцы Age, months	Локализация первичной опухоли Primary tumor site	Размеры первичной опухоли, см Primary tumor size, cm	Первичное хирургическое лечение, радикальность операции Initial surgery, type of resection	Стадия по IRS IRS stage	Наличие региональных и отдаленных метастазов The presence of regional and distant metastasis	Молекулярно-генетические и иммуноонкологические характеристики опухоли Molecular genetic and immuno-oncological features of tumors	Терапия первой линии First-line therapy	Реакция на введение паклитаксела Reaction to paclitaxel infusion	Лучевая терапия Radiation therapy	Ответ на терапию первой линии Response to first-line therapy	Событие №1 (время до события) Event 1 (time to event)	Терапия второй линии Second-line therapy	Ответ Response	Событие №2 (время до события) Event 2 (time to event)	Терапия третьей линии Third-line therapy	Исход (длительность наблюдения) Outcome (duration of follow-up)
№1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
№1	Мужской Male	67	Лопатка Shoulder blade	5 × 8 × 8,9	Биопсия и последующая первичная резекция (R1) Biopsy followed by primary re-excision (R1)	II	N1M0	Невалидный материал Inappropriate material	CWS 2012 – 10 курсов VDC/паклитаксел CWS 2012: 10 courses of VDC/paclitaxel	Нет No	50,4Гр 50.4 Gy	Полный ответ Complete response	Системный рецидив №1 (19 мес) First systemic relapse (19 months)	Гемцитабин/ доцетаксел – 6 курсов, R0-резекция, лучевая терапия на область метастатического очага 50,4 Гр Gemcitabine/docetaxel: 6 courses, R0 resection, radiation therapy to the metastatic lesion (50.4 Gy)	Полный ответ Complete response	Системный рецидив №2 (33 мес) Second systemic relapse (33 months)	Гемцитабин/ доцетаксел: 1 курс, 8 введений карбоплатина/паклитаксела Gemcitabine/docetaxel: 1 course, 8 infusions of carboplatin/paclitaxel	Смерть от прогрессии болезни (37 мес) Died of progressive disease (37 months)
№2	Мужской Male	61	Мягкие ткани затылочной области Soft tissue of the occipital area	7 × 5,2 × 6,3	R1-резекция R1 resection	II	N1M0	Не оценивалась No such assessment was performed	CWS 2009 – 1 курс I/VAd CWS 2012 – 9 курсов VDC/паклитаксел CWS 2009: 1 course of I/VAd CWS 2012: 9 courses of VDC/paclitaxel	Нет No	50,4Гр 50.4 Gy	Полный ответ Complete response	-				Жив без опухоли (34 мес) Alive without tumor (34 months)	

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
№3	Жен- ский Fe- male	59	Параме- нинг- альная с интра- и экстра- крани- альным распро- стране- нием Parame- ningeal with intra- and ex- tracranial extension	3,3 × 4,7 × 4,6	Биопсия Biopsy	III	NOM0	POLD1 p.E1033Sfs*12	CWS 2009 – 1 курс I ² VAd CWS 2012 – 9 курсов VDC/наб- паклитак- сел CWS 2009: 1 I ² VAd course CWS 2012: 9 courses of VDC/наб- paclitaxel	Да Yes	50,4 Гр 50.4 Gy	Ча- стич- ный ответ Partial re- sponse	–					Жив с опухолью (21 мес) Alive with tumor (21 months)
№4	Жен- ский Fe- male	33	Кожные покровы бедрен- ной об- ласти с распро- стране- нием в полость малого таза Skin of the thigh with extension into the lesser pelvis	12 × 10 × 25	Биопсия Biopsy	III	NOM0	PIK3CA p.E542K	Доксоруби- цин – 1 курс CWS 2009, non-RMS like, 2 кур- са I ² VAd/ I ² VA + ана- прилин Doxorubicin – 1 course CWS 2009, non-RMS like, 2 courses of I ² VAd/I ² VA + Anaprilin	Не приме- нимо Not ap- plicable		Про- грес- сия Pro- gres- sive dis- ease disease	Про- грес- сия (2 мес) Progres- sive dis- ease (2 mo)	Копали- сид/пакли- таксел – 2 курса Copanlisib/ paclitaxel; 2 courses	Про- грес- сия Progres- sive dis- ease		Смерть от прогрес- сии (6 мес) Died of progressive disease (6 months)	
№5	Жен- ский Fe- male	66	Первый появнич- ный по- звонок The first lumbar vertebra	3,5 × 1,8 × 5,4	Биопсия, далее R2- резекция Biopsy followed by R2 resection	III	NOM0	NOTCH1 с.742+1G>A, TP53 p.R296H,	CWS 2012 – 3 курса VDC Повторная R2-резек- ция CWS 2012: 3 courses of VDC Repeat R2 resection	Да Yes		Про- грес- сия Pro- gres- sive dis- ease disease	Про- грес- сия (2 мес) Progres- sive dis- ease (2 months)	2 курса I2V, 2 курса VDC, лучевая терапия 50,4 Гр Пропа- нол (дли- тельность приема 17 мес) Пазопаниб (длитель- ность приема 16 мес) 2 courses of I2V, 2 courses of VDC, Radiation therapy (50.4 Gy) Propranolol (for 17 months) Pazopanib (for 16 months)	Стабили- зация Stable disease	Про- грес- сия №2 (19 мес) Second progres- sive dis- ease (19 months)	Гемци- табин/ доцетаксел + пембро- лизумаб Gemcitabine/ docetaxel + pembroliz- umab	Смерть от прогрес- сии (32 мес) Died of progressive disease (32 months)

с выявлением при проведении соматического секвенирования ткани опухоли онкогенной мутации в гене *PIK3CA* и паклитаксела. Однако ответа на данную комбинацию достигнуто не было, и спустя 4 мес от верификации прогрессии заболевания пациентка признана инкурабельной. Лучевая терапия на ложе первичной опухоли проведена с паллиативной целью, учитывая развитие интенсивного болевого синдрома. Принимая во внимание особенности клинической презентации и течения заболевания данный случай будет более подробно описан ниже.

Причиной прогрессии у второй пациентки (таблица, случай №5), по-видимому, являлся длительный период до момента корректной верификации диагноза, включавший проведение 2 нерадикальных хирургических вмешательств в неспециализированных онкологических стационарах. Так, после первично проведенной биопсии в другом центре по данным гистологического исследования был ошибочно установлен диагноз гистиоцитоза и специфического лечения не проводилось. Спустя 2 мес констатирована локальная прогрессия заболевания. Выполнена операция в объеме R2, включающая частичную резекцию позвонка L1 и стабилизацию позвоночного столба. По результатам референса гистологического препарата от второй операции в лаборатории патоморфологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева установлен диагноз ангиосаркомы, ребенок был направлен в Центр для инициации специфической терапии. Пациентке начата терапия по схеме VDC/паклитаксел, однако на первое введение паклитаксела отмечена инфузионная реакция, потребовавшая отмены препарата и замены последующих курсов на схему I²VA. Повторное хирургическое вмешательство в объеме R2-резекции было выполнено после 2 курсов специфической терапии, т. е. в более ранние сроки, чем запланировано в протоколе CWS. Однако после проведенной операции возник выраженный болевой синдром. В целях определения генеза боли проводились визуализирующие исследования, по данным которых заподозрено наличие послеоперационной гематомы, что, в свою очередь, определило потребность в повторном хирургическом вмешательстве, подтвердившем ранее прогрессирование заболевания.

В связи с непереносимостью паклитаксела продолжено лечение по схеме VDC. Принято решение о проведении химиолучевой терапии в СОД 50,4 Гр с параллельным назначением ингибитора тирозинкиназы пазопаниба в дозировке 450 мг/м²/сут, продемонстрировавшего увеличение частоты тотального патоморфоза опухоли у пациентов с нерабдомиосаркомными СМТ [8], и β -адреноблокатора пропранолола. По результатам обследования после завершения интенсивной фазы лечения зафиксиро-

ван частичный ответ, продолжена терапия пазопанибом и пропранололом общей длительностью 16 мес, которая была остановлена после констатации метастатической прогрессии заболевания спустя 19 мес наблюдения. В последующем применялась противорецидивная терапия по схеме гемцитабин/доцетаксел, пембролизумаб и лучевая терапия на отдельные метастатические очаги. Несмотря на проводимую терапию, через 32 мес от момента постановки диагноза ребенок погиб от прогрессирования основного заболевания.

Как уже отмечалось выше, у пациента с первичной опухолью лопатки (таблица, случай №1), достигшего полного ответа на проведенную первичную терапию, спустя 19 мес констатирован системный рецидив заболевания (поражение правой бедренной кости). В качестве противорецидивного лечения проведено 6 курсов химиотерапии по схеме гемцитабин/доцетаксел, лучевая терапия на область метастатического очага в СОД 50,4 Гр, хирургическое лечение в объеме экстирпации бедренной кости (R0-резекция). Констатирована ремиссия заболевания. Однако через 14 мес от даты диагностирования первого рецидива констатирован второй рецидив с поражением клиновидной кости. На фоне проводимой противорецидивной терапии по схеме гемцитабин/доцетаксел и карбоплатин/паклитаксел параллельно с локальной лучевой терапией отмечено мультифокальное метастатическое поражение головного мозга, повлекшее за собой смерть пациента через 37 мес от момента постановки диагноза.

Таким образом, с медианой наблюдения 32 мес (разброс 6–37 мес) 2 пациента живы без событий (полный ответ – 1, частичный ответ – 1), 3 – погибли от прогрессирования опухолевого процесса через 6, 32 и 37 мес от постановки диагноза. Необходимо отметить, что 2 пациента, которые на момент проведения настоящего анализа были живы без неблагоприятных событий в сроки 21 и 34 мес от момента постановки диагноза, получили терапию в рамках рекомендаций CWS с включением курсов VDC и паклитаксела, а также локальную лучевую терапию, при этом в 1 случае хирургическое вмешательство, направленное на удаление опухоли, не проводилось.

Приводим подробное описание редкого для педиатрической популяции клинического наблюдения ангиосаркомы с поражением кожи.

Клинический случай течения ангиосаркомы с поражением кожных покровов

Девочка, 33 месяца (таблица, случай №4), поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и верификации диагноза.

Из анамнеза известно, что около 6 мес назад после перенесенной респираторной инфекции

появились болезненность и ограничение движений в области левой нижней конечности, нарушение походки. При обследовании по месту жительства в лабораторных анализах отклонений выявлено не было, по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) тазобедренных суставов и дуплексного исследования сосудов нижних конечностей также патологии не выявлено. Проводилось симптоматическое лечение. Спустя 2 мес в связи с сохранением болевого синдрома госпитализирована в кардиоревматологическое отделение, где при обследовании выявлены лейкоцитоз в крови до 10 тыс/мкл, повышение скорости оседания эритроцитов до 17 мм/ч. По данным миелограммы признаков гемобластоза не выявлено. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии головы, органов грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза, бедренной кости патологии не обнаружено. Однако выполненное спустя 1 нед ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза выявило конгломерат лимфатических узлов в левой паховой области диаметром до 50 мм, с отдельными лимфатическими узлами до 12 × 17 мм, неоднородной структуры, отек кожи и подкожно-жировой клетчатки, деформацию хода вовлеченных артерий и вен. Проведена биопсия патологически измененных тканей. Референс гистологических препаратов в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил в мягких тканях воспалительную инфильтрацию без установленного этиологического фактора.

В последующем клиническая картина усугублялась развитием сгибательной контрактуры в левых тазобедренном и коленном суставах, отеком в области левой паховой складки, появлением вынужденного положения тела. При МРТ и мультиспиральной компьютерной томографии обнаружена картина обширной зоны инфильтрации мягких тканей левой паховой области с распространением в клетчатку малого таза слева с признаками немогенного контрастирования. Проведена повторная биопсия зоны левой паховой области. Референс гистологических препаратов в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявил опухоль высокой степени злокачественности с перекрестным фенотипом, соответствующим одновременно ангиосаркоме и миелоидной саркоме. За время наблюдения пациентки (спустя 5 мес от появления первых признаков заболевания) отмечено появление папулезных элементов на левом бедре с постепенным увеличением количества элементов и развитием единичных пустул, нарастание болевого синдрома (рисунки 1). Проводилась антибактериальная и анальгетическая терапия.

Спустя 6 мес от манифестации заболевания пациентка поступила в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Рисунок 1

Кожные элементы в области правого бедра у пациентки с ангиосаркомой

Figure 1

Skin lesions on the right thigh in the female patient with angiosarcoma



Рогачева. По данным МРТ органов малого таза (рисунки 2) отмечено увеличение размеров опухолевого диффузно-инфильтративного образования левой бедренной области с распространением вдоль левой подвздошно-поясничной мышцы до уровня гребня левой подвздошной кости. При внутривенном контрастировании отмечалось постепенное накопление контрастного препарата в зоне изменений с максимальным накоплением в паренхиматозную фазу. Примерные размеры образования составляли 12 (передне-задний на уровне бедра) × 10 (поперечный на уровне бедра) × 25 (с учетом распространенности в малый таз) см. Отмечался обширный отек подкожно-жировой клетчатки левого бедра и левой части таза.

Проведена биопсия кожных элементов передней поверхности левой бедренной области. Материал отправлен на морфологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое, молекулярно-генетическое и гистологическое исследования. Принято решение о начале специфической терапии доксорубицином в связи с предполагаемым диагнозом «ангиосаркома». Спустя 2 сут от начала терапии получено гистологическое заключение, подтверждающее наличие у пациентки ангиосаркомы.

Учитывая обширную распространенность опухоли, ее проникновение в область малого таза и прохождение магистральных сосудов в толще образования, хирургический метод лечения с куративной целью признан несостоятельным, так как осуществить адекватную резекцию образования без серьезных последствий не представлялось возможным. Опцию дистанционной лучевой терапии решено рассмотреть после оценки ответа на ПХТ.

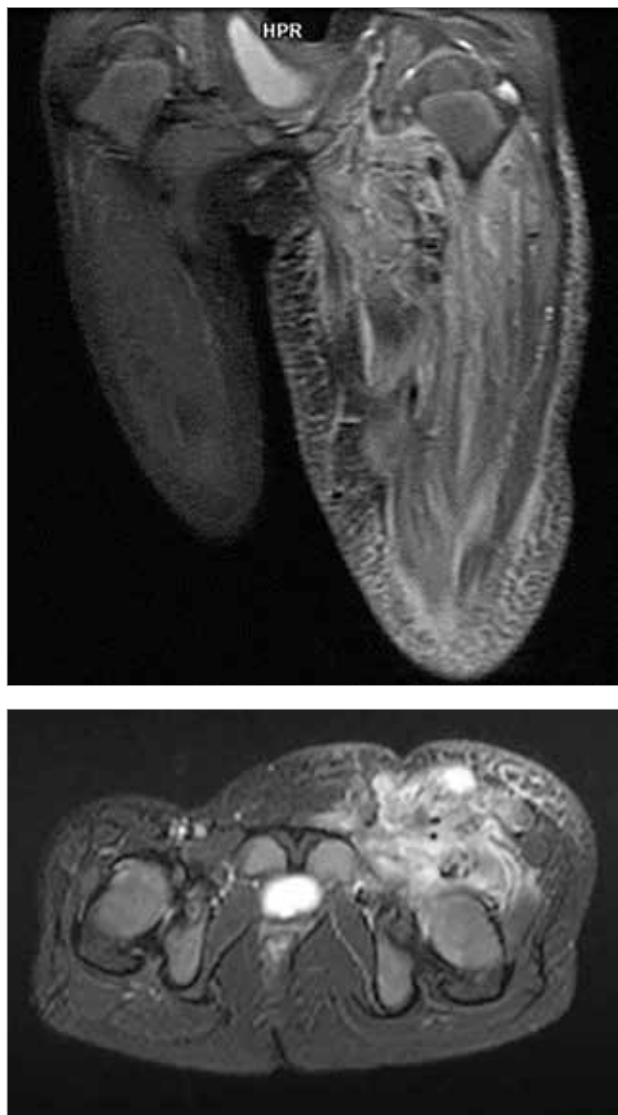
Продолжено проведение ПХТ по схеме I²VAd/I²VA с параллельным введением пропранолола в дозировке 1 мг/кг с интервалом 12 ч, учитывая его эффективность у пациентов взрослого возраста и безопасность данного препарата у детей. После 2 курсов ПХТ отмечалась отрицательная динамика в виде усиливающегося болевого синдрома, изменения цвета кожных элементов левого бедра, увеличения объема бедра в динамике, что расценено как прогрессия основного заболевания. Адекватная оценка размеров опухоли по данным МРТ была невозможна в связи с ее инфильтративным ростом. К этому времени получены результаты высокопроизводительного секвенирования (Next Generation Sequencing) ткани опухоли с использованием таргетной панели, где обнаружена онкогенная миссенс-мутация в гене *PIK3CA*. На основании полученных данных решено перейти

Рисунок 2

МРТ-исследование пациентки с ангиосаркомой кожи (сагиттальная и аксиальная проекции, T2-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жира)

Figure 2

MRI of the female patient with cutaneous angiosarcoma (sagittal and axial fat suppressed T2-weighted images)



на вторую линию терапии с использованием селективного ингибитора *PIK3CA* копанлисиба в комбинации с паклитакселом. Однако на фоне терапии второй линии отмечалось появление новых очагов на коже левого бедра и распространение процесса на область больших половых губ: отечность, появление папулезных элементов, гиперемия кожи (рисунок 3).

Купирования болевого синдрома достичь не удалось, несмотря на комбинированную анальгетическую терапию с использованием наркотических анальгетиков в высоких дозах. Ситуация трактовалась как прогрессирование заболевания. В целях уменьшения болевого синдрома принято решение о проведении лучевой терапии на область первичного очага в разовой очаговой дозе 5 Гр до СОД 25 Гр. Учитывая распространенность процесса, химиорезистентность опухоли и агрессивное течение заболевания, пациентка признана инкурабельной.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ангиосаркома является редкой опухолью мезенхимального происхождения, развивающейся преимущественно во взрослой популяции [1, 2]. Данный факт накладывает ограничения на изучение ангиосаркомы в педиатрической популяции.

По данным международной литературы, заболеваемость ангиосаркомой составляет в среднем 2–3 случая на 1 000 000 в год среди всей популяции [9, 10]. У детей соотношение мальчики:девочки составляет 4:3. Возрастной диапазон варьирует от 3 месяцев до 16 лет [11].

Рисунок 3

Прогрессирование кожного синдрома у пациентки с ангиосаркомой кожи

Figure 3

Progression of skin involvement in the female patient with cutaneous angiosarcoma



По результатам исследования CWS 81–96 в детской популяции, E. Bien и соавт. в 2010 г. представили сведения о 14 больных ангиосаркомой с медианой возраста 11,7 года (разброс 0,8–16,1 года), равным распределением среди мальчиков и девочек [4]. В опубликованном в 2020 г. M. Sparber-Sauer и соавт. исследовании группы CWS зафиксированы 12 пациентов, 3 из них в возрасте от 1 года до 5 лет, 4 – от 5 до 10 лет, 5 – старше 10 лет. Соотношение мальчики:девочки составило 0,5:1 [5].

Известные факторы риска, связанные с развитием ангиосаркомы, такие как хронический лимфатический отек, лучевая терапия, воздействие химических токсинов окружающей среды и инородных тел, хорошо изучены у взрослых пациентов [1, 12]. Также к факторам, повышающим риск возникновения ангиосаркомы, относятся наследственные синдромы, включающие нейрофиброматоз 1-го типа, синдром Маффуччи, герминальные мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*, двустороннюю ретинобластому и синдром Клиппеля–Треноне [12, 13]. Исследования документально подтвердили способность ангиосаркомы в редких случаях возникать из других образований, таких как винные пятна, гемангиомы и лимфангиомы [12, 14, 15].

Учитывая происхождение ангиосаркомы из эндотелиальных клеток сосудов, опухоли могут развиваться практически в любом органе. В настоящее время в Классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения, опубликованной в 2020 г., ангиосаркомы разделяют на ангиосаркомы мягких тканей и ангиосаркомы с первичным поражением костей [1, 2]. При этом приблизительно 4% всех ангиосарком первично возникают в костях [16]. При поражении мягких тканей преимущественной локализацией являются мягкие ткани туловища, таза, головы и шеи, средостения и внутренних органов (печень, сердце) [11]. При ангиосаркоме костей поражение может быть как солитарным, так и мультифокальным (до 40% случаев), с преимущественным поражением длинных трубчатых костей [16].

Ангиосаркома характеризуется агрессивным течением, высокой частотой развития местных рецидивов и склонностью к метастазированию [3, 4, 9, 12]. Клинически опухоль проявляется увеличивающимся болезненным образованием и иногда презентует острым кровотечением, анемией или коагулопатией [11]. Кожное поражение при ангиосаркоме первоначально может напоминать гематому или быть представлено множественными возвышающимися над поверхностью пурпурно-красными папулами. Подобная клиническая презентация может быть неправильно трактована как доброкачественное

образование, что затрудняет своевременную постановку диагноза [12].

E. Bien и соавт. [17] изучили 10 пациентов с детской ангиосаркомой и пришли к выводу, что эти новообразования образуют специфичную подгруппу детских СМТ, которые демонстрируют агрессивное клиническое поведение, обычно с местными рецидивами и метастазами. В исследовании, проведенном A. Ferrari и соавт. [3], 25% детских ангиосарком характеризовались наличием отдаленных метастазов на момент постановки диагноза. Распространяется ангиосаркома преимущественно гематогенным путем. Наиболее часто встречается метастатическое поражение легких, печени, костей, возможно поражение мягких тканей в области локализации первичной опухоли и региональных лимфатических узлов [18].

Рентгенологически поражение мягких тканей выглядит неспецифично. При проведении компьютерной томографии описывают массы, по плотности похожие на мышечную ткань, но с ярким гетерогенным накоплением контрастного вещества. Могут определяться большие питающие сосуды. При проведении МРТ на взвешенных изображениях выявляют гиперинтенсивные очаги с выраженными пустотами потока [18].

При поражении опухолевым процессом костей на томограммах определяются литические очаги, эксцентрические, локализованные в метадиафизе. Периостальная реакция может отсутствовать, отек мягких тканей может быть минимальным. При этом возможно множественное поражение одной и той же кости [19].

Позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография позволяет оценить распространенность опухолевого процесса и выявить метастазы ангиосаркомы [12].

Стандартом постановки диагноза ангиосаркомы является патоморфологическое исследование. В большинстве случаев макроскопически опухоль плотная, многоузловая, с плохо обозначенными границами, разновеликими полостями, заполненными кровью [11].

Ангиосаркомы мягких тканей состоят из среднего размера клеток, расположенных гнездами, солидно, сосочками и в виде зияющих сосудистых каналов. Опухолевые клетки имеют неправильные гиперхромные или везикулярные ядра и выраженные ядрышки. Цитоплазма эозинофильная с нечеткими границами. Опухоль обычно имеет вазоформирующую архитектуру с шиповидным видом и инфильтративными краями (рисунки 4) [11].

Важно отмечать наличие и объем эпителиоидного компонента опухоли, который является фактором плохого прогноза (рисунки 5).

В большинстве случаев ангиосаркому можно заподозрить при световой микроскопии путем выявления клеток, образующих рудиментарные сосудистые каналы. Однако вазоформирующая архитектура не всегда очевидна, что определяет потребность в использовании иммуногистохимического исследования. А.Т. Деугур и соавт. [20] опубликовали серию случаев из 15 ангиосарком, возникших во внутренних органах и мягких тканях у пациентов в возрасте 21 года и младше. Оценивались гистологические особенности, включая характер роста (вазоформирующий или солидный). Сплошные участки, состоящие из веретенообразных или эпителиоидных клеток, встречались более чем в 50% опухолей. Эпителиоидная морфология присутствовала, по крайней мере, очагово более чем в 50% случаев.

Рисунок 4

Гистологическое исследование: гиперклеточная опухоль, состоящая из веретеновидных, овоидных и эпителиоидных клеток с крайне высокой митотической активностью. Клетки формируют мелкие полости, заполненные эритроцитами. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 4

Histological examination: a hypercellular tumor composed of spindle-shaped, ovoid and epithelioid cells with extremely high mitotic activity. Cells form small spaces containing erythrocytes. Hematoxylin and eosin staining, × 200

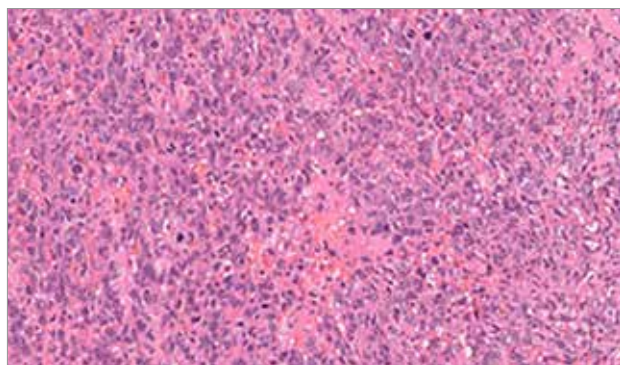
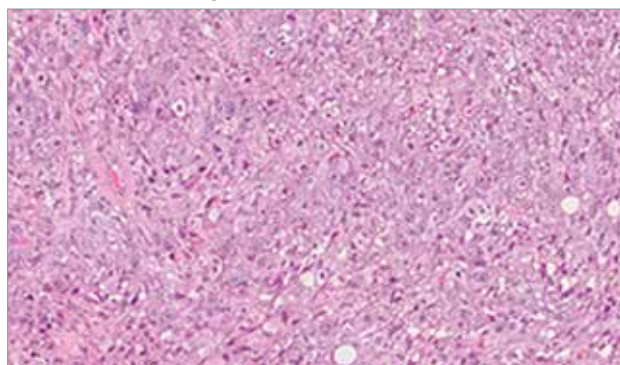


Рисунок 5

Гистологическое исследование: эпителиоидный компонент опухоли, который является важным прогностическим признаком. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Figure 5

Histological examination: the epithelioid component of the tumor which is an important prognostic feature. Hematoxylin and eosin staining, × 200



Иммуногистохимическое исследование является важным дополнительным методом в диагностике ангиосарком, особенно при низкодифференцированных формах. В клетках опухоли выявляется экспрессия сосудистых и эндотелиальных маркеров, таких как CD31, CD34 Factor VIII, Fli1, ERG [11] (рисунки 6, 7).

Общими молекулярно-генетическими изменениями при ангиосаркоме является активация сосудисто-специфических рецепторных тирозинкиназ, таких как TIE1, KDR, TEK и FLT1, и пути (PI3K)/Akt, обнаруживаемых в большинстве случаев [1, 13, 21]. Помимо этого, показано, что у молодых взрослых преобладают aberrации гена *CIC*, а при радиационно-обусловленной ангиосаркоме выявляют амплификацию протоонкогена *MYC*, у части больных диагностируют изменения в гене *TP53* [1]. Интересным представляется то, что ангиосаркомы с поражением костей и мягких тканей различаются по молекулярно-генетическим характеристикам. Так, активация сигнальных путей Rb1 и TGF- β явилась отличительным признаком ангиосаркомы костей [21]. Кроме того, обнаружены различные механизмы активации общего для ангиосарком сигнального пути

Рисунок 6

Иммуногистохимическое исследование: выраженная мембранная экспрессия клетками опухоли CD34. × 200

Figure 6

Immunohistochemistry: a marked membranous expression of CD34 by tumor cells. × 200

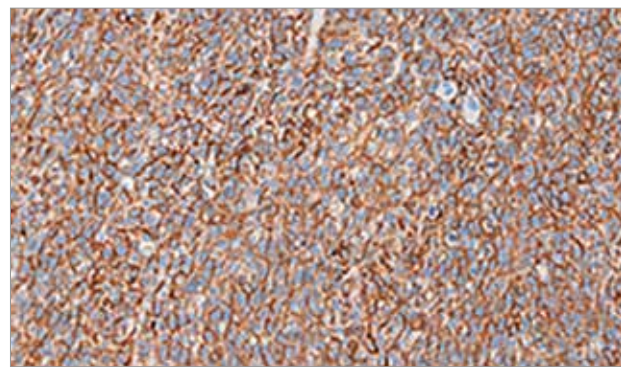
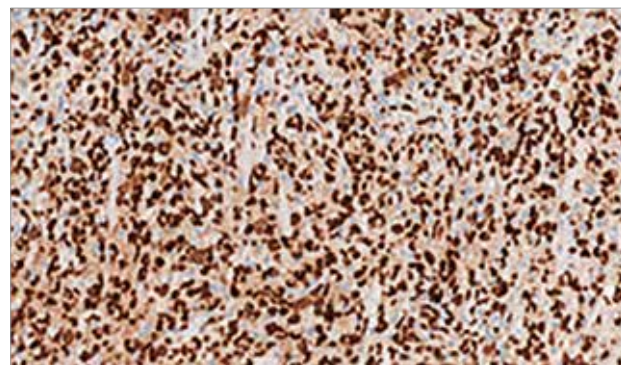


Рисунок 7

Иммуногистохимическое исследование: ядерная экспрессия клетками опухоли ERG. × 200

Figure 7

Immunohistochemistry: nuclear expression of ERG by tumor cells. × 200



(PI3K)/Akt: при поражении костей отмечалась сниженная экспрессия *PTEN*, а при поражении мягких тканей наблюдалась гиперэкспрессия *KIT* [21].

Дифференциальный диагноз ангиосаркомы в первую очередь следует проводить с гемангиомой, ювенильной ангиофибромой, эпителиоидной гемангиоэндотелиомой, солитарной фиброзной опухолью, саркомой Капоши, и другими заболеваниями [11, 12].

Стандартным подходом к лечению ангиосаркомы является радикальная хирургическая резекция. Однако в случаях нерезектабельности или метастатического характера ангиосаркомы химиотерапия потенциально может облегчить удаление опухоли за счет уменьшения ее размера и нивелирования метастатического поражения [22–24]. Необходимо подчеркнуть, что практически вся накопленная информация о терапии ангиосаркомы получена на взрослой популяции пациентов. При этом ряд цитостатических препаратов, редко используемых в рутинной клинической практике для лечения злокачественных новообразований у детей, таких как таксаны, включены в педиатрические схемы лечения ангиосаркомы на основе данных об их эффективности, продемонстрированной у взрослых [25].

У взрослых с метастатической формой СМТ стандартом терапии является использование антрациклинов (эпирубина или доксорубина), как правило, в сочетании с ифосфамидом. При этом показано, что ангиосаркома характеризуется сопоставимой с другими гистологическими вариантами СМТ чувствительностью к доксорубину [26, 27]. Кроме этого, в отличие от других СМТ при ангиосаркоме продемонстрирована эффективность таксанов, в частности паклитаксела и доцетаксела [25, 28]. По данным ретроспективного исследования EORTC, результаты лечения только паклитакселем сравнимы со схемами терапии на основе антрациклинов – частота объективных ответов (ЧОО) составила от 58 до 75% в зависимости от локализации новообразования [28].

На сегодняшний день не существует достаточных доказательств и прямых сравнений в поддержку определенной схемы в первой линии терапии, и поэтому на практике они используются последовательно [29]. В качестве второй линии терапии предпринимались попытки комбинации различных препаратов. Показана эффективность гемцитабина – антиметаболита из группы антагонистов пиримидинов. В ретроспективном анализе итальянской группы авторов, в который вошли 25 пациентов с распространенными формами ангиосаркомы, получавших монотерапию гемцитабином, ЧОО составила 68%, а медиана бессобытийной (БСВ) и общей (ОВ) выживаемости – 7 и 17 мес соответственно [30]. При этом рандомизированное проспективное исследо-

вание II фазы у пациентов с различными гистологическими вариантами СМТ и наличием отдаленных метастазов показало, что комбинация гемцитабина и доцетаксела превосходила монотерапию гемцитабином. Медиана БСВ составила 6,2 мес для группы гемцитабин/доцетаксел и 3 мес для монотерапии гемцитабином, медиана ОВ составила 17,9 мес и 11,5 мес соответственно [31].

Попытка улучшения эффективности терапии путем добавления к паклитакселу антиангиогенного препарата бевацизумаб успехом не увенчалась. Исследование II фазы данной комбинации продемонстрировало отсутствие ее преимуществ [32]. Однако добавление бевацизумаба в стандартную схему терапии второй линии с использованием гемцитабина и доцетаксела у пациентов с рецидивами и метастатическими формами СМТ показало обнадеживающие результаты – ЧОО составила 49% [33]. При ангиосаркоме данное сочетание препаратов нуждается в дальнейшем изучении в более крупных проспективных исследованиях.

В связи с тем, что ряд злокачественных сосудистых опухолей, включая ангиосаркомы, экспрессируют высокие уровни адренергических рецепторов, была предпринята попытка исследования эффективности ингибирования роста опухоли β-адреноблокатором пропранололом. В исследование E. Pasquier и соавт. вошли 7 пациентов с рецидивирующим/метастатическим заболеванием, получавших метроную терапию винбластином и метотрексатом в сочетании с пропранололом. У 5 пациентов наблюдался частичный ответ на терапию, а у 2 – полный ответ, при этом медиана выживаемости без прогрессирования составила 11 мес, а ОВ – 16 мес [34].

В попытке исследовать активность неселективных ингибиторов тирозинкиназ ретроспективно была оценена эффективность пазопаниба, одобренного для лечения СМТ, прогрессирующих на фоне лечения антрациклинами. Ответ на терапию был зафиксирован в 20% случаев, медиана выживаемости без прогрессирования для пациентов с ангиосаркомой составила 3 мес, медиана ОВ – 9,9 мес [35]. В 2021 г. D. Pink и соавт. были опубликованы результаты использования комбинации паклитаксела и пазопаниба при распространенных формах и рецидивах ангиосаркомы. Показана более высокая эффективность данной комбинации при ангиосаркомах поверхностных мягких тканей с БСВ 11,3 мес и ОВ 21,6 мес [36].

В 2017 г. в исследовании II фазы оценивалась безопасность и активность пембролизумаба – моноклонального антитела против PD-1 – при распространенных СМТ и саркомах костей. Несмотря на то, что ангиосаркомы не были включены в это

исследование, показано, что пембролизумаб обладает клинической активностью, особенно в когорте мягкотканых сарком с частотой ответа 18% [37]. В этом же году опубликовано сообщение об успешном лечении пембролизумабом пациента с метастатической формой ангиосаркомы с длительностью наблюдения 8 мес [38]. Исследование II фазы комбинации ипилимумаба и ниволумаба при метастатической и нерезектабельной ангиосаркоме, опубликованное M.J. Wagner и соавт. в 2021 г., продемонстрировало частоту общего ответа 25%, при этом 6-месячная БСВ составила 38% [39]. E. Rosenbaum и соавт. в своем ретроспективном исследовании показали увеличение выживаемости пациентов, получавших комбинированную терапию, включающую ингибиторы контрольных точек. Так, медиана БСВ составила 11,9 мес, ОВ – 42,5 мес [40].

В педиатрической популяции мало крупных исследований, описывающих мезенхимальные опухоли сосудистого происхождения.

В 2010 г. были опубликованы результаты наблюдения 32 пациентов из Польши и Германии, получавших лечение по поводу сосудистых опухолей высокой и промежуточной степеней злокачественности в 1981–2002 гг., у 14 из которых была диагностирована ангиосаркома. Течение ангиосаркомы в данном исследовании характеризовалось наличием известных прогностически неблагоприятных факторов при СМТ у детей: вовлечением глубоких мягких тканей (71,4%), большими размерами образования (в 64,2%), инвазией в окружающие структуры (в 71,4%), распространенной стадией заболевания (в 85,7%). Пациенты получали стандартную ПХТ, включающую ифосфамид, актиномицин Д и винкристин. Результаты лечения были разочаровывающими: медиана ОВ составила 27 мес, в живых остался только 1 пациент [4]. Таким образом, было показано, что ангиосаркома у детей является высокоагрессивной опухолью с плохим ответом на стандартную ПХТ.

Учитывая доказанную эффективность таксанов, в частности паклитаксела, у взрослых, немецкими исследователями из группы CWS в 2012 г. была выделена отдельная терапевтическая ветвь для лечения ангиосаркомы, включающая комбинацию VDC с паклитакселом. В ретроспективной оценке результатов лечения 12 пациентов по представленной схеме в сочетании с методами локальной терапии полный ответ был достигнут у 10 (83%) из 12 детей. Показатели 5-летней БСВ и ОВ составили 64% и 80% соответственно, что значительно выше, чем при использовании других терапевтических режимов. Таким образом, авторы сделали вывод, что добавление к стандартной системной терапии паклитаксела, а также агрессивный локальный контроль с проведением локальной лучевой терапии

позволили улучшить результаты лечения детей с ангиосаркомой [5].

Полученные в нашем исследовании данные в целом соответствуют описанным в международной литературе. Возраст пациентов был несколько меньше, чем в исследованиях европейских авторов [4, 5]. Интересной особенностью явилось то, что, несмотря на редкое поражение ангиосаркомой костей у детей, по данным мировой литературы, в нашем исследовании в 40% случаев (2/5 пациентов) отмечалось первичное поражение костных структур. Лишь у 1 пациента отмечалось поражение кожи и мягких тканей с характерной для взрослых пациентов клинической картиной и отдельными очагами поражения кожи в области локализации первичной опухоли. Поражения отдаленных органов и систем в момент постановки диагноза не было отмечено ни у одного пациента. Следует особо отметить, что в Классификации опухолей мягких тканей и костей Всемирной организации здравоохранения 2020 г. стадирование ангиосаркомы не рекомендуется, поскольку агрессивное течение заболевания не позволяет использовать стандартные для СМТ системы оценки распространенности опухолевого процесса [1].

Большинство включенных в анализ больных получали терапию в рамках специальных рекомендаций группы CWS для пациентов с ангиосаркомой. При этом у 2 из 4 пациентов, которым проводилась терапия в соответствии с ветвью для лечения ангиосарком протокола CWS, введение паклитаксела сопровождалось развитием инфузионных реакций, не позволивших продолжить лечение данным препаратом.

Важной с практической точки зрения явилась возможность замены паклитаксела на наб-паклитаксел, содержащий нанодисперсный паклитаксел, стабилизированный альбумином, без добавления этанола и макрогола глицерилрицинолеата. Последнее вещество рассматривается как ключевой элемент развития инфузионных реакций при использовании паклитаксела [41]. У 1 (50%) из 2 пациентов с реакцией гиперчувствительности на паклитаксел частичный ответ на терапию был достигнут после продолжения лечения с использованием наб-паклитаксела, что соответствует представленным в литературе сведениям о возможной эффективности такой замены.

Наши данные подтверждают агрессивный характер течения заболевания и в целом неблагоприятный отдаленный прогноз. Так, в 2 случаях отмечалось раннее прогрессирование заболевания на фоне проведения специфической терапии, у 1 пациента был констатирован рецидив заболевания после достижения полного ответа. Лишь 2 больных в настоящее время живы и не имеют признаков прогресси-

рования/рецидива заболевания после завершения специфической терапии.

Тем не менее полученные данные свидетельствуют о том, что у части пациентов проведение программного лечения, основанного на экстраполяции опыта у взрослых пациентов, в частности инкорпорирования в инициальную терапию таксанов (паклитаксел), может обеспечить длительный контроль над заболеванием. Наши данные также подчеркивают важность проведения локальной лучевой терапии, поскольку у 2 выживших пациентов не было отмечено неблагоприятных событий, несмотря на выполнение R1-резекции в одном случае и отсутствие хирургического лечения – в другом.

Интересными представляются полученные результаты лечения пациентов с рецидивами ангиосаркомы, свидетельствующие о потенциальной эффективности комбинаций на основе гемцитабина и таксанов при этом виде СМТ. Также важной, на наш взгляд, является возможность продолжительного контроля над заболеванием у пациентов с прогрессией/рецидивом: у 2 из 3 пациентов при констатации прогрессии/рецидива опухоли химиотерапевтическое лечение с использованием различных комбинаций препаратов проводилось в течение последующих 18 и 30 мес до момента смерти от заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение хотелось бы отметить необходимость проведения мультицентровых исследований, направленных на регистрацию большего числа случаев заболевания, лучшее понимание биологии педиатрической ангиосаркомы, а также эффективности молекулярно-направленной терапии и иммунотерапии при данном виде опухоли.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zatsarinnaya O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>
Toporkov M.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3851-6064>
Andreeva N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5626-218X>
Teleshova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>
Utalieva D.T. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7479-0007>
Stradomskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0621-191X>
Shcherbakov A.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8129-0545>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>
Bolshakov N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>
Sidorov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>
Kononov D.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>
Nechesnyuk A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>
Shamanskaya T.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>
Zhukov N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>
Kachanov D.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>

Литература

1. Thway K., Billings S.D. Angiosarcoma. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press. 2020. Pp. 176–8.
2. Nielsen G.P., Bovee J.V.M.G. Angiosarcoma of bone. In: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 5th ed. Lyon, France: IARC Press. 2020. Pp. 434–6.
3. Ferrari A., Casanova M., Bisogno G., Cecchetto G., Meazza C., Gandola L., et al. Malignant vascular tumors in children and adolescents: a report from the Italian and German Soft Tissue Sarcoma Cooperative Group. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (2): 109–14. DOI: 10.1002/mpo.10078
4. Bien E., Kazanowska B., Dantonello T., Adamkiewicz-Drozynska E., Balcerska A., Madziara W., et al. Factors predicting survival in childhood malignant and intermediate vascular tumors: retrospective analysis of the Polish and German cooperative paediatric soft tissue sarcoma study groups and review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1878–89. DOI: 10.1245/s10434-010-0991-6
5. Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Vokuhl C., Schmid I., Bien E., Seitz G., et al.; CWS Study Group. Endothelial cell malignancies in infants, children and adolescents: Treatment results of three Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe (CWS) trials and one registry. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67 (3): e28095. DOI: 10.1002/pbc.28095
6. [Электронный ресурс] Клинические рекомендации по лечению сарком мягких тканей у детей, 2020 г. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/76_1 (дата обращения 02.10.2023).
7. Amoroso L., Castel V., Bisogno G., Casanova M., Marquez-Vega C., Chisholm J.C., et al. Phase II results from a phase I/II study to assess the safety and efficacy of weekly nab-paclitaxel in paediatric patients with recurrent or refractory solid tumours: A collaboration with the European Innovative Therapies for Children with Cancer Network. *Eur J Cancer* 2020; 135: 89–97. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.04.031
8. Weiss A.R., Chen Y.L., Scharschmidt T.J., Chi Y.Y., Tian J., Black J.O., et al. Pathological response in children and adults with large unresected intermediate-grade or high-grade soft tissue sarcoma receiving preoperative chemoradiotherapy with or without pazopanib (ARST1321): a multicentre, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21 (8): 1110–22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30325-9
9. Scholsem M., Raket D., Flandroy P., Sciort R., Deprez M. Primary temporal

- bone angiosarcoma: a case report. *J Neurooncol* 2005; 75 (2): 121–5. DOI: 10.1007/s11060-005-0375-0
10. Colas M., G  razime A., Popescu D., Puzenat E., Chaigneau L., Woronoff A.S., et al. Angiosarcoma: A population-based cancer registry descriptive study of 45 consecutive cases diagnosed between 1979 and 2016. *Rare Tumors* 2020; 12: 2036361320979216. DOI: 10.1177/2036361320979216
 11. Ayadi L., Khabir A. Pediatric angiosarcoma of soft tissue: a rare clinicopathologic entity. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134 (3): 481–5. DOI: 10.5858/134.3.481
 12. Young R.J., Brown N.J., Reed M.W., Hughes D., Woll P.J. Angiosarcoma. *Lancet Oncol* 2010; 11: 983–91.
 13. Cao J., Wang J., He C., Fang M. Angiosarcoma: a review of diagnosis and current treatment. *Am J Cancer Res* 2019; 9 (11): 2303–13.
 14. Meis-Kindblom J.M., Kindblom L.G. Angiosarcoma of soft tissue: a study of 80 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 683–97.
 15. Goldblum J.R., Weiss S.W., Folpe A.L. Enzinger and Weiss's soft tissue tumors. ch. 23. *Malignant Vascular Tumors*: Mosby; 2014. pp. 703–32.
 16. Van IJendoorn D.G.P., Bov  e J.V.M.G. Vascular Tumors of Bone: The Evolution of a Classification Based on Molecular Developments. *Surg Pathol Clin* 2017; 10 (3): 621–35. DOI: 10.1016/j.path.2017.04.003
 17. Bien E., Godzinski J., Balcerska A., Rapala M., Izyska-Swieszevska E., Stachowicz-Stencel T., et al. Malignant vascular tumours in children: report from the Polish Pediatric Rare Tumors Study. *Med Wieku Rozwoj* 2004; 82: 145–58.
 18. Gaballah A.H., Jensen C.T., Palmquist S., Pickhardt P.J., Duran A., Broering G., Elsayes K.M. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *Br J Radiol* 2017; 90 (1075): 20170039. DOI: 10.1259/bjr.20170039
 19. [Electronic resource] Venkatesh M., Bell D., Qureshi P., et al. Angiosarcoma – bone. Reference article, *Radiopaedia.org*. URL: <https://doi.org/10.53347/rld-25427> (accessed on 12 Feb 2023).
 20. Deyrup A.T., Miettinen M., North P., Houry J.D., Tighiouart M., Spunt S.L., et al. Angiosarcoma of the viscera and soft tissue of children and young adults: a clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 332: 264–9.
 21. Verbeke S.L., Bertoni F., Bacchini P., Oosting J., Sciort R., Kren  cs T., Bov  e J.V. Active TGF-   signaling and decreased expression of PTEN separates angiosarcoma of bone from its soft tissue counterpart. *Mod Pathol* 2013; 26 (9): 1211–21. DOI: 10.1038/modpathol.2013.56
 22. Florou V., Wilky B.A. Current Management of Angiosarcoma: Recent Advances and Lessons From the Past. *Curr Treat Options Oncol* 2021; 22 (7): 61. DOI: 10.1007/s11864-021-00858-9
 23. Heinhuis K.M., IJzerman N.S., van der Graaf W.T.A., Kerst J.M., Schrage Y., Beijnen J.H., et al. Neoadjuvant Systemic Treatment of Primary Angiosarcoma. *Cancers (Basel)* 2020; 12 (8): 2251. DOI: 10.3390/cancers12082251
 24. Constantinidou A., Sauve N., Stacchiotti S., Blay J.Y., Vincenzi B., Grignani G., et al. Evaluation of the use and efficacy of (neo)adjuvant chemotherapy in angiosarcoma: a multicentre study. *ESMO Open* 2020; 5 (4): e000787. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000787
 25. Penel N., Bui B.N., Bay J.O., Cupissol D., Ray-Coquard I., Piperno-Neumann S., et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (32): 5269–74. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.3146
 26. Young R.J., Natukunda A., Liti  re S., Woll P.J., Wardelmann E., van der Graaf W.T. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group trials. *Eur J Cancer* 2014; 50 (18): 3178–86. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.10.004
 27. Judson I., Verweij J., Gelderblom H., Hartmann J.T., Sch  ffski P., Blay J.Y., et al.; European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (4): 415–23. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70063-4
 28. Schlemmer M., Reichardt P., Verweij J., Hartmann J.T., Judson I., Thyss A., et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer* 2008; 44 (16): 2433–6. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.07.037
 29. Florou V., Wilky B.A. Current and Future Directions for Angiosarcoma Therapy. *Curr Treat Options Oncol* 2018; 19 (3): 14. DOI: 10.1007/s11864-018-0531-3
 30. Stacchiotti S., Palassini E., Sanfilippo R., Vincenzi B., Arena M.G., Bochicchio A.M., et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012; 23 (2): 501–8. DOI: 10.1093/annonc/mdr066
 31. Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R., Priebat D.A., Okuno S.H., Samuels B., et al. Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 [corrected]. *J Clin Oncol* 2007; 25 (19): 2755–63. DOI: 10.1200/JCO.2006.10.4117. Erratum in: *J Clin Oncol* 2007; 25 (24): 3790.
 32. Ray-Coquard I.L., Domont J., Tresch-Bruneel E., Bompas E., Cassier P.A., Mir O., et al. Paclitaxel Given Once Per Week With or Without Bevacizumab in Patients With Advanced Angiosarcoma: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 (25): 2797–802. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8505
 33. Dickson M.A., D'Adamo D.R., Keohan M.L., D'Angelo S.P., Carvajal R.D., Gounder M.M., et al. Phase II Trial of Gemcitabine and Docetaxel with Bevacizumab in Soft Tissue Sarcoma. *Sarcoma*. 2015; 2015: 532478. DOI: 10.1155/2015/532478
 34. Pasquier E., Andr   N., Street J., Chougule A., Rekh   B., Ghosh J., et al. Effective Management of Advanced Angiosarcoma by the Synergistic Combination of Propranolol and Vinblastine-based Metronomic Chemotherapy: A Bench to Bedside Study. *EBioMedicine* 2016; 6: 87–95. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.02.026
 35. Koll  r A., Jones R.L., Stacchiotti S., Gelderblom H., Guida M., Grignani G., et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncol* 2017; 56 (1): 88–92. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1234068
 36. Pink D., Andreou D., Bauer S., Brodowicz T., Kasper B., Reichardt P., et al. Treatment of Angiosarcoma with Pazopanib and Paclitaxel: Results of the EVA (Evaluation of Votrient   in Angiosarcoma) Phase II Trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-06). *Cancers (Basel)* 2021; 13 (6): 1223. DOI: 10.3390/cancers13061223
 37. Tawbi H.A., Burgess M., Bolejack V., van Tine B.A., Schuetz S.M., Hu J., et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (11): 1493–501. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1. Erratum in: *Lancet Oncol* 2017; 18 (12): e711. Erratum in: *Lancet Oncol* 2018; 19 (1): e8.
 38. Sindhu S., Gimber L.H., Cranmer L., McBride A., Kraft A.S. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy – a case report. *J Immunother Cancer* 2017; 5 (1): 58. DOI: 10.1186/s40425-017-0263-0
 39. Wagner M.J., Othus M., Patel S.P., Ryan C., Sangal A., Powers B., et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother Cancer* 2021; 9 (8): e002990. DOI: 10.1136/jitc-2021-002990
 40. Rosenbaum E., Antonescu C.R., Smith S., Bradic M., Kashani D., Richards A.L., et al. Clinical, genomic, and transcriptomic correlates of response to immune checkpoint blockade-based therapy in a cohort of patients with angiosarcoma treated at a single center. *J Immunother Cancer* 2022; 10 (4): e004149. DOI: 10.1136/jitc-2021-004149
 41. Szebeni J., Muggia F.M., Alving C.R. Complement activation by Cremophor EL as a possible contributor to hypersensitivity to paclitaxel: an *in vitro* study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (4): 300–6.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

Анализ эффективности дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных сарком мягких тканей шеи у детей

Г.А. Полев^{1,2}, Н.С. Грачев¹, И.Н. Ворожцов¹, Н.В. Бабаскина¹, Д.Ю. Качанов¹, Т.В. Страдомская¹, М.В. Телешова¹, Е.Ю. Яременко¹

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

²АО «Ильинская больница», Красноярск

Проведено ретроспективное выборочное исследование с проспективным сбором катamnестических данных. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. С января 2013 г. по август 2020 г. (92 мес) 126 пациентов с саркомой мягких тканей (СМТ) головы и шеи перенесли лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В исследование были включены 25 пациентов, перенесших удаление внеорганной СМТ шеи, разделенных на 4 группы (рабдомиосаркома (РМС), не-РМС-подобные СМТ, РМС-подобные СМТ, СМТ IRS IV – с наличием отдаленных метастазов на инициальном этапе). Медиана возраста пациентов составила 2,6 (0,5; 5,0) года на момент постановки корректного диагноза. Медиана длительности наблюдения от дебюта симптомов до верификации корректного патоморфологического диагноза – 3,2 (1,6; 4,9) мес. Отмечена значительная доля (13/25, 52%) нарушений требуемой техники выполнения биопсии (избыточная/неинформативная биопсия, выполнение пункционной аспирационной биопсии), проведенной в условиях неспециализированного стационара. Корректный патоморфологический диагноз клинически и статистически значимо чаще выставлялся в референс-центре (20/25, 80%; $p = 0,003$). При этом более половины (8/13, 62%) патоморфологических диагнозов, установленных в условиях неспециализированного стационара, подвергались смене при пересмотре в референс-центре. Радикальное хирургическое удаление было достигнуто у 17/20 (85%) выживших пациентов, в 3/20 (15%) случаях повторное хирургическое вмешательство не требовалось в связи с достижением полного ответа на фоне проводимой программной терапии. Лучевая терапия применялась в 11/25 (44%) случаях. Программная терапия завершена у 19/25 (76%) пациентов, полный ответ был достигнут в 18/25 (72%) случаях, 2/25 (8%) пациента были признаны инкурабельными, 4/25 (16%) – скончались до завершения терапии. Послеоперационные осложнения различной степени тяжести выявлены в 10/25 (40%) случаях, что обусловлено объемом распространения СМТ и тяжестью состояния пациентов, получающих лечение в ходе интенсивной программной терапии. Медиана длительности наблюдения пациентов от верификации диагноза составила 33,2 (15,6; 74,2) мес. Пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 76,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 51,8; 89,5), 5-летняя бессобытийная выживаемость в отсутствие локальной прогрессии – 73,9% (95% ДИ 41,8–90,1). Несмотря на низкую долю пациентов с IRS IV (4/25, 16%), при их исключении 5-летняя ОВ составила 88,2% (95% ДИ 60,2; 96,9). Проведенное исследование выявило значимые недостатки дифференциальной диагностики внеорганных СМТ шеи у детей. В условиях оптимально подобранной программной терапии внеорганная локализация в области шеи позволяет преимущественно достигнуть радикального удаления в отсутствие калечащей операции в условиях специализированного учреждения, что обуславливает высокие показатели 5-летней ОВ и бессобытийной выживаемости пациентов при отсутствии отдаленных метастазов. Полученные результаты требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, злокачественная рабдоидная опухоль, дети, внеорганный, шея, хирургия, рабдомиосаркома, выживаемость, отдаленные метастазы, диагностика

Полев Г.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 37–51.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 31.08.2023
Принята к печати 02.10.2023

Контактная информация:

Полев Георгий Александрович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела хирургии головы и шеи и реконструктивно-пластической хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, руководитель Центра хирургии головы и шеи АО «Ильинская больница»
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: neck.masses@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 31.08.2023

Accepted 02.10.2023

An analysis of the effectiveness of differential diagnosis and surgical treatment of neck soft-tissue sarcomas in children

G.A. Polev^{1,2}, N.S. Grachev¹, I.N. Vorozhtsov¹, N.V. Babaskina¹, D.Yu. Kachanov¹, T.V. Stradomskaya¹, M.V. Teleshova¹, E.Yu. Iaremenko¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²Ilyinsky Hospital, Krasnogorsk

Correspondence:

Georgy A. Polev,

Cand. Med. Sci., a senior researcher
at the Department of Head and Neck Surgery
and Reconstructive Plastic Surgery
of the Dmitry Rogachev National Medical
Research Center of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology, Ministry
of Healthcare of the Russian Federation,
Director of Head and Neck Surgery Center
at the Ilyinsky Hospital
Address: 1 Samory Mashela St.,
Moscow 117997, Russia
E-mail: neck.masses@yandex.ru

We conducted a retrospective sample study with prospective collection of follow-up data. 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. In the time period from January 2013 to August 2020 (92 months), 126 patients with head and neck soft-tissue sarcomas (STS) received treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We included 25 patients who had undergone surgery for neck STS and divided them into 4 groups (rhabdomyosarcoma (RMS), non-RMS-like STS, RMS-like STS, IRS-IV STS – with distant metastasis at baseline). The median age at the time of correct diagnosis was 2.6 (0.5; 5.0). The median time from symptom onset to the verification of the correct pathomorphological diagnosis was 3.2 (1.6; 4.9) months. We discovered a significant number (13/25, 52%) of cases of biopsy that was performed improperly (excessive/non-diagnostic biopsy, fine-needle aspiration biopsy) at a general inpatient facility. The correct pathomorphological diagnosis was clinically and statistically much more often made at a reference center (20/25, 80%; $p = 0.003$). Moreover, more than half of pathomorphological diagnoses (8/13, 62%) made at a general inpatient facility were later changed at a reference center. Radical resection was achieved in 17/20 (85%) survivors. In 3/20 (15%) cases, a repeat surgery was not needed because of the patients' complete response to protocol-based treatment. Radiotherapy was carried out in 11/25 (44%) cases. Protocol-based treatment was completed in 19/25 (76%) patients, 18/25 (72%) patients achieved complete response, 2/25 (8%) patients were considered incurable, and 4/25 (16%) children died before the completion of therapy. Post-operative complications of varying severity were observed in 10/25 (40%) cases and were dependent on the degree of STS extension and the severity of the condition of the patients undergoing intensive protocol-based treatment. The median time of patient observation since diagnosis verification was 33.2 (15.6; 74.2) months. The five-year overall survival (OS) was 76.3% (95% confidence interval (CI) 51.8; 89.5), the five-year event-free survival without local disease progression – 73.9% (95% CI 41.8–90.1). Even though there weren't many patients with IRS-IV in our study (4/25, 16%), their exclusion from the analysis resulted in a higher 5-year OS rate: 88.2% (95% CI 60.2; 96.9). This study revealed significant problems in the differential diagnosis of neck STSs in children. In most patients receiving optimal protocol-based treatment, neck tumors can be radically removed at a specialized healthcare facility without mutilating surgery, which results in high 5-year OS and event-free survival rates in patients without distant metastasis. Our findings require further investigation in a larger sample of patients.

Key words: soft-tissue sarcomas, malignant rhabdoid tumor, children, neck, surgery, rhabdomyosarcoma, survival, distant metastasis, diagnosis

Polev G.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 37–51.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-37-51

«Внеорганные опухоли шеи» – термин, впервые предложенный Г.В. Фалилеевым в 1971 г. [1], разделившим опухоли шеи на органические и внеорганические по аналогии с опухолями забрюшинной локализации. Данный термин не имеет широкого применения в отечественной медицинской практике, в то время как его зарубежный аналог “neck masses” широко распространен с 1989 г. [2, 3]. Отмечаются высокая гетерогенность и редкость внеорганических опухолей шеи. Так, согласно исследованию L.P.A. Arboleda и соавт., в период 1986–2016 гг. (30 лет) из 7181 пациента со злокачественными новообразованиями (ЗНО) головы и шеи при исключении лимфаденопатии только 0,22% (16/7181) имели первичную локализации ЗНО в области шеи, из которых 7 (менее 0,1%) являлись саркомами мягких тканей (СМТ) шеи [4]. A. Cesmebasi и соавт. в рамках популяционного исследования, выполненного на основе данных SEER за период 1973–2008 гг. (35 лет), выявили 1088 случаев ЗНО головы и шеи у детей, однако внеорганические опухоли шеи рассматривались в гетерогенной группе «другие опухоли», в совокупности представлявшей менее 5% общего количества случаев [5].

СМТ – высокогетерогенная группа (более 39 нозологий) ЗНО, первично возникающих в мягких тканях и имеющих мезенхимальное происхождение

[6, 7]. Согласно определению Кооперированной группы по СМТ (Cooperative Weichteilsarkom Studiengruppe, CWS) Немецкого общества детских онкологов и гематологов (Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH) и отечественных клинических рекомендаций, построенных в том числе на основе протокола CWS-2009, СМТ подразделены на 4 основные группы [8, 9]:

1) локализованная форма рабдомиосаркомы (РМС):

- по гистологическому типу выделяют 4 типа опухолей;
- преимущественно хорошая чувствительность к химиотерапии;

2) РМС-подобные СМТ (локализованная форма):

- по гистологическому типу выделяют 4 нозологии: экстраоссальная саркома Юинга, периферическая примитивная нейроэктодермальная опухоль, синовиальная саркома, недифференцированная круглоклеточная саркома. Экстраоссальная саркома Юинга в настоящее время, согласно 5-му изданию Международной гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения, отнесена к основной группе сарком Юинга, в то время как недифференцированная круглоклеточная саркома была исключена из данной группы, что изменяет подход к лечению данных опухолей

[10]. Термин «РМС-подобные» постепенно покидает клинические рекомендации исследовательской группы CWS в связи с появлением новых молекулярно-генетических маркеров и текущими изменениями в классификации СМТ. Так, в последних рекомендациях других исследовательских групп синовиальные и недифференцированные саркомы рассматриваются в группе «не-РМС-подобные СМТ» [11, 12];

- хорошая чувствительность к химиотерапии;

3) не-РМС-подобные СМТ (локализованная форма):

- по гистологическому типу выделяют более 30–35 нозологий, включая злокачественные рабдоидные опухоли (ЗРО) (некоторые клинические рекомендации объединяют РМС-подобные СМТ и не-РМС-подобные СМТ) [7, 11];

- отмечается гетерогенная, преимущественно промежуточная чувствительность к химиотерапии, однако у ряда нозологий она отсутствует (например, злокачественная опухоль оболочек периферических нервов);

4) СМТ с изначально выявленными отдаленными метастазами:

- вне зависимости от гистологического типа опухоли, возраста пациента, локализации и объема распространения опухоли рекомендовано проведение интенсивной высокодозной многокомпонентной химиотерапии; продолжается поиск оптимальной схемы химиотерапии для данной группы.

Корректная и своевременная первичная и дифференциальная диагностика внеорганных СМТ в области шеи является критически важным фактором, который определяет оптимальный выбор тактики лечения и существенно влияет на прогноз заболевания. Сложности дифференциальной диагностики заключаются в высокой гетерогенности нозологий, отсутствии специфической клинической презентации, лабораторных и рентгенологических характеристик, что требует гистологической и иммуногистохимической верификации [13, 14]. Хирургическое лечение СМТ внеорганной шейной локализации, как правило, сопряжено с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений и носит отсроченный характер, требуя проведения неоадьювантной терапии, за исключением случаев, когда возможно изначально радикальное удаление опухоли. При планировании хирургического вмешательства учитываются клиническая ситуация и ответ на проведенную терапию.

Цель исследования – оценить эффективность дифференциальной диагностики и хирургического лечения внеорганных СМТ шеи у детей в рамках программной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное выборочное исследование с количественной методологией описания данных с неслучайным методом включения пациентов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Катамнестические данные пациентов собирались динамически: путем телефонного опроса, а также очного посещения пациентами НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В качестве критериев включения выступали:

1) возраст пациента на момент операции менее 18 лет;

2) первичная локализация внеорганной СМТ в области шеи;

3) патоморфологически и иммуногистохимически подтвержденный диагноз СМТ шеи, включая ЗРО;

4) наличие информированного согласия пациента или его законного представителя (в случае возраста пациента менее 15 лет) на участие в исследовании.

В качестве критерия не включения выступало отсутствие хирургического лечения в объеме удаления опухоли.

В качестве критериев исключения пациентов выступали:

1) отказ от продолжения участия в исследовании;

2) отсутствие ключевой информации, необходимой для оценки эффективности диагностики и/или проводимого лечения.

Всем пациентам на пред- и послеоперационном этапах выполнялись комплексное обследование и программная терапия согласно отечественным клиническим рекомендациям, одобренным Научно-практическим советом Минздрава России [9], и протоколу программной терапии немецкой группы CWS – CWS guidance, версия 2009 г. [8], утвержденному на заседании ученого совета ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (ныне ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России) от 20.12.2012, а также протоколу Европейского регистра по изучению ЗРО (European Rhabdoid Registry, EU-RHAB) [15].

В качестве локального контроля оценивались инициальное хирургическое вмешательство, second-look-операции и лучевая терапия (ЛТ). В связи с наличием случаев наиболее обширной резекции опухоли на этапе инициального оперативного вмешательства оценка хирургического лечения проводилась на основе операции, при которой выполнялся наиболее объемный резекционный этап («основная операция»), что позволило провести адек-

ватный анализ интра- и послеоперационных особенностей:

- 1) длительность хирургического этапа;
- 2) объем интраоперационной кровопотери;
- 3) интра-/послеоперационные осложнения;
- 4) необходимость послеоперационного наблюдения в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- 5) длительность послеоперационного наблюдения в условиях отделения хирургии.

При планировании хирургического этапа основным принципом определения предстоящего объема операции являлось выполнение радикального хирургического лечения (в отсутствие макро- и микроскопически определяемой остаточной опухоли). В случае невозможности выполнения радикальной операции в отсутствие инвалидизации пациента предпочтение преимущественно отдавалось комбинированному локальному контролю (с применением дистанционной ЛТ (ДЛТ)). По показаниям выполнялись фасциально-футлярная лимфодиссекция с микрохирургическим выделением и сохранением сосудистых/невральных структур, а также симульный/отсроченный реконструктивно-пластический этап. Показания к проведению ДЛТ определялись на основании рекомендаций протоколов CWS-2009 и EU-RHAB в зависимости от гистологического типа опухоли, краев резекции, группы риска, возраста пациента.

Статистический анализ

В связи с относительно малым объемом выборочной совокупности применение статистических методов было ограничено – преимущественно представлена традиционная описательная статистика в формате Me (Q1; Q3) или Me (Q1; Q3; min–max). Во всех случаях проводилась комплексная проверка соблюдения необходимых условий применения статистических критериев. За традиционный уровень значимости исследования было принято значение 0,05 (при сравнении 2 групп). По показаниям применялись точный двусторонний критерий Фишера, критерий Манна–Уитни, таблицы дожития и анализ Каплана–Майера (по состоянию на декабрь 2022 г.). Использовались статистические пакеты SPSS IBM Statistics V.26 и STATA/MP 16.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С января 2013 г. по август 2020 г. (92 мес) 126 пациентов с СМТ головы и шеи проходили лечение на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Согласно критериям отбора данное исследование описывает 25 пациентов с внеорганными СМТ шеи, перенесших хирургическое удаление опухоли на

базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациенты были распределены на 4 группы согласно протоколу CWS-2009 и отечественным клиническим рекомендациям:

- группа А ($n = 7$) – пациенты с РМС, в том числе 4/7 (57%) – с альвеолярной РМС (аРМС), 2/7 (29%) – с эмбриональной РМС (эРМС), 1/7 (14%) – с веретеноклеточной/склерозирующей РМС;
- группа Б ($n = 12$) – пациенты с не-РМС-подобной саркомой, включая 6/12 (50%) – с ЗРО, 4/12 (33%) – с инфантильной фибросаркомой и 2/12 (17%) – с ЗНО из оболочек периферических нервов;
- группа В ($n = 2$) – пациенты с РМС-подобной саркомой, включая случаи недифференцированной саркомы (1/2) и саркомы Юинга (1/2);
- группа Г ($n = 4$) – пациенты с IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) IV, включая 1/4 (25%) – с ЗРО и 3/4 (75%) – с аРМС.

Медиана возраста пациентов на момент постановки корректного диагноза составила 2,6 (0,5; 5,0) года, на момент основной операции – 3,0 (0,9; 6,9) года. Гендерное соотношение (мальчики:девочки) составило 1,1:1. Медиана длительности заболевания от дебюта симптомов до верификации корректного патоморфологического диагноза – 3,2 (1,6; 4,9) мес.

На момент дебюта симптомов отмечалось отсутствие специфической клинической презентации: в качестве наиболее частых жалоб выступали обнаружение новообразования в области шеи (18/25, 72%) и явления дыхательной недостаточности (одышка, затруднение дыхания) (4/25, 16%). Реже отмечались жалобы на боль в области мышц шеи (2/25, 8%), увеличение шейных лимфатических узлов (2/25, 8%), острая респираторная вирусная инфекция с катаральными явлениями (2/25, 8%), дисфагия (1/25, 4%), неврологические нарушения (1/25, 4%).

На момент первичной госпитализации в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выявлено потенцирование клинической презентации за счет стремительного увеличения объема новообразования: отмечены неврологические нарушения (8/25, 32%) и дыхательная недостаточность (7/25, 28%) различной степени тяжести, дисфагия (2/25, 8%). Дыхательная недостаточность отмечалась чаще в группе Г (IRS IV): 3/4 (75%) против 1/7 (14%), 3/12 (25%), 0/2 для групп А, Б, В соответственно. Неврологические нарушения отмечены во всех группах: 1/7 (14%), 4/12 (33%), 1/2 (50%), 2/4 (50%) – для групп А, Б, В, Г соответственно. Так, на момент поступления 3/7 (43%) пациента, у которых отмечена дыхательная недостаточность, являлись канюленосителями, 2/7 (29%) находились на искусственной вентиляции легких (трахеостомия выполнена в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева), 1/7 (14%) получал кислородную

поддержку, в 1/7 (14%) случае ввиду обширного распространения СМТ не удалось выполнить трахеостомию.

В качестве основной диагностической ошибки при инициальном обращении пациента к врачу (первичная диагностика) отмечалось предположение лимфаденита, представленное в трети случаев (7/25, 28%), при этом у 4/25 (16%) пациентов после выполнения пункционной аспирационной биопсии был выставлен диагноз лимфопролиферативного заболевания: неходжкинская лимфома (2/4, 50%), лимфома Ходжкина (1/4, 25%) и лимфома неуточненная (1/4, 25%). Важно отметить, что в 1/4 (25%) случае диагноз неходжкинской лимфомы, выставленный по месту жительства, повлек за собой длительную программную терапию по протоколам B-NHL-BFM-90m (группа стандартного риска) и HRG-ALL-BFM-90m (группа высокого риска) с последующей нерадикальной попыткой удаления по месту жительства. Корректный диагноз ЗРО установлен в условиях референс-центра через 8,7 мес после дебюта клинической презентации в ходе пересмотра операционного материала.

При проведении дифференциальной диагностики первичная операция в объеме биопсии выполнена в 15/25 (60%) случаях и преимущественно проводилась по месту жительства (11/15 против 4/15). Объемная резекция на инициальном этапе в отсутствие биопсии представлена в 10/25 (40%) случаях и преимущественно проводилась в условиях референс-центра (6/10 против 4/10), что было обусловлено в основном наличием витальных показаний для проведения объемной резекции. Радикальная резекция (R0) была достигнута в 1/10 случаев. Результаты анализа объема инициальной операции и эффективности дифференциальной диагностики при проведении патоморфологического исследования с иммуногистохимией, проводимой по показаниям, представлены в *таблицах 1, 2*.

Так, согласно данным, представленным в *таблице 1*, при проведении биопсии внеорганный СМТ шеи в 13/25 (40%) случаях были представлены нарушения требуемой техники, описанной в протоколе CWS-2009: у 4/15 (27%) пациентов выполнен избыточный объем биопсии, у 2/15 (13%) – биоптат был неинформативен, у 7/25 (28%) – выявлены неоднократные попытки пункционной аспирационной биопсии. Важно отметить, что в подавляющем большинстве случаев (9/10, 90%) отсутствие биопсии привело к инициально нерадикальной (R1/R2) попытке удаления СМТ, а наличие неинформативной биопсии повлекло необходимость выполнения повторной биопсии (1/2, 50%) и нерадикальной попытки удаления опухоли (1/2, 50%).

Согласно данным, представленным в *таблице 2*, при оценке эффективности патоморфологического

исследования выявлено, что пересмотр биоптата/операционного материала, полученного по месту жительства, отсутствовал только в 1/15 (7%) случаев: в 12/15 (80%) случаях препарат, полученный по месту жительства, направлялся на пересмотр в референс-центр, в 2/15 (13%) – пересмотр происходил по факту госпитализации пациента в референс-центр для прохождения лечения по основному заболеванию. Значимым преимуществом референс-центра является отсутствие/незначительная доля смены патоморфологического диагноза: корректный патоморфологический диагноз, который не менялся в дальнейшем, был выставлен в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в 12/12 (100%) случаях, в

Таблица 1

Анализ степени соблюдения требований протокола CWS-2009 при проведении инициальной операции на этапе дифференциальной диагностики

Table 1

An analysis of adherence to the CWS-2009 protocol as regards initial surgical procedures during differential diagnosis

Исследуемый признак Parameter	Число пациентов Number of patients	
	По месту жительства Local healthcare facility	Референс- центр ¹ Reference center ¹
Выполнена пункционная аспирационная биопсия A fine needle aspiration biopsy was performed	7/25*	Нет No
Выполнена биопсия A biopsy was performed	11/25**	4/25**
Отсутствует биопсия No biopsy was performed	4/25	6/25
Наличие неинформативной биопсии A non-diagnostic biopsy	2/11	Нет No
Избыточный ² объем биопсии An excessive ² biopsy	2/11	2/4
Инициально нерадикальная попытка удаления в отсутствие биопсии An initial non-radical resection without prior biopsy	4/4	5/6
Инициально радикальное удаление в отсутствие биопсии An initial radical resection without prior biopsy	Нет No	1/6
Инициально нерадикальная попытка удаления при неинформативной биопсии An initial non-radical resection in case of non-diagnostic results of biopsy	1/2**	Нет No

Примечание. * – выполнено 10 пункционных биопсий у 7 пациентов; ** – после неинформативной инцизионной биопсии, выполненной по месту жительства, в 1/2 случае проводилась повторная инцизионная биопсия в условиях референс-центра. ¹ – hereinafter, в качестве референс-центра здесь и далее рассматриваются различные специализированные учреждения Российской Федерации, признанные в качестве референс-центра согласно приказу Минздрава России №1372 от 25.12.2020; ² – согласно протоколу CWS-2009 адекватный объем инцизионной биопсии снижает риск опухолевой контаминации и позволяет при проведении second-look-операции выполнить en-bloc-резекцию тканей в отсутствие обширного пострезекционного дефекта, избыточная биопсия (расширенная/субтотальная/тотальная биопсия), в свою очередь, повышает риск опухолевой контаминации интактных тканей и может привести к обширному пострезекционному дефекту в дальнейшем, а также повышает риск нерадикальной резекции (R1/R2) [8].

Notes. * – 10 fine needle aspiration biopsies were performed in 7 patients; ** – in half of the cases, after a non-diagnostic incisional biopsy performed at a local healthcare facility repeat incisional biopsies were performed at reference centers. ¹ – a reference center is one of the specialized healthcare facilities in Russia recognized as reference centers in accordance with the order No. 1372 of 25 December 2020 of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; ² – according to the CWS-2009 protocol, an adequate incisional biopsy reduces the risk of tumor contamination and makes it possible to perform an en-bloc resection of the tumor during a second-look surgery and to avoid a large postsurgical defect, while an excessive biopsy (extensive/subtotal/total biopsy) increases the risk of tumor contamination of normal tissues (which can result in a large postsurgical defect) and the risk of non-radical resection (R1/R2) [8].

2/3 (67%) случаях при пересмотре препаратов в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, имеющих заключение иного референс-центра, проводилась смена диагноза, в то время как для региональных стационаров изначально корректный патоморфологический диагноз был установлен в 5/13 (38%) случаях информативных биоптатов.

Так, корректный патоморфологический диагноз клинически и статистически (20/25, 80%; $p = 0,003$) значимо чаще выставлялся в референс-центре:

1) в 40% (10/25) случаев диагноз был изначально выставлен в референс-центре;

2) в 40% (10/25) случаев корректный патоморфологический диагноз был выставлен в референс-центре при пересмотре биоптата/операционного материала;

3) более половины (8/13, 62%) патоморфологических диагнозов, выставленных в условиях неспециализированного стационара, подвергались смене при пересмотре в условиях референс-центра.

После инициальной операции распределение пациентов по клиническим группам согласно постоперационной классификации IRS было следующим: IRS I – 1/25 (4%), IRS II – 3/25 (12%), IRS III – 17/25 (68%), IRS IV – 4/25 (16%). Во всех случаях

дальнейший объем программной терапии определялся согласно стратификации пациентов по группам риска.

Локальный контроль был представлен во всех случаях. Выполнение second-look-операции потребовалось в 23/25 (92%) случаях: в 1/2 случае после инициальной радикальной операции (R0) и полного ответа на проводимую полихимиотерапию отсутствовали показания к выполнению second-look-операции или ЛТ, в 1/2 случае при IRS III был достигнут полный ответ на фоне проводимых полихимиотерапии и ДЛТ. Характеристика объема локального контроля и радикальности хирургического лечения в зависимости от группы исследования представлена на *рисунке 1*. Высокую долю случаев выполнения second-look-операции следует интерпретировать с осторожностью, так как она обусловлена дизайном исследования (в качестве критерия не включения принималось отсутствие хирургического лечения в объеме удаления новообразования).

Согласно данным, представленным на *рисунке 1*, в 15/23 (65%) случаях было достигнуто удаление R0 при выполнении second-look-операции. Важно отметить, что у 3/5 (60%) выживших пациентов с представленной R1/R2-резекцией было достиг-

Таблица 2

Анализ эффективности патоморфологического исследования биоптата или операционного материала, полученного в ходе инициальной операции

Table 2

An analysis of the effectiveness of histopathological examination of biopsy or surgical specimens obtained during initial surgery

Направление биоптата/операционного материала в референс-центр Submission of biopsy/surgical specimens to a reference center		
Изучаемый признак Parameter	Число пациентов Number of patients	
	Биоптат Biopsy samples	Операционный материал Surgical samples
Отсутствовал пересмотр в референс-центре No pathology review at a reference center	Нет No	1/25
Направлен в референс-центр (есть заключение гистологического исследования по месту жительства) Biopsy/surgical material was sent to a reference center (a local histology report is available)	5/25	5/25
Направлен в референс-центр (нет заключения гистологического исследования по месту жительства) Biopsy/surgical material was sent to a reference center (a local histology report is not available)	2/25	Нет No
Пересмотр препарата, полученного по месту жительства, в референс-центре при поступлении пациента A review of the locally obtained specimens at a reference center on patient admission	2/25	Нет No
Инициально гистологическое исследование проводилось в референс-центре An initial histological examination was performed at a reference center	6 /25	4/25
Дополнительный пересмотр в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева препаратов, инициально полученных/изученных в другом референс-центре An additional review of the histological specimens at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation that were initially obtained/examined at another reference center	3/3	
Эффективность постановки патоморфологического диагноза (n = 25) n, (%) Concordance between the initial and the final pathomorphological diagnosis (n = 25) n, (%)		
Смена диагноза не проводилась No change in diagnosis	Корректный диагноз инициально выставлен по месту жительства The correct diagnosis was initially established at a local healthcare facility	5 (20)
	Корректный диагноз инициально выставлен в референс-центре The correct diagnosis was initially established at a reference center	10 (40)
Смена диагноза Change in diagnosis	Диагноз, поставленный по месту жительства, изменен в ходе пересмотра препаратов в референс-центре The diagnosis made by a local pathologist was changed as a result of a review at a reference center	8 (32)
	Выставленного в референс-центре, при пересмотре в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева The diagnosis made by reference pathologists was changed as a result of a review at the D. Rogachev NMRCPhOI	2 (8)

нуто R0 при повторных операциях (1/3 – после развития продолженного роста, 1/3 – в ходе эндоскопического удаления остаточного компонента в просвете гортани, 1/3 – в ходе отсроченного реконструктивно-пластического этапа). Таким образом, на момент завершения программной терапии радикальное удаление (R0) было представлено у 17/20 (85%) выживших пациентов. Фасциально-фулярная шейная лимфодиссекция, проводимая по показаниям, была представлена в 10/25 (45%) случаях (в 5/10 случаях возраст пациента был меньше 3 лет, что исключало возможность выполнения ДЛТ). При этом в 3/10 (30%) случаях отсутствовали патоморфологические данные за наличие метастатического поражения удаленных лимфатических узлов (в 2/3 случаях возраст пациента был меньше 3 лет на момент хирургического лечения).

В связи с относительно малым объемом изучаемых групп сравнительный межгрупповой статистический анализ данных представляется нерепрезентативным. Описательный анализ клинических данных пациентов и объема терапии приведен в таблицах 3, 4.

Согласно данным, представленным в таблице 3, важно отметить, что преимущественно отсутствовали клинически значимые различия данных пациентов и особенностей терапии, включая хирургическое вмешательство. Однако в группе Б (не-PMC-подобные СМТ) отмечалось клинически и статистически более раннее развитие дебюта клинической презентации по сравнению с группой А (PMC): 1,1 года против 3,5 года ($U = 17,000$; $p = 0,035$). При этом не было выявлено значимых межгрупповых различий ($U = 35,000$; $p = 0,554$) длительности дифференциальной диагностики данных новообразований (3,0 мес и 3,6 мес для групп А и Б соответственно). Возраст старше 10 лет на момент диагностики СМТ отмечен у 3/25 (12%)

пациентов: 1/7 (14%) в группе А (PMC) и 2/4 (50%) в группе Г (IRS IV).

Патоморфологически подтвержденное поражение регионарных лимфатических узлов отмечено у 8/25 (32%) пациентов: 1/7 (14%) случай в группе А, 4/12 (33%) – в группе Б, 3/4 (75%) – в группе Г. В группе В (PMC-подобные СМТ) не отмечено случаев патоморфологически подтвержденного регионарного метастазирования. Перестройка гена *FOXO1* выявлена у 3/7 (43%) пациентов с аPMC, при этом в 2/3 случаях на инициальном этапе были выявлены отдаленные метастазы (группа Г).

В качестве интраоперационных осложнений преимущественно выступали ранения невральнососудитых структур, обусловленные их вовлечением в опухолевый процесс: пересечение блуждающего и диафрагмального нервов (1/25, 4%), локальное ранение стенки внутренней яремной вены (2/25, 8%), перевязка наружной сонной артерии (1/25, 8%). Выполнена симультанная микрохирургическая пластика блуждающего нерва. Доля интраоперационной кровопотери выше клинически значимого порога в 15% ОЦК при наиболее обширном резекционном этапе не превышала 12% (3/25) и не зависела от группы исследования, составив 2/12 (17%) случая для группы Б и 1/4 (25%) – для группы Г; медиана объема интраоперационной кровопотери составила 4,6% ОЦК (1,9; 8,5), или 50 мл (20; 100).

В качестве послеоперационных осложнений выступали преимущественно инфекционные (3/25, 12%), а также транзиторные парез лицевого нерва и плексопатия плечевого сплетения (2/25 и 1/25 соответственно). Также отмечены ишемическое поражение центральной нервной системы на фоне нарушения проходимости внутренней сонной артерии на уровне опухолевого роста (1/25, 4%), синдром Горнера (1/25, 4%), сиалорея (1/25, 4%), оростомы (1/25, 4%). Хирургическое вмешательство по поводу

Рисунок 1

Объем хирургического лечения при достижении локального контроля

Figure 1

The extent of surgical treatment given to achieve local control

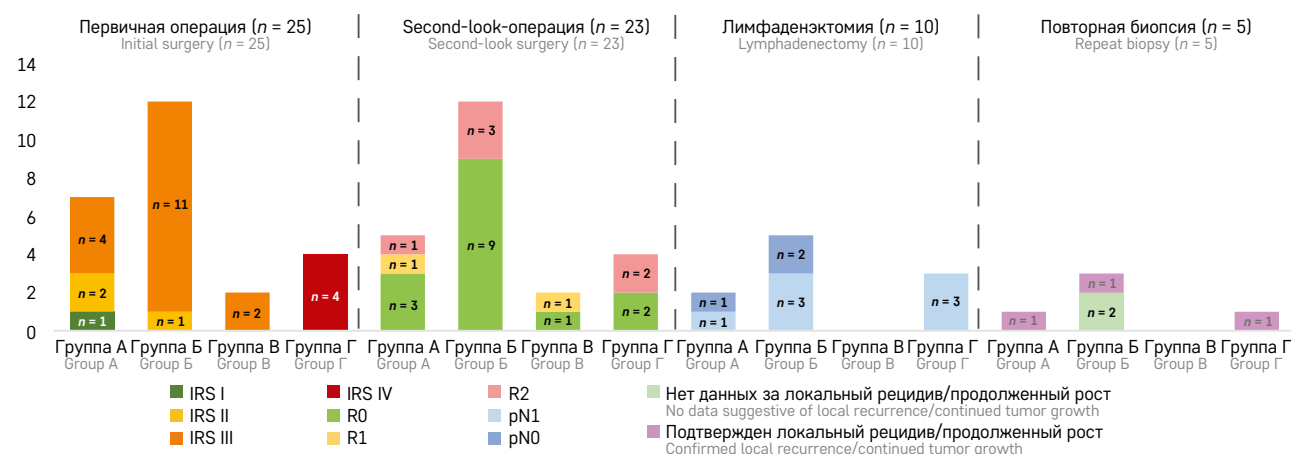


Таблица 3
Результаты сравнительного анализа данных пациентов с внеорганной РМС (группа А) и не-РМС-подобной СМТ шеи (группа Б)
Table 3
A comparative analysis of data from the patients with rhabdomyosarcoma (RMS) (group A) and non-RMS-like sarcoma located in the soft tissues of the neck (group B)

Исследуемый признак Parameter	Группа А (n = 7) Group A (n = 7)	Группа Б¹ (n = 12) Group B¹ (n = 12)
1	2	3
Гендерное соотношение, мальчики:девочки Gender ratio, boys:girls	2:5	7:5
Возраст пациента на момент дебюта клинической презентации, Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the onset of clinical manifestation, Me (Q1; Q3; min-max), years	3,5 (1,7; 9,6; 1,6–17,7)	1,1 (0,03; 2,9; 0,1–5,0)
Возраст пациента на момент верификации корректного диагноза, Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the time of diagnosis verification, Me (Q1; Q3; min-max), years	3,8 (3,6; 9,7; 1,9–17,9)	1,3 (0,2; 3,5; 0,1–5,5)
Возраст пациента на момент основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), годы The patient's age at the time of the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), years	4,2 (3,6; 9,7; 1,9–17,9)	1,7 (0,4; 3,7; 0,2–5,9)
Длительность наблюдения от дебюта до верификации корректного диагноза³, Ме (Q1; Q3; min-max), мес Time from symptom onset to diagnosis³ verification, Me (Q1; Q3; min-max), months	3,0 (1,2; 3,8; 1,0–7,1)	3,6 (1,6; 6,1; 0,8–8,7)
Наличие регионарных метастазов Regional metastases	1/7	4/12
Первичная операция Primary surgery	Биопсия Biopsy	8/12
	Попытка удаления (R1/R2) R1/R2 resection	4/12
	Радикальное удаление (R0) Radical resection (R0)	Нет No
IRS	IRS I	Нет No
	IRS II	2/7
	IRS III	4/7
Объем локального контроля Local control	Только инициальная операция Initial surgery only	1/7
	Инициальная и second-look-операция Initial and second-look surgery	3/7
	ДЛТ в отсутствие second-look операции EBRT, no second-look surgery	1/7
	ДЛТ после second-look-операции EBRT after the second-look surgery	2/7
	Инициальная Initial	3/7
Основная операция² Main surgery²	Second-look	4/7
		11/12
Длительность основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), мин The length of the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), min	180,0 (105,0; 195,0; 80,0–200,0)	182,5 (116,3; 238,8; 75,0–305,0)
Объем кровопотери при основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), мл The blood loss volume during the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), mL	50,0 (30,0; 70,0; 10,0–100,0)	20,0 (10,0; 65,0; 10,0–450,0)
Объем кровопотери при основной операции², Ме (Q1; Q3; min-max), % ОЦК The blood loss volume during the main surgery², Me (Q1; Q3; min-max), % of CBV	4,4 (0,8; 5,5; 0,4–6,7)	4,2 (1,4; 8,3; 0,8–40,0)
Наличие осложнений Complications	Интраоперационные Intraoperative	Нет No
	Послеоперационные Postoperative	4/7

1	2	3
Наличие шейной лимфаденэктомии Cervical lymphadenectomy	2/7	5/12
Необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ The need for postoperative follow-up in the ICU	3/7	9/12
Длительность послеоперационной госпитализации ⁴ , Ме (Q1; Q3; min-max), сут The duration of the postoperative hospital stay ⁴ , Me (Q1; Q3; min-max), days	Без учета наблюдения в ОРИТ Without ICU length of stay	8,0 (7,0; 13,0; 2,0–22,0)
	С учетом наблюдения в ОРИТ With ICU length of stay	9,0 (7,0; 18,0; 3,0–23,0)
Длительность наблюдения от операции до продолжения программной терапии, Ме (Q1; Q3; min-max), сут Time from surgery to the continuation of protocol-based treatment, Me (Q1; Q3; min-max), days	12,0 (8,0; 32,0; 6,0–38,0)	11,0 (8,0; 18,0; 7,0–43,0)
Длительность катамнестического наблюдения после основной операции, Ме (Q1; Q3; min-max), мес Duration of follow-up after the main surgery, Me (Q1; Q3; min-max), months	14,8 (3,0; 64,5; 0,4–77,1)	50,6 (21,0; 79,1; 4,6–98,5)
Общая длительность наблюдения от момента верификации корректного диагноза, Ме (Q1; Q3; min-max), months Total time of patient observation since diagnosis verification, Me (Q1; Q3; min-max), months	37,6 (2,7; 64,3; 0,4–77,0)	52,9 (26,3; 82,8; 6,8–99,6)
События Events	Отсутствие No	9/12
	Локальная прогрессия Local progression	1/12
	Комбинированная прогрессия Combined progression	1/12
	Системная прогрессия Systemic progression	1/12
	Летальный Death	1/12
Исход на момент последнего наблюдения Outcome at the last follow-up	Пациент признан incurable The patient was recognized as incurable	1/12
	Жив без событий Alive, no events	2/12
	Полная ремиссия Complete remission	8/12

Примечание. ОЦК – объем циркулирующей крови. ¹ – в состав данной группы входили 6 (50%) пациентов с ЗРО, 4 (33%) – с инфантильной фибросаркомой и 2 (17%) – со злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов; ² – в качестве основной операции выступает наиболее объемный резекционный этап хирургического лечения; ³ – длительность наблюдения от возникновения инициальных симптомов до верификации корректного диагноза; ⁴ – длительность наблюдения после основной операции в условиях хирургического отделения.

Note. EBRT – external beam radiation therapy; OSU – circulating blood volume; ICU – intensive care unit; ¹ – this group included 6 (50%) patients with malignant rhabdoid tumor, 4 (33%) patients with infantile fibrosarcoma and 2 (17%) patients with malignant peripheral nerve sheath tumor; ² – the most extensive resection is considered as a main surgery; ³ – time from the onset of initial symptoms to diagnosis verification; ⁴ – the duration of observation after the main surgery at the Department of Surgery.

послеоперационных осложнений потребовалось только в связи с наличием оростомы, развившейся вследствие неприживления кожно-фасциально-мышечного лоскута – выполнена микрохирургическая пластика большой грудной мышцей.

Программная терапия завершена у 19/25 (76%) пациентов, комбинированный локальный контроль с ДЛТ проводился у 11/25 (44%), полный ответ был достигнут у 18/25 (72%). Медиана длительности наблюдения за живущими пациентами от момента верификации диагноза составила 55,7 (37,6–77,0) мес для группы А, 73,6 (25,0–99,6) мес для группы Б, 91,8 (52,9–130,7) мес для группы В и 14,4 мес продолжалось наблюдение за выжившим пациентом из группы Г.

При оценке исходов лечения локальная прогрессия была отмечена в 3/25 (12%) случаях: 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б, 1/2 (50%) – в группе В, в группе Г не наблюдалось случаев локальной прогрессии. При этом у 1/3 пациента локальная прогрессия была отмечена дважды после хирургического лечения, проведенного по месту жительства, в условиях НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева была достигнута R0-резекция и на момент последнего наблюдения у данного пациента отмечалась полная ремиссия в отсутствие дополнительных событий.

Системная прогрессия была отмечена в 6/23 (26%) случаях и представлена во всех группах – преимущественно в группе Г (IRS IV) – 3/4 (75%) случая, а также 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б, 1/2 (50%) – в группе В.

Единственный случай комбинированной прогрессии (1/25, 4%) был отмечен в группе Б (1/12, 8%) после программной терапии по поводу лимфомы Беркитта и последующего нерадикального хирургического лечения по месту жительства у пациента с экстракраниальной экстракраниальной рабдоидной опухолью.

Было зарегистрировано 5/25 (20%) летальных исходов: 1/7 (14%) случай в группе А, 1/12 (8%) – в группе Б и 3/4 (75%) – в группе Г. В 4/5 (80%) случаях летальный исход обусловлен системной прогрессией до завершения программной терапии, у 1/5 (20%) пациента отмечен отдаленный рецидив (системная прогрессия) после завершения программной терапии. Кроме того, 2/25 (8%) пациента признаны инкурабельными ввиду наличия системной прогрессии в условиях отсутствия ответа на программную терапию, на момент последнего наблюдения пациенты были живы.

Важно отметить, что во всех (3/3, 100%) случаях наличия перестройки *FOXO1* был отмечен летальный исход, в то время как в отсутствие данной перестройки все пациенты с аРМС (4/4, 100%) были

живы на момент последнего наблюдения вне зависимости от наличия/отсутствия отдаленного метастазирования. В случае наличия ЗРО внеорганной шейной локализации в 2/7 (29%) случаях был отмечен летальный исход на фоне комбинированной и системной прогрессии, в 1/7 (14%) случае пациент признан инкурабельным на фоне системной прогрессии, 4/7 (57%) пациента живы в отсутствие события на момент последнего наблюдения.

Результаты описательного анализа 5-летней общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации представлены в *таблице 5*. В связи с относительно малым объемом выборки проведение сравнительного анализа кумулятивной вероятности дожития между группами А–Г представляется методически некорректным.

Так, согласно данным, представленным в *таблице 5* и на *рисунке 2*, ожидаемо отмечается клинически более высокая ОВ пациентов в отсутствие отдаленных метастазов, выявленных на инициальном этапе (88,2% против 76,3%). При этом кривые дожития при оценке БСВ в отсутствие локальной прогрессии сливаются, что связано с отсутствием случаев локальной прогрессии у пациентов из группы IRS IV. Важно отметить, что различия в ОВ выявлены при относительно небольшой доле пациентов, которая в IRS IV составляла 16% (4/25). Пятилетняя ОВ для пациентов с ЗРО составила 67,7% (SE 18,9; 95% ДИ 20,5; 90,9), 5-летняя БСВ – 57,1% (SE 18,7; 95% ДИ 17,2; 83,7).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Г.В. Фалилеев впервые в отечественной практике отметил, что отсутствие специфической клинической презентации в условиях стремительного роста опухоли затрудняет первичную и дифференциальную диагностику внеорганных СМТ шеи [16]. Современные методы диагностики (от визуализации до молекулярно-генетического исследования) СМТ претерпели значимые изменения: приобрели системный характер и широкие возможности [17–19]. Однако доля корректного диагноза при дифференциальной диагностике внеорганных опухолей шеи у детей на предоперационном этапе остается низкой, не превышая 39–58% [2, 20].

Проведенное исследование подтверждает сохранение значимых недостатков первичной диагностики внеорганных СМТ шеи у детей: в более трети случаев (11/25, 44%) в качестве первичного диагноза выступали лимфаденопатия или лимфопролиферативное заболевание. При проведении дифференциальной диагностики в 80% случаев (20/25; $p = 0,003$) корректный патоморфологический диагноз был установлен в референс-центре. При этом более поло-

вины (8/13; 62%) патоморфологических диагнозов, выставленных по месту жительства, подвергались смене при пересмотре в условиях референс-центра. Также были выявлены значительная доля случаев нарушения требуемой техники проведения биопсии (13/25; 52%) и высокая относительно стремительного опухолевого роста длительность верификации корректного диагноза, медиана составила 3,2 (1,6; 4,9) мес.

Высокая гетерогенность нозологий и редкость СМТ внеорганной шейной локализации затрудняют не только дифференциальную диагностику, но и анализ и представление данных: с 01.2013 по 08.2020 (92 мес) в условиях крупного федерального референс-центра 25 пациентов были включены в исследование согласно критериям отбора. При этом предложенное в рамках ведущих отечественных и зарубежных клинических рекомендаций деление СМТ на 4 группы, на первый взгляд, приводит к включению в группу «не-PMC-подобные саркомы» (группа Б в данном исследовании) такие полярные нозологии, как инфантильная фибросаркома, злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов и экстракраниальная экстракраниальная рабдоидная опухоль. Однако прогноз, роль хирургического лечения, объем химиотерапии и ЛТ систематизируются в условиях риск-адаптированных протоколов при стратификации пациентов согласно группам риска с учетом таких показателей, как:

а) гистологический тип (любая/ЗРО/десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль), статус регионарных лимфатических узлов, группа IRS и инициальный размер опухоли $\leq 5 / > 5$ см – для CWS-2009 и отечественных клинических рекомендаций [8];

б) гистологический тип (синовиальная саркома/не-PMC-подобные СМТ взрослого типа), группа IRS, степень дифференцировки (G), инициальный размер опухоли $\leq 5 / > 5$ см и N1 в отсутствие лимфодиссекции – для клинических рекомендаций Европейской группы по изучению СМТ у детей (European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group, EpSSG) [11];

в) группа IRS, степень дифференцировки (G), инициальный размер опухоли $\leq 5 / > 5$ см и N1 в отсутствие лимфодиссекции – для клинических рекомендаций Группы детской онкологии (Children's Oncology Group, COG); при выборе лечения также дополнительно учитывается степень чувствительности опухоли к химиотерапии [12, 21].

Так, низкая группа риска не-PMC-подобных СМТ также обозначается EpSSG, как “surgery alone group”, так как в данной группе отсутствуют показания к применению полихимиотерапии или ДЛТ, при этом такие пациенты обладают благоприятным прогнозом. Противоположностью данной группе являются паци-

енты с СМТ и инициально выявленными отдаленными метастазами (группа Г в данном исследовании), которые требуют интенсивной мультимодальной программной терапии, обладая наименее благоприятным прогнозом, что значимо отражается на показателях БСВ и ОВ общей группы пациентов с СМТ [8, 11, 22–25]. Это также было подтверждено в данном исследовании: несмотря на то, что доля пациентов с IRS IV составила 16% (4/25), 5-летняя ОВ была равна 88,2% (95% ДИ 60,2; 96,9) при их исключении против 76,3% (95% ДИ 51,8; 89,5). Так, несмотря на наличие клинически и статистически значимой тенденции увеличения доли выживших пациентов с PMC (IRS IV) при сравнении исследований, выполненных в 1999–2004 и 2006–2008 гг.: 15% (95% ДИ 8; 23) против 30% (95% ДИ 20; 40) соответственно ($p = 0,0014$) [26], отмечено отсутствие значимых изменений 5-летней БСВ (не превышающей 30%) данной группы пациентов [25–27]. Проблема выбора оптимальной тактики лечения СМТ остается нерешенной. В рамках данного исследования 75% (3/4) пациентов с IRS IV скончались в течение первых 17,4 мес наблюдения от верификации корректного диагноза.

Отмеченная высокая доля 5-летней ОВ для пациентов с ЗРО (67,7% в группе исследования против 17–33%, по данным литературы) [22, 28, 29] может быть объяснена высокой долей достигнутого радикального удаления (5/7 – R0-резекция, в 1/7 случае после R0-удаления внеканального компонента опухоли отсутствовали показания для его выполнения ввиду наличия полного ответа на программную терапию), значительной долей пациентов, возраст которых на момент дебюта заболевания превышал 1 год (4/7, 58%), низкой частотой отдаленных метастазов (1/7, 14%), а также относительно малым объемом изучаемой группы.

Результаты хирургического лечения СМТ внеорганной шейной локализации, приведенные в данной статье, соответствуют основным требованиям, предъявляемым к объему локального контроля ведущими группами лечения СМТ данной локализации [8, 9, 11, 15]: радикальность хирургического лечения не зависела от группы исследования и была достигнута у 17/20 (85%) выживших пациентов, в 3/20 (15%) случаях повторное хирургическое вмешательство не требовалось в связи с достижением полного ответа на фоне проводимой программной терапии (у данных пациентов не было выявлено локальной или комбинированной прогрессии). Отмечалась низкая частота развития локальной/комбинированной прогрессии: из выявленных 3/25 (12%) случаев локальной и 1/25 (4%) случая комбинированной прогрессии более трети случаев (1/3 и 1/1 соответственно) были выявлены после нерадикального хирургического лечения,

Таблица 4
Характеристика пациентов с внеорганной РМС-подобной СМТ (группа В) и пациентов с наличием отдаленных метастазов (группа Г)
Table 4
Characteristics of patients with RMS-like sarcoma located in the soft tissues of the neck (group B) and patients with distant metastases (group Г)

Изучаемый признак Parameter	Пациент 1 Patient 1	Пациент 2 Patient 2	Пациент 3 Patient 3	Пациент 4 Patient 4	Пациент 5 Patient 5	Пациент 6 Patient 6
1 Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male	Мужской Male	Женский Female	Мужской Male	Женский Female
Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at diagnosis, years	3 года 3 years	2 года 8 месяцев 2 years 8 months	1 год 9 месяцев 1 year 9 months	4 месяца 4 months	11 лет 8 месяцев 11 years 8 months	11 лет 1 месяц 11 years 1 month
Гистология Histology	Недифференци- рованная саркома Undifferentiated sarcoma	Саркома Юинга Ewing sarcoma	аРМС, FOXO1+ Alveolar RMS, FOXO1+	Экстракраниальная рабдоидная опухоль Extracranial rhabdoid tumor	аРМС, FOXO1- Alveolar RMS, FOXO1-	аРМС, FOXO1+ Alveolar RMS, FOXO1+
Инициальный объем опухоли, см ³ Initial tumor volume, cm ³	17,7	Нет данных No data	91,1	151,0	Нет данных No data	8,0
TNM	T2bN0M0	T2bN0M0	T2bN0M1	T2bN1M1	T2bN1M1	T2aN1M1
Первичная операция Primary surgery	Биопсия, избыточный объем Excessive biopsy	Нерадикальная попытка удаления Non-radical resection	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy	Биопсия, адекватный объем Adequate biopsy
IRS	III	III	IV	IV	IV	IV
Терапия Treatment	VAIA III + R2 + I2V №3 (без введения актиномицина) + ДЛТ VAIA III + R2 + I2V №3 (no actinomycin) + EBRT	R2 + VAIA III №5 + ДЛТ + VAIA III №3 (без введения адриамицина) + прогрессия + вторая линия + ДЛТ + прогрессия + третья линия + R1 R2 + VAIA III №5 + EBRT + VAIA III №3 (no Adriamycin) + progression + second-line therapy + EBRT + progression + third-line therapy + R1	CEVAIE №4 + R2 + CEVAIE №3 (без введения актиномицина Д) + ДЛТ + CEVAIE №2 CEVAIE №4 + R2 + CEVAIE №3 (no actinomycin D) + EBRT + CEVAIE №2	Dox, ICE, VCA, Dox + R2	VAIA III №4 + R0 + I3VE №3 (без актиномицина) + ДЛТ + метрономная терапия VAIA III №4 + R0 + I3VE №3 (no actinomycin) + EBRT + metronomic therapy	CEVAIE №5 + R0+ метрономная терапия CEVAIE №5 + R0+ metronomic therapy
Локальный контроль Local control	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция Surgery	Операция + ДЛТ Surgery + EBRT	Операция Surgery
Second-look-операция Second-look surgery	R0	R0	R2	R2	R0	R0
pTNM	pT2N0M0	pT3bN0M0	pT3bN0M1	pT3bN1aM1	pT2N1aM1	pT2N1aM1a
Объем кровопотери при основной операции, мл/% ОЦК The blood loss volume during the main surgery, mL% of the CBV	30/2,1	150/8,2	40/3,9	100/17,6	400/13,3	400/11,9
Интраоперационные осложнения Intraoperative complications	Нет No	Нет No	Нет No	Дефект внутренней яремной вены (ушит интраоперационно) Defect of the internal jugular vein (sutured intraoperatively)	Перевязка наружной сонной артерии Ligation of the external carotid artery	Нет No
Послеоперационные осложнения Postoperative complications	Нет No	Инфекционное осложнение Infectious complication	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Необходимость послеоперационного наблюдения в ОРИТ The need for postoperative follow-up in the ICU	Нет No	Да, 1 сут Yes, one day	Да, 6 сут Yes, six days	Да, 3 сут Yes, three days	Да, 1 сут Yes, one day	Да, 4 сут Yes, four days

1	2	3	4	5	6	7
Длительность госпитализации в условиях хирургического отделения, сут The duration of the postoperative hospital stay in the Department of Surgery, days	23	1	8	15	8	26
ЛТ, Гр (возраст на момент проведения) Radiation therapy, Gy (age at the time of radiation therapy)	50,4 (3 года 7 месяцев) 50.4 (3 years 7 months)	44,8 (3 года 2 месяца), 28,8 (7 лет 10 месяцев) 44.8 (3 years 2 months), 28.8 (7 years 10 months)	50,4 (2 года) 50.4 (2 years)	Нет No	41,4 (12 лет 2 месяца) 41.4 (12 years 2 months)	Нет No
Исход (на момент последнего наблюдения) Outcome (at the last follow-up)	Системная прогрессия, признан инкурабельным Systemic progression, recognized as incurable	Дважды отмечалась локальная прогрессия (после лечения по месту жительства), достигнута R0-резекция, полная ремиссия Local progression was observed twice (after treatment at a local healthcare facility), R0-resection was achieved, complete remission	Отсутствие ответа на терапию, системная прогрессия, смерть No response to the treatment, systemic progression, death	Отсутствие ответа на терапию, системная прогрессия, смерть No response to the treatment, systemic progression, death	Полная ремиссия, жив без событий Complete remission, alive with no events	Системная прогрессия, смерть Systemic progression, death
Период наблюдения, мес The duration of observation, months	52,9	130,7	12,4	2,5	14,4	17,3

Таблица 5

Кумулятивный анализ 5-летней ОБ и БСВ пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации

Table 5

A cumulative analysis of 5-year overall (OS) and event-free (EFS) survival of the patients with neck soft-tissue sarcomas (STSs)

Показатель Parameter	Кумулятивная вероятность дожития, % (SE) Cumulative survival probability, % (SE)	95% ДИ 95% CI	Среднее время, свободное от ККТ, мес (SE)* Mean time to a CE, months (SE)*	95% ДИ 95% CI
Общая выборочная совокупность пациентов с СМТ Total sample of patients with STS				
5-летняя ОБ 5-year OS	76,3 (9,4)	51,8; 89,5	49,7 (4,1)	41,6; 57,7
5-летняя БСВ ¹ 5-year EFS ¹	49,4 (12,0)	25,0; 69,8	43,1 (4,6)	34,1; 52,1
5-летняя БСВ ² 5-year EFS ²	73,9 (12,1)	41,8; 90,1	55,0 (3,0)	49,1; 60,0
В отсутствие отдаленного метастазирования, выявленного на инициальном этапе In patients without distant metastases at baseline				
5-летняя ОБ 5-year OS	88,2 (7,9)	60,2; 96,9	55,7 (2,9)	50,1; 60,0
5-летняя БСВ ¹ 5-year EFS ¹	56,5 (12,9)	28,4; 77,1	47,7 (4,5)	39,0; 56,4
5-летняя БСВ ² 5-year EFS ²	76,9 (12,2)	42,3; 92,3	55,0 (3,0)	49,1; 60,0

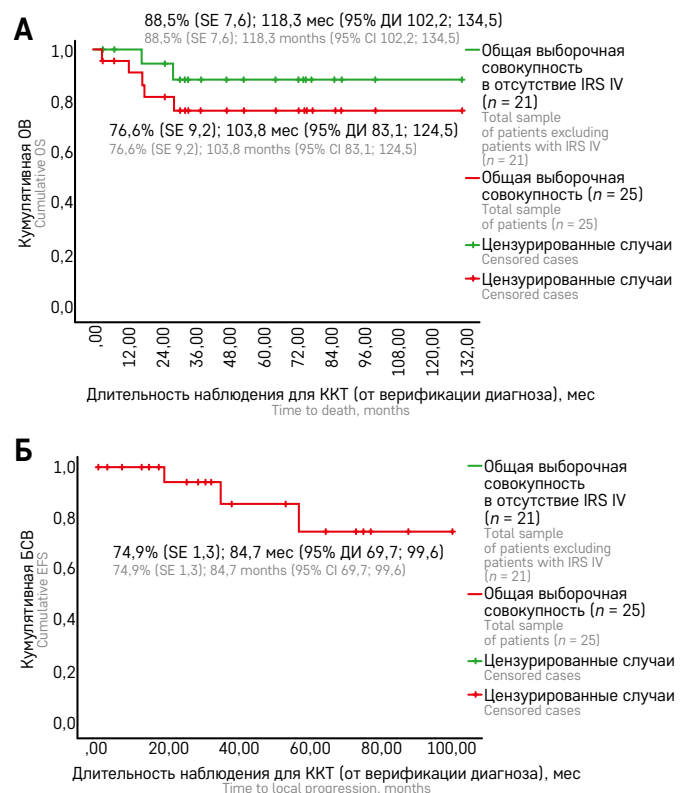
Примечание. ККТ – комбинированная конечная точка. * – данный показатель рассчитан для 5-летней ОБ/БСВ. ¹ – в качестве ККТ принята локальная, комбинированная и системная прогрессия; ² – в качестве ККТ принята локальная прогрессия.
Note. CI – confidence interval; CE – combined endpoint. * – this parameter is calculated for 5-year OS/EFS. ¹ – local, combined and systemic progression are defined as a combined endpoint; ² – local progression is defined as a combined endpoint.

Рисунок 2

Анализ кумулятивной ОБ (А) и БСВ (Б) (в отсутствие локальной прогрессии) пациентов с СМТ внеорганной шейной локализации в зависимости от наличия отдаленных метастазов с помощью метода Каплана–Мейера

Figure 2

Kaplan–Meier analysis of cumulative OS (A) and EFS (B) (in the absence of local progression) of patients with neck STSs depending on the presence of distant metastases



выполненного по месту жительства. Также соблюдались такие значимые дополнительные показатели эффективности хирургического лечения, как:

1) возможность соблюдения тайминга начала адъювантной терапии в условиях быстрой ранней послеоперационной реабилитации пациентов и выписки из хирургического отделения: медиана наблюдения составила 8 сут (7; 17);

2) низкая частота интраоперационных осложнений (4/25, 16%) и нежелательных явлений (объем кровопотери выше 15% ОЦК; 3/25, 12%) в условиях высокого риска их развития и технических трудностей удаления СМТ внеорганной шейной локализации;

3) предоперационное планирование и выполнение реконструктивно-пластического этапа по показаниям, симультанно и отсрочено;

4) соблюдение баланса между стремлением в достижении радикального хирургического удаления опухоли и инвалидизации пациента, применение комбинированных методов достижения локального контроля;

5) низкая частота локальной (2/25, 8%) и отсутствие комбинированной прогрессии при хирургическом лечении в условиях референс-центра.

Выявленные в ходе исследования недостатки первичной и дифференциальной диагностики, а также особенности лечения диктуют необходимость проведения хирургического лечения СМТ внеорганной шейной локализации в условиях специализированного лечебного учреждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ эффективности первичной и дифференциальной диагностики внеорганных СМТ

шей у детей выявил значимые недостатки, которые свидетельствуют о необходимости оптимизации алгоритма диагностики, включая технику выполнения биопсии и проведение патоморфологического исследования. Внеорганная локализация СМТ позволяет преимущественно достигнуть R0-резекции в отсутствие калечащей операции, являясь значимой составляющей комплексной программной терапии СМТ шеи, что отражается на низкой частоте локального рецидива и высоких показателях кумулятивной ОБ и БСВ пациентов с данной нозологией в отсутствие отдаленных метастазов при выполнении хирургического лечения в условиях специализированного центра. Данные результаты требуют дальнейшего изучения на более крупной выборке пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Polev G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7175-6417>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Vorozhtsov I.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Babaskina N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4264-1423>

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

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

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

Iaremenko E.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-5070>

Литература

1. Фалилеев Г.В. Внеорганные опухоли шеи: Клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Институт экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР; 1971.
2. Torsiglieri A.J.J., Tom L.W., Wetmore R.F. Approach to the pediatric neck mass. *Trans Pa Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1989; 41: 905–9.
3. Goins M.R., Beasley M.S. Pediatric neck masses. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012; 24 (3): 457–68. DOI: 10.1016/j.coms.2012.05.006
4. Arboleda L.P.A., Hoffmann I.L., Cardinalli I.A., Santos-Silva A.R., de Mendonça R.M.H. Demographic and clinicopathologic distribution of head and neck malignant tumors in pediatric patients from a Brazilian population: A retrospective study. *J Oral Pathol Med* 2018; 47 (7): 696–705. DOI: 10.1111/jop.12724
5. Cesmebasi A., Gabriel A., Niku D., Bukala K., Donnelly J., Fields P.J., et al. Pediatric head and neck tumors: an intra-demographic analysis using the SEER* database. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2536–42. DOI: 10.12659/MSM.891052
6. Miller R.W., Young J.L.J., 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
7. Waxweiler T.V., Rusthoven C.G., Proper M.S., Cost C.R., Cost N.G., Donaldson N., et al. Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas in Children: A Surveillance, Epidemiology, and End Results Analysis Validating COG Risk Stratifications.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 2015; 92 (2): 339–48. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.02.007
8. CWS-Guidance for Risk Adapted Treatment of Soft Tissue Sarcoma and Soft Tissue Tumours in Children, Adolescents, and Young Adults Version 1.5.; 2009.
 9. Саркомы мягких тканей. Клинические рекомендации. М.: Национальное общество детских гематологов и онкологов; 2020.
 10. Sbaraglia M., Bellan E., Dei Tos A.P. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: news and perspectives. *Pathologica* 2021; 113 (2): 70–84. DOI: 10.32074/1591-951X-213
 11. Ferrari A., Brennan B., Casanova M., Corradini N., Berlanga P., Schoot R.A., et al. Pediatric Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcomas: Standard of Care and Treatment Recommendations from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *Cancer Manag Res* 2022; 14: 2885–902. DOI: 10.2147/CMAR.S368381
 12. Spunt S.L., Million L., Anderson J.R., et al. Risk-based treatment for non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas (NRSTS) in patients under 30 years of age: Children's Oncology Group study ARST0332. *J Clin Oncol* 2014; 32 (15_suppl): 10008. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.10008
 13. Телешова М.В. Злокачественные рабдоидные опухоли мягких тканей у детей. Обзор литературы. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2017; 4: 56–66. DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-56-66
 14. Tran N.A., Guenette J.P., Jagannathan J. Soft Tissue Special Issue: Imaging of Bone and Soft Tissue Sarcomas in the Head and Neck. *Head Neck Pathol* 2020; 14 (1): 132–43. DOI: 10.1007/s12105-019-01102-5
 15. [Electronic resource] A multinational registry for rhabdoid tumors of any anatomical site EUROPEAN RHABDOID REGISTRY EU-RHAB. [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfoterapiestudien/eu_rhab/index_eng.html#:~:text=Aim of the European Rhabdoid,tissue \(MRT\) in Europe \(accessed 21/11/2023\).](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health_professionals/clinical_trials/pohkinderkrebsinfoterapiestudien/eu_rhab/index_eng.html#:~:text=Aim of the European Rhabdoid,tissue (MRT) in Europe (accessed 21/11/2023).)
 16. Фалилеев Г.В. Опухоли шеи. М.: Медицина; 1978.
 17. Jo V.Y., Demicco E.G. Update from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Soft Tissue Tumors. *Head Neck Pathol* 2022; 16 (1): 87–100. DOI: 10.1007/s12105-022-01425-w
 18. Rodríguez-Vargas M.P., Villanueva-Sánchez F.G. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in pediatric patients: a systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2022; 27 (6): e569–77. DOI: 10.4317/medoral.25508
 19. Fletcher C.D.M. The evolving classification of soft tissue tumours – an update based on the new 2013 WHO classification. *Histopathology* 2014; 64 (1): 2–11. DOI: 10.1111/his.12267
 20. Skolnik A.D., Loevner L.A., Sampathu D.M., Newman J., Lee J.Y., Bagley L.J., Learned K.O., et al. Cranial Nerve Schwannomas: Diagnostic Imaging Approach. *Radiographics* 2016; 36 (5): 1463–77. DOI: 10.1148/rg.2016150199
 21. Scharschmidt T., Chen Y.L., Wang D., Chi Y.-Y., Kayton M., Sorger J., et al. ARST1321: Pazopanib neoadjuvant trial in non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: A report of major wound complications. *J Clin Oncol* 2019; 37 (15_suppl): 11059. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11059
 22. Cheng H., Yang S., Cai S., Ma X., Qin H., Zhang W., et al. Clinical and Prognostic Characteristics of 53 Cases of Extracranial Malignant Rhabdoid Tumor in Children. A Single-Institute Experience from 2007 to 2017. *Oncologist* 2019; 24 (7): e551–8. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0416
 23. Sharin F., Pai A., Mair M. Management of osteosarcoma of the head and neck. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2023; 31 (4): 269–75. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000900
 24. Ogun G.O., Ezenkwa U.S., Babatunde T.O., Obiagwu A.E., Nweke M.C., Adegoke O.O., et al. Paediatric soft tissue sarcomas in a resource constraint setting: Grade and stage at presentation and at oncologic intervention are usually of poor prognostic characteristics. *Int J Clin Pract* 2021; 75 (4): e13951. DOI: 10.1111/ijcp.13951
 25. Yohe M.E., Heske C.M., Stewart E., Adamson P.C., Ahmed N., Antonescu C.R., et al. Insights into pediatric rhabdomyosarcoma research: Challenges and goals. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (10): e27869. DOI: 10.1002/pbc.27869
 26. Pappo A.S., Anderson J.R., Crist W.M., Wharam M.D., Breitfeld P.P., Hawkins D. et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 3487–93. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3487
 27. Rudzinski E.R., Anderson J.R., Chi Y.Y., Gastier-Foster J.M., Astbury C., Barr F.G., et al. Histology, fusion status, and outcome in metastatic rhabdomyosarcoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (12). DOI: 10.1002/pbc.26645
 28. Reinhard H., Reinert J., Beier R., Furtwängler R., Alkasser M., Rutkowski S., et al. Rhabdoid tumors in children: prognostic factors in 70 patients diagnosed in Germany. *Oncol Rep* 2008; 19 (3): 819–23.
 29. Horazdovsky R., Manivel J.C., Cheng E.Y. Surgery and actinomycin improve survival in malignant rhabdoid tumor. *Sarcoma* 2013; 2013: 315170. DOI: 10.1155/2013/315170

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.06.2023
Принята к печати 17.07.2023

Контактная информация:

Талыпов Сергей Римович,
канд. мед. наук, руководитель отдела
торакальной хирургии, врач-детский хирург
отделения онкологии и детской хирургии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: riumych@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-52-62

Резекции грудной стенки при костных и мягкотканых новообразованиях у детей

С.Р. Талыпов, Д.Г. Ахаладзе, А.А. Кривоносов, Е.И. Коноплева, Н.Н. Меркулов,
И.В. Твердов, М.В. Тихонова, Н.Г. Ускова, А.И. Карачунский, Н.С. Грачев

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

Опухоли грудной клетки у детей встречаются достаточно редко. Они могут быть доброкачественными и злокачественными. Во всех случаях необходимо оперативное вмешательство, при злокачественных новообразованиях оно направлено на удаление опухоли и при необходимости – на реконструкцию грудной стенки. Ввиду различной локализации, местной распространенности и вовлечения подлежащих структур хирургический подход может предполагать большой объем резекции грудной стенки, а разнообразие пластических материалов и методик достаточно широко. За период с сентября 2012 г. по январь 2022 г. в отделении онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России выполнено 43 оперативных вмешательства по поводу новообразований грудной стенки у детей. В 11 (26,8%) случаях выявлен доброкачественный процесс, 30 (73,2%) пациентов оперированы по поводу злокачественных опухолей различного гистогенеза. Операция стенки состояла из 2 этапов. Первым этапом выполнялось широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, моноблочно при вовлечении глубжележащих тканей и органов (диафрагма), при злокачественном процессе и выявленных очагах в легком – с проведением симультанного удаления очагов на стороне поражения. Вторым этапом выполнялась реконструкция грудной стенки и диафрагмы местными тканями или с применением нерассасывающегося синтетического материала (полимерные сетки, биопротезы из дермы, титановые сетки), формируемые по размерам дефекта с запасом для фиксации к краям раны. Оценивалась общая и безрецидивная выживаемость. Максимальный срок наблюдения составил 9 лет. Оперативный подход и объем хирургического вмешательства зависят от размеров первичного очага и его распространенности (мультифокальное поражение), вовлечения соседних анатомических структур и являются индивидуальными в каждом случае. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: опухоли грудной стенки, резекция грудной стенки, пластика грудной стенки

Талыпов С.Р. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 52–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-52-62

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOH»

Received 20.06.2023

Accepted 17.07.2023

Resection of the chest wall for bone and soft tissue neoplasms in children

S.R. Talypov, D.G. Akhaladze, A.A. Krivonosov, E.I. Konopleva, N.N. Merkulov, I.V. Tverdob, M.V. Tikhonova,
N.G. Uskova, A.I. Karachunskiy, N.S. Grachev

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

Chest tumors are quite rare in children. Among them there are benign and malignant. In all cases, surgical intervention is needed; in malignant tumors, as a stage of treatment, it is aimed at removing the tumor and, if necessary, reconstructing the chest wall. Due to the different localization, local spread and involvement of underlying structures, the surgical approach may involve a large extent of chest wall resection, and a variety of plastic materials and techniques is quite wide. During the period from September 2012 to January 2022, 43 surgical interventions for neoplasms of the chest wall in children were performed in the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. In 11 (26.8%) cases, neoplasms were benign, 30 (73.2%) patients underwent surgical treatment for malignant tumors of various histogenesis. The surgery of the chest wall consisted of two stages. The first stage was a wide excision of the tumor within healthy tissues, performed en bloc with the involvement of underlying tissues and organs (diaphragm). If a malignant process and lung foci were detected, we simultaneously removed the foci on the affected side. The second stage was the reconstruction of the chest wall and diaphragm with local tissues or with the use of non-absorbable synthetic material (polymer meshes, dermal-derived bioprostheses, titanium meshes) shaped according to the size of the defect with a margin for fixation to the edges of the wound. Overall and relapse-free survival was evaluated. The maximum observation period was 9 years. The operative approach and the extent of surgical intervention depend on the size of the primary tumor site and its spread (multifocal lesion), the involvement of adjacent anatomical structures and are individual in each case. 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.

Key words: chest wall tumors, chest wall resection, chest wall plastic surgery

Talypov S.R., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 52–62.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-52-62

Correspondence:

Sergey R. Talypov,
Cand. Med. Sci., Head of Thoracic Surgery
Group, a pediatric surgeon at the Department
of Oncology and Pediatric Surgery
of 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: riumych@yandex.ru

Термин «опухоли грудной стенки» объединяет разнородную группу гистологически гетерогенных новообразований, как доброкачественных, так и злокачественных, по их характерной локализации. Первое описание резекции опухоли и последующей пластики грудной стенки было представлено Фредериком У. Пархемом и в 1899 г. изложено им в своей книге «Резекция грудной клетки при опухолях, растущих из костной стенки грудной клетки», где представлено 78 случаев [1, 2].

В случае подтвержденной доброкачественной опухоли грудной стенки требуется только ее хирургическое иссечение, но во избежание продолженного роста такое новообразование должно удаляться полностью. Отдельно стоит упомянуть десмоидную опухоль, которая обладает агрессивным локальным ростом и требует полного ее иссечения с контролем краев резекции, что в дальнейшем обеспечивает наименьшую частоту рецидивов [3], однако, по другим источникам, даже после резекции R0 таковая может возникать в значительном проценте случаев [4].

Злокачественные опухоли грудной стенки встречаются достаточно редко в детском возрасте и составляют до 1,8–2% всех злокачественных новообразований [1, 5–13], первичные саркомы этой локализации составляют менее 20% всех случаев саркомы, или 1/5 всех локализаций сарком [4]. Нозология злокачественных новообразований грудной стенки помимо более низкой частоты встречаемости у детей [3, 14] имеет ряд отличий от таковой у взрослых пациентов. Наиболее часто в детской онкологии поражение грудной клетки встречается при опухолях, возникающих из хрящевых или костных структур (55% всех случаев), которые представлены саркомой Юинга, Юинг-подобными саркомами, хондросаркомой и остеосаркомой. В 45% случаев речь идет о мягкотканых саркомах, таких как экстраоссальная саркома Юинга (опухоль Аскина), рабдомиосаркома, фибросаркома, синовиальная саркома [1, 6, 10, 15], при этом отмечается преобладающая частота встречаемости опухолей семейства саркомы Юинга – 41–68% [2, 5, 7, 9, 12, 16, 17].

В соответствии с различными классификациями опухоли грудной стенки также разделяют на первичные и вторичные (метастатические), которые могут встречаться в до 25% случаев [7, 18]. Выделение вторичных сарком грудной стенки обосновано худшим прогнозом 5-летней общей выживаемости – 27–30%. Отдельно рассматриваются радиационно-индуцированные саркомы, которые могут возникать у 1% детей с лимфомами, перенесших лучевую терапию на грудную стенку [4]. При этом интервал от лечения первичной саркомы до постановки диагноза радиационно-индуцированной саркомы может составить около 10 лет [19].

Дифференциальный диагноз проводится с воспалительными и инфекционными заболеваниями грудной стенки, ее деформациями и пороками развития (удвоение ребер, межреберные перебои). Остеохондромы также могут встречаться у 1/3 пациентов с синдромом пальпируемой опухоли грудной стенки у детей [8, 16]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса с поражением элементов грудной стенки требует обязательной гистологической верификации, но при его подтверждении не требует хирургического лечения [3]. Кроме указанных заболеваний дифференцировать саркомы также приходится с другими злокачественными новообразованиями, при которых также встречается поражение грудной стенки: нейробластома, лимфома [18], но лечение их принципиально другое.

Методом выбора в лечении опухолей грудной клетки низкой степени злокачественности является хирургическая резекция, если она возможна. В случае достижения хирургической ремиссии, определяемой по краям резекции, при отсутствии других очагов детскими онкологическими обществами никакое дополнительное лечение не рекомендуется [7]. Распространенность процесса влияет на объем планируемой операции, во время которой может потребоваться резекция вовлеченных в патологический процесс соседних анатомических структур или удаление вторичных очагов.

Первым клиническим проявлением новообразования грудной стенки зачастую является синдром пальпируемой опухоли [3, 4, 16], в то же время, если опухоль, обладая экзофитным ростом, распространяется в грудную полость, то ее объем может достигать больших показателей на додиагностическом этапе [8]. Также может наблюдаться болевой синдром, развивающийся вследствие вовлечения нервных волокон или при поражении надкостницы. Одышка может быть вызвана интраплевральным ростом массива опухолевых масс или сопутствующим плевральным выпотом со сдавлением/коллабированием легкого [3, 8]. В ряде случаев выявление опухоли грудной стенки может носить случайный характер при проведении планового обследования, в большей степени это относится к доброкачественным новообразованиям небольшого размера.

Среди осложнений в раннем послеоперационном периоде наиболее часто встречаются такие как возникновение гематом и сером, требующих проведения их эвакуации в связи с риском инфицирования. В качестве отдаленных осложнений у детей достаточно часто развивается сколиоз, составляющий, по разным данным, от 11 до 67%, что объясняется большим объемом резекции (3 ребра и более), локализацией опухоли в задних отрезках ребер и периодом интенсивного роста ребенка, на который

пришлось оперативное вмешательство [1, 7, 9, 10, 12, 13]. Некоторые эпизоды развития послеоперационного сколиоза необходимо дифференцировать с результатом воздействия лучевой терапии [5, 10, 12]. Развившийся сколиоз у этих пациентов также требует в некоторых случаях хирургической коррекции.

Выживаемость пациентов зависит от вида опухоли, гистологического подтипа, наличия или отсутствия генетических маркеров, зоны первичного распространения патологического процесса, наличия вторичных очагов, а также множества других факторов, применимых к конкретным нозологиям (возраст, ответ на химиотерапию и т. д.) и может колебаться в широких пределах, при этом полная резекция с соблюдением отрицательного края резекции (R0) обеспечивает лучший прогноз [7–9, 11, 20]. Так, при саркомах Юинга при полной резекции общая выживаемость составляет от 50–60 до 71%, но резко снижается при наличии очагов метастатического поражения. В то же время у пациентов с саркомами грудной стенки при резекции R2 частота рецидивов приближается к 100%, при этом отмечается, что диагностика на ранних этапах заболевания прямо коррелирует с увеличением выживаемости [1, 3, 8, 10, 16]. В целом торакальная локализация саркомы Юинга сопряжена с менее благоприятным прогнозом – показатели 2- и 6-летней выживаемости – 38% и 6% соответственно [18]. Интраторакальная локализация сарком также имеет худший прогноз по сравнению с локализациями в грудной стенке: безрецидивная выживаемость – 38% и 62% соответственно [9].

Предоперационное планирование и хирургическое лечение

Объективным способом оценки размеров первичной опухоли является проведение визуализации в динамике. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет точно установить границы новообразования в мягких тканях, в том числе при его распространении в окружающие ткани (средостение, забрюшинное пространство), а также подтвердить/исключить прорастание в спинномозговой канал, что позволит определиться с объемом планируемой резекции и построить план дальнейшего лечения пациента. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), в свою очередь, является лучшим способом выявления метастатического поражения легких [3, 6].

Хирургическое лечение опухолей грудной стенки состоит из 2 этапов: на первом проводится удаление опухоли с резекцией элементов грудной стенки, на втором выполняется реконструкция грудной стенки с укрытием мягкими тканями и восстановлением кожного покрова [5]. Планирование как основного, так и реконструктивного этапа проводится

при просмотре визуализации (МСКТ, МРТ), выполненной на этапе выявления опухоли и сравнении ее с таковой, проведенной непосредственно перед операцией. При этом обязательно сопоставляются начальный объем опухоли, динамика изменения ее размеров в процессе химиотерапии и данные последней визуализации.

Основной принцип хирургического вмешательства при злокачественных новообразованиях грудной стенки – широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей единым блоком [5, 8, 13, 15, 20]. Дискутабельным остается вопрос отступа границы резекции от края опухоли. Так, по данным N.W. Mesko и соавт. [4], у взрослых пациентов оптимальным отступом считается 4 см для высокодифференцированных образований и 2 см для низкодифференцированных, что прямо пропорционально коррелирует с 5-летней выживаемостью. В педиатрической практике соблюдение границ такой протяженности возможно далеко не во всех случаях. Оптимальным отступом от края опухоли при вовлечении ребер считается 1 ребро выше и 1 ребро ниже [1], также хорошие результаты были показаны при полной резекции межреберных мышц выше и ниже пораженного ребра [9]. Резектабельность опухоли определяется объемом поражения и вовлеченностью окружающих анатомических структур.

Реконструктивно-пластический этап

Целью реконструктивного этапа является восстановление целостности и герметичности грудной клетки с созданием достаточной защиты подлежащих органов и укрытие пластического материала мягкими тканями с восстановлением кожного покрова [12]. Безусловно, важным является косметический результат, но, учитывая зачастую требующуюся в последующем лучевую терапию (особенно при распространенных первичных опухолях или в тех ситуациях, когда требуется облучение гемиторакса или всей грудной клетки), можно предполагать постлучевую деформацию грудной стенки и необходимо учитывать риск развития сколиоза. Трудности реконструктивно-пластического этапа у детей, особенно при послеоперационных дефектах большого размера, во многом обусловлены дальнейшим ростом пациента, что может потребовать повторных оперативных вмешательств.

Показаниями к реконструкции грудной стенки во всех случаях являются резекция 2 ребер и более и резекция грудины. Постоперационные дефекты после резекции 1 ребра или те, которые проводились под грудными мышцами или под лопаткой, могут не требовать реконструкции. Это не во всех случаях коррелирует с возрастом ребенка, так как у маленьких детей, как правило, при резекции 1 ребра

остаётся небольшой дефект, который можно укрыть местными тканями, а у больших пациентов хорошо развиты мышцы, которыми также можно закрыть рану грудной стенки [12].

Выбор метода реконструкции зависит от локализации и размеров образовавшегося дефекта. При этом важно, что тип выполненной реконструкции не влияет на общую выживаемость [1].

В литературе описаны характеристики синтетического материала, использующегося для реконструкции грудной стенки, которые включают такие требования, как пластичность для моделирования, жесткость для удержания формы, долговечность, способность к инкорпорации в ткани, нетоксичность, неканцерогенность, биологическая инертность, он не должен вызывать аллергических реакций и радиопрозрачность, а в некоторых источниках также одной из характеристик является приемлемая стоимость. Однако этими же авторами отмечается, что ни один материал не соответствует этим критериям, а выбор зависит от его стоимости, наличия в клинике и предпочтений хирурга [1, 4, 8, 10, 14, 19].

Биопротезные сетки (bio-prosthetic meshes), изначально разработанные для лечения грыж, также удобны в использовании при закрытии послеоперационного дефекта грудной стенки, но для этих целей мы их используем, как правило, у пациентов старшего возраста, так как эти пластины более толстые и в местах фиксации швами могут образовывать складки, которые хорошо укрываются мышцами. Кроме того, мы их применяем для закрытия постоперационного дефекта диафрагмы в случае ее резекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В период с декабря 2012 г. по январь 2022 г. в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева было проведено 43 операции у 41 ребенка с опухолями грудной стенки, как первичными, так и вторичными. Возраст пациентов составил от 7 месяцев до 20 лет, средний возраст 10,8 года. Из всех пациентов девочек было 19 (46,3%), мальчиков – 22 (53,7%). Критерий включения пациентов сводился к наличию опухолевидного образования грудной стенки, которое требовало хирургического вмешательства в объеме иссечения в пределах здоровых тканей. Критериями отбора пациентов для оценки выживаемости было наличие злокачественного новообразования грудной стенки, также потребовавшего оперативного вмешательства в нашем Центре. При злокачественных опухолях во всех случаях диагноз был известен заранее – детям

предварительно проводилась биопсия (в том числе в других лечебных учреждениях), после чего ребенок получал протокольную терапию согласно диагнозу. Правильное проведение биопсии является крайне важным фактором, влияющим на лечение пациента и дальнейший прогноз. Биопсия опухоли возможна пункционным способом, но при этом важно помнить, что недостаточно поставить или подтвердить диагноз, необходим забор дополнительного материала для определения гистологического подтипа новообразования и проведения молекулярно-генетического анализа [3]. В связи с этим для получения большего объема опухоли предпочтительно проведение толстоигольной биопсии в объеме нескольких (2–4) столбиков патологической ткани, в зависимости от толщи новообразования и, соответственно, длины получаемого столбика. При получении недостаточного количества материала (например, при некрозе опухоли) для проведения гистологического исследования биопсию необходимо повторить, при этом желательно выполнить открытую биопсию из небольшого доступа. В некоторых случаях возможно проведение эксцизионной биопсии новообразования [7], если при анализе визуализации четко определяются границы первичной опухоли и она относительно небольших размеров (не требуется проведение пластики дефекта), однако важно не забывать об обязательном описании краев резекции. Как пункционную, так и открытую биопсию следует проводить над наиболее поверхностно расположенной частью новообразования по кратчайшему до него пути рассечения тканей, перпендикулярно поверхности кожного покрова. Это условие должно соблюдаться в связи с необходимостью иссечения биопсийного рубца и тракта при хирургическом локальном контроле. Крайне важным является принцип абластичности, который необходимо соблюдать даже при проведении биопсии: в случае, если над опухолью расположены интактные анатомические структуры (молочная железа, лопатка с окружающими мышцами), биопсийный доступ необходимо проводить в стороне от таковых, а сами эти структуры по возможности должны оставаться в нетронутых фасциальных футлярах. При полном покрытии интактной молочной железой предполагаемой зоны биопсии, если по визуализации достоверно определяются целостность окружающей орган фасции и запас здоровых тканей под ними, разрез кожи производится в стороне от молочной железы, сама железа с фасцией частично мобилизуется по здоровым тканям (мышцам) над опухолью, далее через мышцы осуществляется доступ к новообразованию для его биопсии. В противном случае, учитывая необходимость иссечения рубца при осуществлении хирургического локального контроля, необходимо будет проводить резекцию молочной железы. Так, у одного

из наших пациентов подросткового возраста, которому мы проводили резекцию грудной стенки с новообразованием, опухоль была частично прикрыта молочной железой. Пациенту по месту жительства ранее была выполнена биопсия опухоли открытым доступом, сам биопсийный тракт проходил через молочную железу. Впоследствии на фоне проведенной химиотерапии отмечалось выраженное сокращение новообразования, при этом основной массив опухоли располагался каудальнее уровня молочной железы и частично под ней. Резекция грудной стенки с опухолью потребовала иссечения биопсийного рубца с окружающей тканью молочной железы и отдельный доступ для полного моноблочного удаления опухоли с резекцией 3 ребер и диафрагмы (рисунки 1, 2).

Говоря о малоинвазивных (торакоскопических) биопсиях, таковые при подозрении на злокачественную опухоль грудной стенки проводить не рекомендуется в связи с риском потенциального обсеменения плевральной полости опухолевыми клетками. Торакоскопический доступ возможен при необходимости биопсии очагов легких или при канцероматозе плевральной полости для его подтверждения/исключения.

Перед операцией по удалению опухоли детям проводился комплекс диагностических мероприятий, направленный на оценку динамики опухолевого процесса локально и поиск вторичных очагов. Помимо анализов крови и мочи, электрокардиографии, эхокардиографии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, каждому ребенку выполнялась МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием. На основании выполненной предоперационной визуализации, в зависимости от локализации опухоли, степени ее сокращения в динамике, вовлечения подлежащих органов и структур проводилось предоперационное планирование в объеме междисциплинарного консилиума. Выбирался доступ к новообразованию, оценивались возможность полного удаления опухоли в пределах здоровых тканей, вероятный объем послеоперационного дефекта, выбор материала для проведения реконструктивного этапа, необходимость и возможность удаления метастазов.

Операция при злокачественной опухоли грудной стенки состояла из 2 этапов: широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей, моноблочно при вовлечении глубже лежащих тканей и органов, с проведением симультанного удаления очагов в легких на стороне поражения. Пациенту выполнялась торакотомия или стернотомия с иссечением биопсийного рубца под пальпаторным контролем опухоли. Если образование через кожу не прощупы-

валось, то разрез делался в стороне с отступом по здоровым тканям во избежание рассечения патологических тканей и диссеминации опухолевых клеток. Длина кожного разреза должна обеспечивать последующий полный пальпаторный контроль опухоли в толще мягких тканей под кожей и возможность ее удаления en-block в футляре из здоровых окружающих тканей (мышцы, фасция, клетчатка). В случае поражения опухолью всех слоев грудной стенки иссе-

Рисунок 1

Удаление опухоли грудной стенки с иссечением послеоперационного рубца, резекцией молочной железы, левого купола диафрагмы
А – опухоль; Б – резецированная диафрагма; В – биопсийный тракт (иссечен); Г – левая доля печени

Figure 1

The removal of the chest wall tumor with the excision of the postoperative scar, the resection of the mammary gland and the left dome of the diaphragm
A – the tumor; Б – the resected diaphragm; В – the biopsy tract (excised); Г – the left lobe of the liver

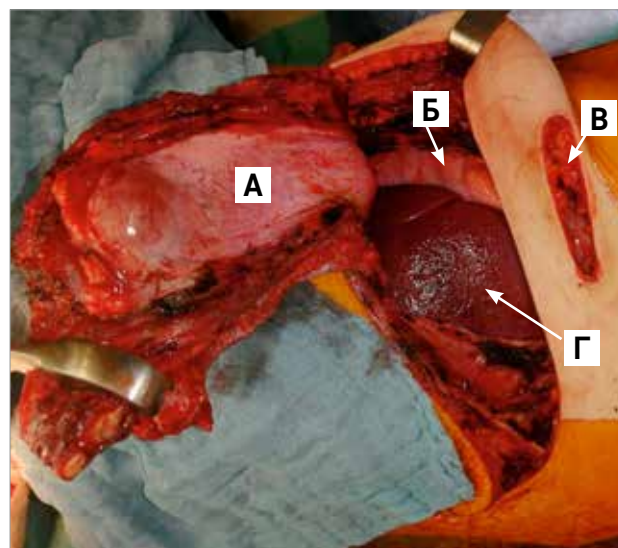


Рисунок 2

Макропрепарат моноблочно удаленной опухоли грудной стенки

Figure 2

A gross specimen of the en bloc resected chest wall tumor



чение новообразования проводилось на всю толщину грудной стенки. При этом, если опухоль распространялась в полость тела и имело место сращение с подлежащими органами (легкие, диафрагма и т. д.), проводилась резекция пораженных структур, также в пределах здоровых тканей. Торакотомия выполнялась в стороне от патологического процесса по непораженным межреберьям. Протяженность торакотомного доступа должна быть достаточной для обеспечения визуального контроля подлежащих структур и осмотра плевральной полости на предмет подрастания опухоли к легкому или органам средостения. При поражении ключицы выполнялась ее экстирпация. В случае выявления экссудата в плевральной полости, таковой аспирировался для цитологического исследования, так как это могло определять объем лучевой терапии в дальнейшем. Первично проводился щадящий осмотр внутренних органов без пальпации, так как адгезия легкого к опухоли могла быть рыхлой и имелась вероятность самопроизвольного разделения спаек между легким и опухолью при мануальной ревизии плевральной полости, что далее не позволило бы найти ту часть легкого, которая была адгезирована с опухолью, и могло явиться причиной нарушения абластики. После ревизии плевральной полости намечалась граница резекции ребер по длине. При поражении ребра на большом протяжении проводилась его экзартикуляция в суставе. Также экзартикуляция рекомендована при поражении ребер саркомой Юинга. Если патологический процесс локализовался в грудине, пораженный участок прецизионно отделялся от прилежащих ребер и ключиц без отделения его от расположенных глубже тканей. При выявлении вовлечения в опухолевый процесс легкого, тимуса, перикарда или диафрагмы проводилась резекция таковых, также en-block. В случае выявления очагов на висцеральной или париетальной плевре, подозрительных на локусы канцероматоза, которые ранее не были обнаружены на МСКТ и МРТ, выполнялось их иссечение с отдельным гистологическим исследованием.

Симультанное удаление очагов в легких должно проводиться во всех случаях при их выявлении на этапе обследования. При этом по возможности предпочтительно выполнять атипичную резекцию легкого, которая является в большей степени паренхимосберегающей, так как есть риск необходимости проведения повторных операций. В случае, если выявленные очаги признаются резектабельными, необходимо провести их удаление, так как это также определяет прогноз, необходимость изменения линии терапии и комбинирования ее с лучевой терапией.

При злокачественном процессе у 7 (23,3%) пациентов была выполнена резекция 1 ребра, 2 ребра

и более были резецированы в 22 (72,4%) случаях, 1 ребенку с саркомой Юинга грудины помимо экстирпации последней была выполнена резекция хрящевых частей ребер с I по X с 2 сторон, еще 1 пациенту с веретеноклеточной рабдомиосаркомой выполнена резекция брюшной стенки и грудной стенки с опухолью с резекцией VI–X ребер на стороне поражения. Одному больному выполнена резекция грудины по поводу саркомы Юинга рукоятки и тела грудины (рисунок 3), в 1 случае – экстирпация ключицы, также при саркоме Юинга.

Одному пациенту с синовиальной саркомой выполнена резекция пораженных широчайшей и подлопаточной мышц спины без проведения торакотомии. В 9 (30%) случаях выявлен местно-распространенный процесс, что потребовало проведения резекции диафрагмы у 4 (13,3%) детей с ее последующей пластикой, симультанное удаление очагов в легких (атипичная резекция) проведено в 4 (13,3%) случаях, у 1 пациента с саркомой Юинга выполнена биопсия очагов плевры. При этом удалялось от 2 до 9 очагов различного размера и локализации.

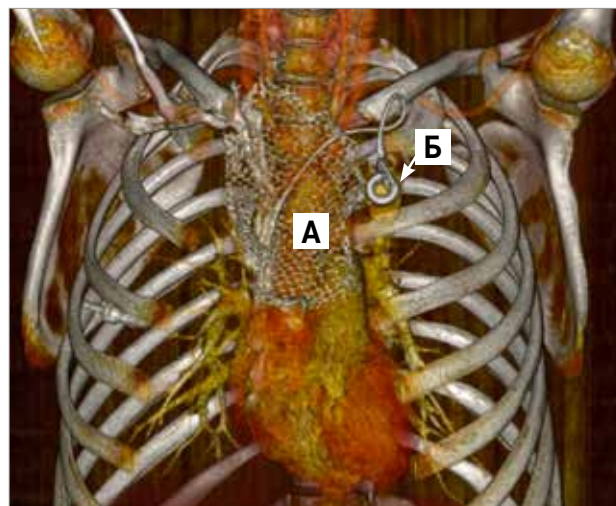
Обширные резекции грудной стенки необходимо завершать ее адекватной реконструкцией, направленной на защиту жизненно важных органов плевральной полости и средостения, а также на сохранение механики естественной вентиляции. У детей восстановление целостности и стабильности грудной стенки должно проводиться с поправкой на рост пациента в дальнейшем. Показания к применению пластического материала в основном определяются размерами пострезекционного дефекта. При выполнении небольших по объему резекций (1–2 ребра относительно небольшой длины) при

Рисунок 3

МСКТ грудной клетки пациента с саркомой Юинга грудины, 3D-реконструкция
А – титановая сетка; Б – порт-система

Figure 3

Chest multislice computed tomography of the patient with Ewing sarcoma of the sternum, 3D reconstruction
A – titanium mesh; B – port system



достаточном объеме остающихся мышц возможно провести первичное закрытие послеоперационного дефекта без использования пластического материала. Во многом это также зависит от степени физического развития (рослости) пациента и, наоборот, у кахектичных пациентов, а также у детей с сопутствующей гипоплазией мышц вероятность необходимости использования дополнительного материала гораздо выше.

На наш взгляд, основными критериями являются инертность пластины для уменьшения вероятности аутоиммунной реакции или ее инфицирования, а также достаточная ригидность для уменьшения степени выраженности косметического дефекта и адекватного обеспечения дыхательных движений грудной стенки. Такая характеристика, как пластичность, подразумевается изначально самим использованием того или иного материала, а рентгенонегативность также не является определяющей вследствие возможности проведения в перспективе контроля опухоли с помощью компьютерной томографии. При прорастании пластины соединительной тканью формируется достаточно жесткий матрикс, обеспечивающий защитную функцию. С этой целью хорошо зарекомендовали себя нерассасывающиеся синтетические сетки на основе полипропилена, полиэстера, политетрафторэтилена, полигликолевой кислоты и др., а также титановые сетки. Кроме указанных материалов мы используем биопротезы из дермы, которые не обладают адгезией к окружающим тканям и не прорастают соединительной тканью, в связи с этим их удобно использовать для восстановления грудобрюшной преграды при резекциях диафрагмы в целях сохранения объема плевральной полости. Все перечисленные материалы пластичны, интраоперационно из них формируются пластины по форме краев раны грудной стенки с перекрытием краев дефекта на 1,5–2 см для фиксации к окружающим костным и мышечно-фасциальным тканям. Фиксация осуществляется также нерассасывающимися узловыми швами. Раздельные швы используются для профилактики смещения сетки, так как есть риск прорезывания швов, фиксирующих ее к хрящевой ткани (рисунки 4).

При анализе пациентов, оперированных в нашей клинике, ни в одном случае не проводилась пластика перемещенным полнослойным или мышечным лоскутом – в тех случаях, когда не проводилась резекция костного каркаса, у детей сохранялся кожный покров с клетчаткой и фасцией, достаточный для первичного закрытия послеоперационного дефекта.

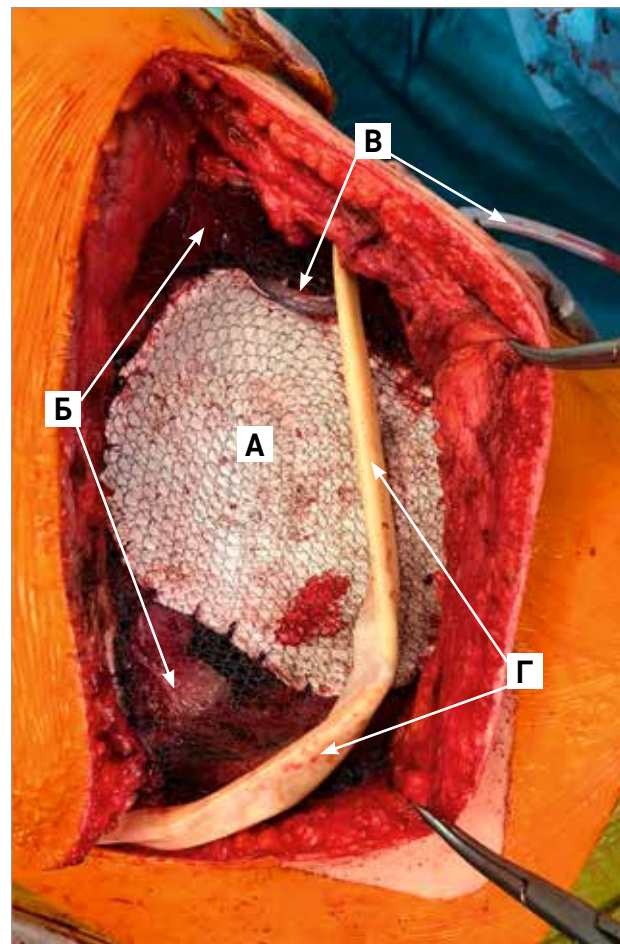
Ни в одном случае нами не использовались системы остеосинтеза вследствие риска смещений или переломов металлических пластин. Также мы не

Рисунок 4

Реконструкция диафрагмы (А – биопротез из дермы); грудной стенки (Б – титановая сетка); В – плевральный дренаж; Г – резиновый выпускник

Figure 4

Reconstruction of the diaphragm (A – dermal-derived bio-prosthesis); the chest wall (B – titanium mesh); B – pleural drainage; Г – rubber drain



используем криоконсервированные гомотрансплантаты и ксенотрансплантаты – считается, что их не следует применять там, где будет проводиться адъювантная химиотерапия или лучевая терапия [1].

После фиксации пластического материала в дефекте грудной стенки следующим этапом проводится его укрытие мягкими тканями в целях профилактики его прорезывания через кожу, что может быть особенно выражено у гипотрофичных детей и пациентов младшего возраста. В том случае, если при удалении опухоли было возможно провести экономное иссечение мышц, пластина по наружной поверхности укрывалась таковыми с фиксацией их к пластине узловыми швами. Также пластину можно укрыть кожно-подкожным лоскутом, если имеется достаточный слой клетчатки. Во всех случаях мы осуществляли прямое закрытие кожной раны без использования трансплантатов и различных вариантов кожных лоскутов.

У всех пациентов в удаленном препарате при его гистологическом исследовании определялись края

резекции. У 1 пациента с саркомой Юинга, потребовавшего экстирпации грудины вследствие ее тотального поражения, проводили интраоперационную оценку краев резекции.

Статистическая обработка данных пациентов проводилась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 26 (США). Для оценки отдаленных результатов применяли анализ выживаемости по Каплану–Майеру, сравнение кривых выживаемости проводили с использованием критерия log-rank test. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 11 (26,8%) случаях у детей выявлен доброкачественный процесс: 3 – аневризмальная костная киста, 2 – остеохондрома, 2 – гигантоклеточная опухоль ребра, 1 – постоперационный фиброз, 1 – десмоидный фиброматоз, 1 – гемангиолимфангиома, 1 – неспецифический продуктивный гранулематозный остеомиелит ребра. При доброкачественных новообразованиях проводилось иссечение опухоли в пределах здоровых тканей. Во всех указанных случаях была выполнена первичная резекция пораженного ребра. У всех пациентов закрытие послеоперационного дефекта осуществляли местными тканями без использования синтетического материала. В 4 случаях операция была выполнена малоинвазивным способом (торакокопическая резекция ребра).

Тридцать (73,2%) пациентов со злокачественными опухолями были включены в различные протоколы лечения в соответствии с их диагнозом. Все пациенты после подтверждения диагноза на основании результатов гистологического исследования биопсийного материала получили неоадьювантную химиотерапию в предоперационном периоде. Из всех злокачественных опухолей грудной стенки наиболее часто встречалась саркома Юинга – 19 (63,3%) пациентов, остеосаркома была выявлена в 5 (16,7%) случаях, мягкотканые саркомы – в 6 (20%). Среди мягкотканых сарком у 2 (6,7%) пациентов была альвеолярная рабдомиосаркома, у 1 (3,3%) – веретеноклеточная рабдомиосаркома с поражением грудной и брюшной стенок, у 1 (3,3%) – инфантильная фибросаркома, у 1 (3,3%) – синовиальная саркома, у 1 (3,3%) – хондросаркома.

Время операции занимало от 60 до 210 мин и во многом зависело от распространенности опухоли и наличия в легких вторичных очагов, так как после их удаления необходимо провести тщательное ушивание раны легкого с последующей водной проверкой на герметичность. Диапазон максимальной протяженности опухоли грудной стенки варьировал от 3 до

15 см. Средняя кровопотеря составила 0,2% (от 20 до 150 мл) объема циркулирующей крови.

Ранние послеоперационные осложнения отмечались у 3 пациентов. Один ребенок погиб в отделении реанимации в раннем послеоперационном периоде от дыхательной недостаточности на 2-е послеоперационные сутки. Также было 2 других осложнения: гнойное воспаление раны грудной стенки (потребовались наложение вакуумной повязки и модификация антибактериальной терапии) и кровотечение в плевральную полость с падением уровня гемоглобина, что потребовало повторного оперативного вмешательства (Clavien–Dindo IIIb). Среднее время послеоперационного пребывания в хирургическом стационаре составило 6,5 (3–10) дня.

Отмечено 5 рецидивов, все системные (поражение легких), среди них 3 пациента с остеосаркомой, 2 – с саркомой Юинга. При этом по данным гистологического исследования опухоли у указанных пациентов выявлено отсутствие патоморфоза новообразования после неоадьювантной химиотерапии либо присутствовал патоморфоз I–II степени. Всем пациентам с рецидивами проводилось протокольное лечение.

При оценке краев резекции в случае злокачественной опухоли у 29 пациентов отмечена резекция R0, в 3 случаях в краях резекции были выявлены опухолевые клетки, из них 2 пациента с саркомой Юинга, 1 – с остеосаркомой. У 2 детей с саркомой Юинга это был системно распространенный процесс. У одного пациента 3 лет с саркомой Юинга грудины и метастатическим поражением легких потребовалась экстирпация грудины с резекцией хрящевых частей 10 пар ребер, по гистологическому заключению – лечебный патоморфоз опухоли II степени. Этот пациент жив, к настоящему времени перенес еще 2 операции по поводу замены пластины грудины в связи с ростом ребенка. У второго пациента 16 лет с саркомой Юинга грудной стенки, метастатическим поражением легких и лимфатических узлов средостения выполнены резекция VII–VIII ребер с опухолью, биопсия очагов плевры, пластика раны грудной стенки титановой сеткой. По гистологическому заключению опухоль без признаков терапевтического патоморфоза. У третьего пациента с остеосаркомой бедренной кости, метастазами в легкое справа, VIII ребро справа, которому выполнены торакотомия справа, резекция VIII ребра, удаление очагов правого легкого, резекция правого купола диафрагмы, в послеоперационном периоде развилось гнойное воспаление торакотомной раны с некрозом ее краев, что потребовало проведения кюретажа раны и установки вакуумной аспираирующей системы. В дальнейшем пациенту была выполнена пластика дефекта грудной стенки, начата адьювантная терапия, однако

через 4 мес выявлены множественные очаги в правом легком (системный рецидив).

При пограничных и некоторых доброкачественных образованиях также важны края резекции (десмоидный фиброматоз – 1 пациент, остеобластокластома – 2).

В анализ вошел 31 пациент со злокачественными новообразованиями грудной стенки, из которых 20 были с саркомой Юинга, 5 – с остеосаркомой и 6 – с другими опухолями костей; 10 пациентов исключены из анализа в связи с доброкачественными новообразованиями. Среднее значение общей выживаемости составило 86,1 мес, бессобытийной выживаемости – 82,9 мес. Общая выживаемость у пациентов с саркомой Юинга составила 50,1%, с остеосаркомой – 40,0%, при других опухолях костей – 100% ($p = 0,23$). Бессобытийная выживаемость при саркоме Юинга – 57,0%, при остеосаркоме – 20,0%, при других опухолях – 100% ($p = 0,043$) (рисунок 5).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Учитывая редкость описываемой патологии, в литературе мало сообщений о лечении опухолей грудной клетки у детей. В данном исследовании мы проанализировали собственный опыт лечения опухолей грудной клетки всех гистологических

генезов, описали ранние и отдаленные результаты проведенных нами оперативных вмешательств.

Резекции грудной стенки с удалением опухоли являются высокотравматичными операциями в детской онкологии, иногда требующими проведения также резекции внутренних органов. Таким пациентам помимо МСКТ и МРТ грудной клетки в предоперационном периоде необходимо проведение оценки функции внешнего дыхания и эхокардиографии. Не во всех случаях в предоперационном периоде при анализе визуализации есть возможность исключить вовлечение органов, граничащих с опухолью. Теоретически об этом могут говорить дополнительные тени (по типу спаек) в граничащих с опухолью отделах легких, однако, если речь идет о более плотных, чем легкие, структурах (мышцы, внутренние органы), спаечный процесс может быть не виден. В любом случае необходимо рассматривать прилежащие по данным визуализации к опухоли внутренние органы как потенциально загрязненные и удалять их вместе с новообразованием.

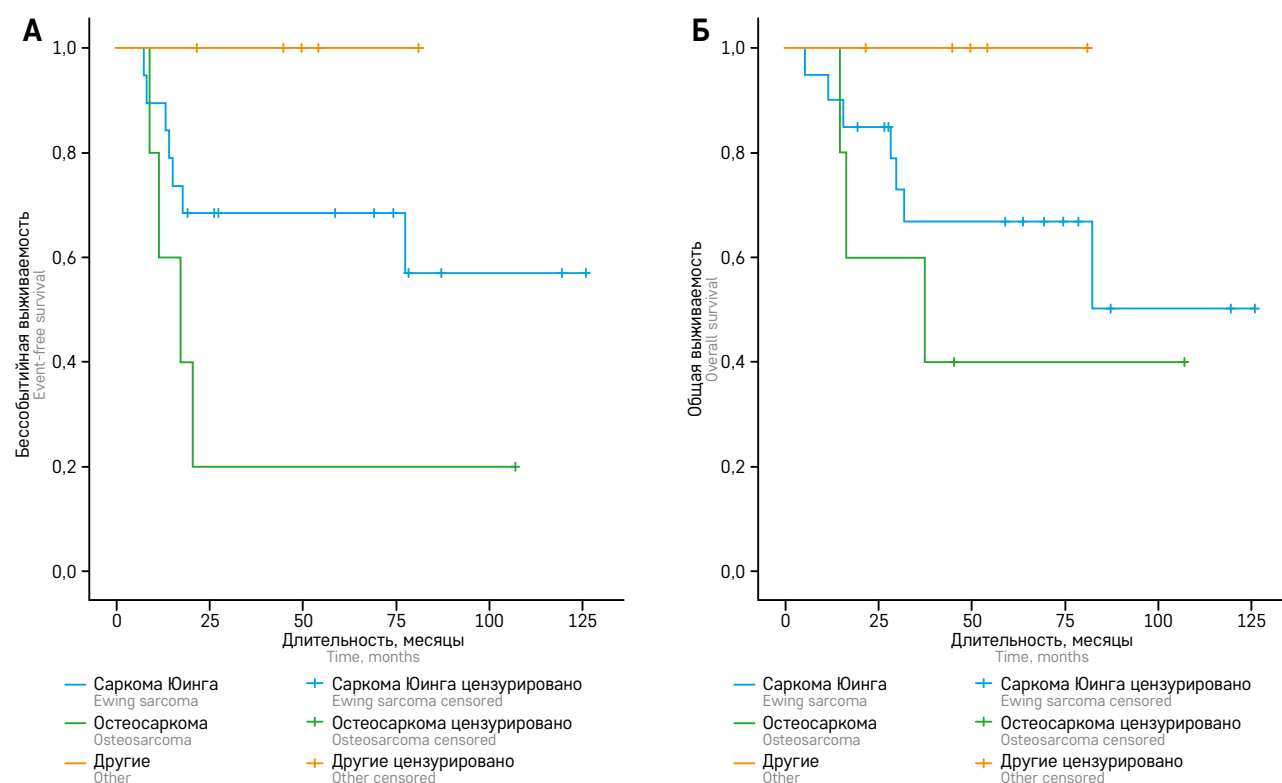
Говоря о распределении пациентов по возрасту, обращает на себя внимание наличие только 3 (7,3%) пациентов в возрасте до 1 года – с остеомиелитом ребра, веретенноклеточной рабдомиосаркомой и инфантильной фибросаркомой грудной стенки. Пациентов в возрасте от 1 года до 3 лет было 5 (12,2%),

Рисунок 5

Бессобытийная (А) и общая (Б) выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями грудной стенки

Figure 5

Event-free (A) and overall (B) survival of patients with malignant neoplasms of the chest wall



из них 3 ребенка с саркомой Юинга грудной стенки, 1 – с альвеолярной рабдомиосаркомой грудной стенки, 1 – с остеохондромой ребра. Детей от 4 до 10 лет в нашем исследовании было 7 (17,1%), среди них 5 с саркомой Юинга, 1 – с подозрением на рецидив остеосаркомы ребра (по данным гистологического исследования резецированного фрагмента – костная мозоль), 1 – с гигантоклеточной опухолью ребра. Большая часть пациентов с опухолями грудной стенки представлена детьми подросткового возраста – 11 лет и старше – 26 (63,4%) случаев. Среди них саркомы Юинга, остеосаркомы, мягкотканые саркомы, доброкачественные новообразования.

Как описано выше, среди злокачественных новообразований в нашем пуле пациентов среди всех гистологических типов опухолей преобладали саркомы Юинга – 63,3%, что выше показателей, описанных в мировой литературе [2, 5, 7, 9, 12, 16, 17]. Мы полагаем, это связано с более агрессивным ростом указанного типа злокачественного новообразования – у всех пациентов выявленная первичная опухоль была больших размеров и поражала либо грудину, либо не менее 2 ребер, широко распространяясь по их длине, или же у больных имело место сочетанное метастатическое поражение легких, а такие пациенты чаще направляются в федеральный центр для выполнения оперативного вмешательства и лучевой терапии, которая у детей проводится не во всех регионах.

Реже встречались пациенты с остеосаркомой грудной стенки. Так, в США остеогенная саркома составляет примерно 30% всех сарком грудной стенки [21]. В нашей практике остеосаркомы составили 16,7%, разнообразные мягкотканые саркомы – 20%. Среди 5 детей с остеосаркомой грудной стенки рецидив случился у 4 (80%), погибли 3 (60%) пациента. Все 6 детей с мягкоткаными саркомами грудной стенки находятся в группе наблюдения без рецидивов.

Оперативное вмешательство у детей со злокачественными опухолями грудной стенки является неотъемлемой частью мультимодального лечения. Радикально выполненная операция с подтверждением отсутствия опухолевых клеток в крае резекции (R0) значительно улучшает безрецидивную и общую выживаемость пациентов [14]. В случае же рабдомиосарком общая выживаемость пациентов при проведенной резекции R0 и R1 не различается после адъювантной лучевой терапии [1]. Хирургический метод включает в себя удаление всех вовлеченных структур по здоровым тканям с отступом от опухоли. Достоверно выбрать длину отступа очень сложно, особенно у маленьких детей. Ряд авторов описывают длину отступа по ребру до 3 см [1], а при саркоме Юинга часто рекомендуют проведение экстирпации

пораженных ребер. При расположении патологического очага в грудине, что встречается реже, чем поражение ребер, – до 3% [7], выполняется резекция последней по вышеописанным принципам. Тем не менее, несмотря на мультимодальный подход при лечении злокачественных опухолей грудной стенки процент рецидивов остается достаточно высоким. Так, C.J. Harris и соавт. при исследовании 175 пациентов из 17 медицинских центров в США отметили, что рецидив наблюдался в четверти случаев. По данным других исследований, доля рецидивов среди всех злокачественных новообразований грудной стенки колеблется до 32%. По нашим данным, среди 20 пациентов с саркомой Юинга рецидив был у 8 (40%) пациентов, впоследствии 7 (35%) погибли в результате системной прогрессии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на поиск оптимального способа хирургического лечения и реконструкции грудной стенки у детей, таковой не может быть унифицирован. Оперативный подход зависит от возраста и телосложения пациента, размеров первичного очага и его распространенности (мультифокальное поражение), вовлечения соседних анатомических структур, проведенных ранее оперативных вмешательств (в том числе биопсии) и развившегося в связи с ними рубцово-спаечного процесса и является индивидуальным в каждом случае. В связи с этим каждый пациент перед проведением локального контроля должен быть обсужден на междисциплинарном консилиуме, где также скрупулезно должны быть оценены проводимая в динамике визуализация, возможные хирургические риски во избежание неприятных интраоперационных находок. Во многом подход к выбору способа пластики дефекта зависит от описанных выше факторов, а также от опыта и навыков оперирующего хирурга (забор лоскута, техника выполнения межсосудистых анастомозов, в том числе микрохирургических).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

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

Krivososov A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-0675>

Konopleva E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>

Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

Tverdiv I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

Tikhonova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>

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

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

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

1. Sandler G., Hayes-Jordan A. Chest wall reconstruction after tumor resection. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27: 200–6. DOI: 10.1053/j.semped-surg.2018.05.008
2. Girelli L., Luksch R., Podda M.G., Meazza C., Puma N., Scana-gatta P., et al. Surgical approach to primary tumors of the chest wall in children and adolescents: 30 years of mono-institutional experience. *Tumori* 2016; 102: 89–95. DOI: 10.5301/tj.5000416
3. Quaglia M.P.L., La Quaglia M.P. Chest wall tumors in childhood and adolescence. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17 (3): 173–80. DOI: 10.1053/j.semped-surg.2008.03.007
4. Mesko N.W., Bribresco A.C., Raymond D.P. Surgical Management of Chest Wall Sarcoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2020; 29: 655–72. DOI: 10.1016/j.soc.2020.06.008
5. Maistry N., Durell J., Wilson S., Lakhoo K. Primary paediatric chest wall tumours necessitating surgical management. *Ann R Coll Surg Engl* 2020; 102 (5): 335–9. DOI: 10.1308/rcsann.2020.0025
6. Wald O., Islam I., Amit K., Ehud R., Eldad E., Omer O., et al. 11-year experience with Chest Wall resection and reconstruction for primary Chest Wall sarcomas. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15 (1): 29. DOI: 10.1186/s13019-020-1064-y
7. Saltsman J.A., Danzer E., Hammond W.J., Rhee D., Berhe S., Monteagudo J., et al. Survival and Scoliosis Following Resection of Chest Wall Tumors in Children and Adolescents. *Ann Surg* 2021; 274 (2): e167–73. DOI: 10.1097/sla.0000000000003495
8. Basharkhah A., Lackner H., Karastaneva A., Bergovec M., Spindel S., Castellani C., et al. Interdisciplinary Radical “En-Bloc” Resection of Ewing Sarcoma of the Chest Wall and Simultaneous Chest Wall Repair Achieves Excellent Long-Term Survival in Children and Adolescents. *Front Pediatr* 2021; 9: 661025. DOI: 10.3389/fped.2021.661025
9. Harris C.J., Helenowski I., Murphy A.J., Mansfield S.A., LaQuaglia M.P., Heaton T.E., et al. Implications of Tumor Characteristics and Treatment Modality on Local Recurrence and Functional Outcomes in Children With Chest Wall Sarcoma: A Pediatric Surgical Oncology Research Collaborative Study. *Ann Surg* 2022; 276: e969–75. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004579
10. Lopez C., Correa A., Vaporciyan A., Austin M., Rice D., Hayes-Jordan A. Outcomes of chest wall resections in pediatric sarcoma patients. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 109–14. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.035
11. Guillén G., García L., Marhuenda C., Pellisé F., Molino J.A., Fontecha C.G., et al. Thoracic wall reconstruction with bioabsorbable plates in pediatric malignant thoracic wall tumors. *J Pediatr Surg* 2017; 52: 377–81. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.018
12. Soyer T., Karnak I., Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukçu N. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood. *Pediatr Surg Int* 2006; 22: 135–9. DOI: 10.1007/s00383-005-1537-z
13. Marqués C., Pizones J., Sánchez-Márquez J.M., Martín-Baldan M., Fernández-Baíllo N., Pérez-Grueso F.J.S. Surgical Treatment of Scoliosis Developed After Extended Chest Wall Resection Due to Askin Tumor During Childhood. *Spine Deform* 2019; 7 (1): 180–5. DOI: 10.1016/j.jspd.2018.06.016
14. Dingemann C., Linderkamp C., Weidemann J., Bataineh Z.A., Ure B., Nustede R. Thoracic Wall Reconstruction for Primary Malignancies in Children: Short- and Long-term Results. *Eur J Pediatr Surg* 2012; 22 (1): 34–9. DOI: 10.1055/s-0031-1285873
15. Tukiainen E. Chest wall reconstruction after oncological resections. *Scand J Surg* 2013; 102: 9–13. DOI: 10.1177/145749691310200103
16. Wong K.-S., Hung I.J., Wang C.R., Lien R. Thoracic wall lesions in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; 37: 257–63. DOI: 10.1002/ppul.10440
17. Kane G., Orr D., Pears J., McGuinness J. A Novel Approach to Extensive Chest Wall Reconstruction in a Child. *Ann Thorac Surg* 2021; 111: e389–91. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2020.09.079
18. Mathew D., Prince D.N., Mahomed N. Extra-skeletal Ewing Sarcoma of the chest wall in a child. *SA J Radiol* 2019; 23: 1733. DOI: 10.4102/sajr.v23i1.1733
19. Raz D.J., Clancy S.L., Erhunmwunsee L.J. Surgical Management of the Radiated Chest Wall and Its Complications. *Thorac Surg Clin* 2017; 27 (2): 171–9. DOI: 10.1016/j.thor-surg.2017.01.011
20. Collaud S., Stork T., Dirksen U., Pöttgen C., Hegedüs B., Schildhaus H.-U., et al. Surgical Treatment for Primary Chest Wall Sarcoma: A Single-Institution Study. *J Surg Res* 2021; 260: 149–54. DOI: 10.1016/j.jss.2020.11.078
21. Deitch J., Crawford A.H., Choudhury S. Osteogenic Sarcoma of the Rib. A Case Presentation and Literature Review. *Spine (Phila Pa 1976)* 2003; 28 (4): E74–7. DOI: 10.1097/01.BRS.0000048507.31949.E8

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

Билатеральная феохромоцитома у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау: клинические и молекулярно-генетические особенности

Д.Т. Уталиева¹, П.А. Наймушина¹, Д.Г. Ахаладзе¹, М.А. Курникова¹, И.С. Клецкая², Н.А. Андреева¹, С.Р. Талыпов¹, Н.Г. Ускова¹, И.В. Твердов¹, А.А. Кривоносов¹, Л.А. Ясько¹, Н.А. Рыбалко¹, В.В. Щукин¹, Ю.Н. Ликарь¹, Т.В. Шаманская¹, Н.С. Грачев¹, Д.Ю. Качанов¹

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

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

Билатеральное поражение надпочечников при феохромоцитоме (ФХ) у детей встречается крайне редко, основными предрасполагающими факторами являются синдром множественных эндокринных неоплазий 2-го типа и синдром фон Гиппеля–Линдау. При билатеральной ФХ на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау отдается предпочтение органосохраняющим операциям ввиду низкого злокачественного потенциала новообразований. Цель работы – изучить клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с билатеральной ФХ, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 2012–2023 гг. 20 пациентов с параганглиомой (ПГ)/ФХ получали лечение ($n = 17$) или консультативную помощь ($n = 3$) в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, среди них билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. Всем пациентам проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ/ПГ, в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Медиана возраста 4 пациентов с билатеральным поражением надпочечников составила 9,5 года (разброс 4,5–14,6 года). Все пациенты были лицами мужского пола. В нашем наблюдении отмечалось синхронное развитие билатеральной ФХ и ПГ у 1 пациента. В 100% (4/4) случаев в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем пациентам проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами. По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм. В ходе молекулярно-генетического анализа методом мультиплексной амплификации лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification) у всех пациентов (4/4) выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3-м экзоне. У 2/4 (50%) пациентов отмечены доказанные случаи развития ПГ/ФХ в семье. Хирургическое лечение в объеме R0/R1-резекции проведено во всех случаях. Органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3/4 случаев. У 1/4 (25%) пациента отмечено развитие локального рецидива через 18,4 мес от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 8,1 мес (разброс 0,8–50,2 мес). Билатеральная ФХ – очень редкое новообразование детского возраста, требующее обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с 1 или 2 сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. В статье представлено описание редкого клинического наблюдения развития билатеральных ФХ и ПГ забрюшинного пространства у пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: дети, феохромоцитома, синдром фон Гиппеля–Линдау, параганглиома

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 63–72. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 14.09.2023

Принята к печати 02.10.2023

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

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 14.09.2023

Accepted 02.10.2023

Bilateral pheochromocytoma in patients with von Hippel–Lindau syndrome: clinical and molecular genetic features

D.T. Utalieva¹, P.A. Naimushina¹, D.G. Akhaladze¹, M.A. Kournikova¹, I.S. Kletskaia², N.A. Andreeva¹, S.R. Talypov¹, N.G. Uskova¹, I.V. Tverdov¹, A.A. Krivososov¹, L.A. Yasko¹, N.A. Rybalko¹, V.V. Shchukin¹, Yu.N. Likar¹, T.V. Shamanskaya¹, N.S. Grachev¹, D.Yu. Kachanov¹

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

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

Correspondence:

Dinara T. Utalieva,

a pediatric oncologist at the Department of Clinical Oncology 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: dinara.utalieva@fccho-moscow.ru

Bilateral adrenal pheochromocytoma (PCC) is extremely rare in children, with major predisposing factors being multiple endocrine neoplasia type 2 and von Hippel–Lindau syndrome. In case of bilateral PCC with underlying von Hippel–Lindau syndrome, organ-preserving surgery is preferred in view of the low malignant potential of such neoplasms. We aimed to study clinical and molecular genetic features of patients with bilateral adrenal PCCs treated at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 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, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The study included 20 patients with paraganglioma (PGL)/PCC (PPGL) who had received treatment ($n = 17$) or outpatient care ($n = 3$) at the Center over the period from 2012 to 2023. Bilateral adrenal PCC was diagnosed in 4 (20%) patients. In all these cases, the diagnosis was confirmed by histology. Molecular genetic testing was carried out at the Laboratory of Molecular Biology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation in order to search for germline pathogenic variants in PCC/PGL susceptibility genes. The median age of the four patients with bilateral adrenal PCC was 9.5 years (range 4.5–14.6 years). All the patients were male. In one patient, synchronous bilateral PCC/PGL was observed. In 100% of the cases, arterial hypertension was diagnosed at the onset of the primary disease and was treated with alpha-blockers as part of preparation for surgery. According to the results of a 24-hour urine biochemistry test, all the patients had at least a 4-fold increase above the upper limit of normal for normetanephrine levels. Molecular genetic testing using the multiplex ligation-dependent probe amplification method revealed a pathogenic germline variant in exon 3 of the *VHL* gene in all the children (4/4). Hereditary PPGL was proven in 2/4 (50%) patients. In all the cases, R0/R1 resection was achieved. Organ-sparing surgery on one/two adrenal glands was performed in 3/4 cases. One out of four (25%) patients developed a local relapse 18.4 months after diagnosis. The overall survival rate in this group was 100%, with a median follow-up time of 8.1 months (range 0.8–50.2 months). Bilateral adrenal PCC is a very rare childhood tumor. A medical genetic consultation is necessary to identify tumor predisposition syndromes. A multidisciplinary team discussion of a surgical strategy is recommended, with organ-sparing surgery on one or two adrenal glands being the treatment of choice that should be carried out at centers specializing in pediatric surgical oncology. Here, we report a rare clinical case of bilateral retroperitoneal PCC/PGL in a patient with von Hippel–Lindau syndrome. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: children, pheochromocytoma, von Hippel–Lindau syndrome, paraganglioma

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 63–72.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-63-72

Параганглиомы (ПГ) и феохромоцитомы (ФХ) являются редкими нейроэндокринными опухолями, развивающимися из хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников и ганглиев симпатической или парасимпатической нервной системы [1]. Особенностью патофизиологии ПГ/ФХ является гиперпродукция катехоламинов, которая лежит в основе клинической картины и диагностики заболевания методом определения фракционированных метанефринов/норметанефринов в моче или в плазме крови. У детей с артериальной гипертензией распространенность ФХ/ПГ составляет примерно 1,7% [1, 2]. Устойчивая артериальная гипертензия обнаруживается более чем в 60–90% случаев ФХ у детей, тогда как у взрослых она регистрируется только в 50% случаев [3].

В настоящий момент известно, что ПГ/ФХ могут обладать агрессивным течением заболевания и требуют мультидисциплинарного подхода в лечении каждого пациента. Показано, что в основе развития 50–80% случаев ПГ/ФХ лежат синдромы наследственной предрасположенности к опухолям, ассоциированные с мутациями в генах *SDHx*, *VHL*, *RET*, *NF1* [1, 4, 5]. Клиническая и биологическая гетерогенность, а также механизм развития ПГ/ФХ положили начало созданию 3 основных кластеров: псевдогипоксии, активации сигнального пути WNT и активации

сигнальных путей киназ [4]. В основе кластера псевдогипоксии лежат 2 механизма развития опухоли: нарушение цикла трикарбоновых кислот вследствие мутации генов-супрессоров опухоли *SDHx* с аккумуляцией в клетках онкометаболитов или прямое воздействие на белок HIF (hypoxia-inducible factor), приводящее к его стабилизации в случае мутаций гена *VHL* [4]. Данный кластер связан с герминальными мутациями в генах *SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHF*, *FH*, *VHL*. В целом для опухолей кластера псевдогипоксии характерно более агрессивное клиническое течение, в частности мутация в гене *SDHB* в большинстве случаев приводит к инвазии капсулы опухоли и к отдаленному метастазированию.

Все ПГ/ФХ кластера активации сигнального пути WNT, как правило, спорадические и связаны с соматическими мутациями в гене *CSDE1* или транслокациями гена *MAML3* [4].

При ПГ/ФХ кластера активации сигнальных путей киназ наблюдаются как герминальные, так и соматические мутации в генах *RET*, *NF1*, *TMEM127*, *MAX* и *HRAS* [4].

Младший возраст, билатеральное поражение надпочечников и мультифокальное поражение являются клиническими признаками, указывающими на высокую вероятность развития ПГ/ФХ в рамках наследственного синдрома [6]. Молекулярно-генетическое

тестирование и детальный сбор семейного анамнеза должны проводиться всем пациентам с ПГ/ФХ, принимая во внимание высокую частоту встречаемости синдромов предрасположенности к опухолям.

Особую клиническую ситуацию представляет ФХ с билатеральным поражением надпочечников. С одной стороны, билатеральное вовлечение надпочечников указывает на наследственный характер заболевания, с другой – требует междисциплинарного планирования хирургического лечения в целях максимально возможного сохранения непораженной ткани надпочечника. Билатеральное поражение надпочечников встречается относительно редко у пациентов с ФХ, по некоторым источникам литературы, частота может варьировать от 16 до 38% случаев у детей [7–9].

Показана высокая частота встречаемости билатеральной ФХ у пациентов с синдромом множественных эндокринных неоплазий 2-го типа (МЭН2) и синдромом фон Гиппеля–Линдау [5, 7]. Хирургическое лечение является «золотым стандартом» терапии ПГ/ФХ. Важный этап при подготовке к хирургическому вмешательству – предоперационная терапия, блокирующая эффекты катехоламинов в течение как минимум 10–14 дней до операции. Предоперационная терапия альфа-адреноблокаторами предупреждает возможные осложнения в виде значительных колебаний артериального давления, которые могут возникнуть во время удаления ПГ/ФХ. На фоне адекватной предоперационной подготовки альфа-адреноблокаторами отмечено снижение летальных периоперационных осложнений с 45 до 3% [10, 11].

Хирургическое лечение должно проводиться по всем онкологическим принципам, при больших размерах опухоли отдается предпочтение открытому доступу. У пациентов с двусторонним заболеванием и высоким риском метастатической опухоли на фоне наследственной предрасположенности целесообразно обсуждение возможности выполнения органосохраняющей операции, кроме того, данная тактика позволяет предотвратить послеоперационный дефицит кортизола и необходимость пожизненной заместительной гормональной терапии [12].

Целью настоящей публикации явилось изучение клинических и молекулярно-генетических особенностей ФХ у пациентов с билатеральным поражением надпочечников, получавших лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период 2012–2023 гг. 20 пациентов с ПГ/ФХ получали хирургическое лечение ($n = 17$) или консультативную помощь

($n = 3$) в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. У 13/20 пациентов встречалось развитие ПГ, в 6/20 случаях – поражение надпочечников ФХ, у 1/20 пациента было отмечено синхронное развитие ПГ и ФХ. На этапе первичной диагностики пациентам проводилось стандартное обследование, которое включало компьютерную томографию (КТ) с внутривенным контрастным усилением ($n = 17/20$), магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастным усилением ($n = 10/20$), сцинтиграфию с ^{123}I -метайодбензилгуанидином ($n = 11/20$), позитронно-эмиссионную томографию/КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) ($n = 7/20$), оценку метанефринов/норметанефринов в суточной моче (20/20). Билатеральное поражение надпочечников отмечено у 4 (20%) пациентов. Диагноз во всех случаях был верифицирован гистологически. В качестве морфологической системы оценки злокачественности использовалась шкала GAPP (Grading system for Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma), обладающая предиктивным потенциалом в анализе вероятности метастазирования/рецидива заболевания [13]. Согласно исследованиям, шкала GAPP имеет более высокую чувствительность, чем ранее использовавшаяся шкала PASS [14]. Параметры, оцениваемые при использовании шкалы GAPP, включают гистологическое строение опухоли, наличие или отсутствие комедонекроза, клеточность, индекс Ki-67, инвазию сосудов и/или капсулы опухоли и тип продуцируемых катехоламинов.

Принимая во внимание данные о благоприятном прогнозе заболевания у пациентов с мутациями в гене *VHL*, в каждом случае в рамках мультидисциплинарного обсуждения оценивалась возможность проведения органосохраняющей операции.

Пациентам с билатеральным поражением надпочечников проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие ФХ/ПГ, в лаборатории молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Использовались метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing), панель «Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям»), метод секвенирования по Сэнгеру, мультиплексная амплификация лигированных зондов (multiplex ligation-dependent probe amplification). Под синхронными понимали опухоли, развившиеся в течение 6-месячного интервала. Анализ данных проведен на 31.08.2023.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 4 пациента с ФХ с билатеральным поражением надпочечников.

Детальная характеристика пациентов представлена в таблице. Медиана возраста составила 9,5 года (разброс 4,5–14,6 года). Все пациенты были лицами мужского пола. Во всех случаях в дебюте заболевания отмечена артериальная гипертензия, в связи с чем проводилась предоперационная подготовка альфа-адреноблокаторами в течение 10–14 дней в целях достижения контроля артериального давления. Медиана дозы доксазозина составила 2 мг/сут (разброс 2–4 мг/сут), 1 пациент получал многокомпонентную гипотензивную терапию, включая блокаторы кальциевых каналов и бета1-адреноблокаторы. У последнего пациента диагностирована вторичная кардиомиопатия (дилатационный фенотип) со снижением сократительной способности миокарда, эксцентрической гипертрофией миокарда левого желудочка, по-видимому, как следствие длительно существовавшей неконтролируемой артериальной гипертензии.

Медиана объема образования правого надпочечника соответствовала 2,5 см³ (разброс 0,6–97 см³), левого надпочечника – 20,2 см³ (разброс 1,2–66 см³).

По результатам биохимического анализа суточной мочи у всех пациентов отмечалось повышение норметанефринов более 4 норм (норма до 445 мкг/сут) с медианой значений 4907 мкг/сут (разброс 2574–5980 мкг/сут).

В ходе молекулярно-генетического анализа у всех пациентов с билатеральной ФХ выявлен патогенный герминальный вариант в гене *VHL* в 3-м экзоне. У 2/4 пациентов была семейная форма заболевания с наличием родственников с ПГ/ФХ (рисунки 1). У 1 пациента мутация в гене *VHL* рассматривалась как *de novo*, так как ни у одного из родителей мутации в гене *VHL* не найдено. В 1 случае наличие герминальной мутации было исключено только у одного из родителей, что не позволяет однозначно определить происхождение герминального события.

Хирургическое лечение в объеме R0/R1-резекции проведено во всех случаях. Двум пациентам выполнена операция в региональном центре. В одном случае проведена двусторонняя адреналэктомия (R1-резекция с 2 сторон), в последующем у ребенка отмечено развитие 2 локальных рецидивов: через 18,5 мес слева, в связи с чем он был прооперирован по месту жительства, и через 31,6 мес справа, что потребовало хирургического лечения в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. В другом случае у пациента с синхронными ФХ и ПГ забрюшинного пространства проведена односторонняя адреналэктомия (в объеме R0-резекции), в дальнейшем в условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России проводи-

лись лапароскопическое удаление ПГ забрюшинного пространства и резекция контрлатерального надпочечника (R1). Два пациента инициально прооперированы в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в объеме двусторонней органосохраняющей операции: у одного – R1-резекция слева, R0-резекция справа, у второго – R0-резекции с 2 сторон. Таким образом, органосохраняющая операция на одном/двух надпочечниках была проведена в 3 (75%) случаях. Заместительную терапию гидрокортизоном получает 1 пациент, подвергшийся билатеральной адреналэктомии в региональном центре.

Морфологическая система оценки злокачественности по шкале GAPP использовалась у всех пациентов, анализировали опухоль с наибольшим количеством баллов: в 3 случаях имели место умеренно-дифференцированные опухоли (3–6 баллов), в 1 – высокодифференцированные опухоли (0–2 балла).

У 1 (25%) пациента с наиболее высокой оценкой по шкале GAPP (6 баллов) отмечено развитие локального рецидива через 18,4 мес от момента постановки диагноза. Общая выживаемость в данной когорте составила 100% с медианой длительности наблюдения 13 мес (разброс 5,7–55,1 мес).

Приводим описание редкого клинического наблюдения развития билатеральных ФХ и ПГ забрюшинного пространства у пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В 11 лет у мальчика появились жалобы на головную боль, периодически с облегчением после тошноты и рвоты. При очередном эпизоде головной боли школьной медицинской сестрой было проведено измерение артериального давления, зафиксирована артериальная гипертензия. Ребенок был обследован амбулаторно, на ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено новообразование надпочечника, однако КТ не была проведена. Спустя 1,5 года при плановом посещении педиатра вновь было рекомендовано дообследование. Ребенок был госпитализирован в стационар по месту жительства, где выполнена КТ, по данным которой выявлено поражение 2 надпочечников и 2 парааортальных образований. По месту жительства проведена операция: лапароскопическая туморадреналэктомия слева. Гистологический материал отправлен на пересмотр в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, где верифицирована умеренно дифференцированная ФХ (3 балла по шкале GAPP). Через 2 мес от момента инициальной операции ребенок был госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия

Таблица

Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

General characteristics of patients included in the study

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Клиническая картина Clinical presentation	Размеры опухоли, см ³ Tumor size, cm ³		Оценка катехоламинов в суточной моче, мкг/сут 24-hour urine catecholamines, µg/day		Генетический вариант в гене VHL Genetic variant in the VHL gene	Носительство мутации VHL и случаи в семье VHL mutation carriership and family cases	Объем резекции Extent of resection		Оценка по шкале GAPP, баллы GAPP score		Заместительная терапия Replacement therapy	Событие Event	Время наблюдения, мес Follow-up time, months
				Слева On the left	Справа On the right	Норметанфрин (норма до 445 мкг/сут) Normetanephrine (normal range: up to 445 µg/day)	Метанфрин (норма до 200 мкг/сут) Metanephrine (normal range: up to 200 µg/day)			Слева On the left	Справа On the right	Слева On the left	Справа On the right			
№1	4,6	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	16,4	4	5980	65	c.355TC/F119L	Да, мать и тетя больны ФХ Yes, his mother and aunt were diagnosed with PCC	Адреналэктомия (R1) Adrenalectomy (R1)	Адреналэктомия (R1) Adrenalectomy (R1)	6	6	Да Yes	Локальный рецидив через 18,5 мес (слева) и через 31,6 мес (справа) Local relapse after 18.5 months (on the left) and after 31.6 months (on the right)	55,1
№2	12,7	Мужской Male	Артериальная гипертензия, головные боли Arterial hypertension, headache	24	1,1	5650	68	c.499CT/R167W	Неизвестно (у матери отец не обследован) Unknown (neither VHL mutation, nor disease was found in his mother, the father was not examined)	Адреналэктомия слева (R0) Adrenalectomy on the left (R0)	Резекция надпочечника справа (R1) Resection of the adrenal gland on the right (R1)	3	3	Нет No	Без событий (синхронная опухоль: ФХ + ПГ) No events (synchronous tumor: PCC + PGJ)	15,2
№3	6,3	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	1,2	97	2574	60	c.482G>A/R161Q	Да, носитель отец, бабушка больна ФХ, мама не тестировалась Yes, his father is a VHL mutation carrier, the grandmother was diagnosed with PCC, the mother was not examined	Резекция надпочечника (R1 слева) Resection of the adrenal gland (R1 on the left)	Резекция надпочечника (R0 справа) Resection of the adrenal gland (R0 on the right)	4	3	Нет No	Без событий No events	10,9
№4	14,6	Мужской Male	Артериальная гипертензия Arterial hypertension	66	0,6	4164	69	c.482G>A/R161Q	Нет, мутация de novo No, de novo mutation	Резекция надпочечника, (R0 слева) Resection of the adrenal gland (R0 on the left)	Резекция надпочечника (R0 справа) Resection of the adrenal gland (R0 on the right)	2	1	Нет No	Без событий No events	5,7

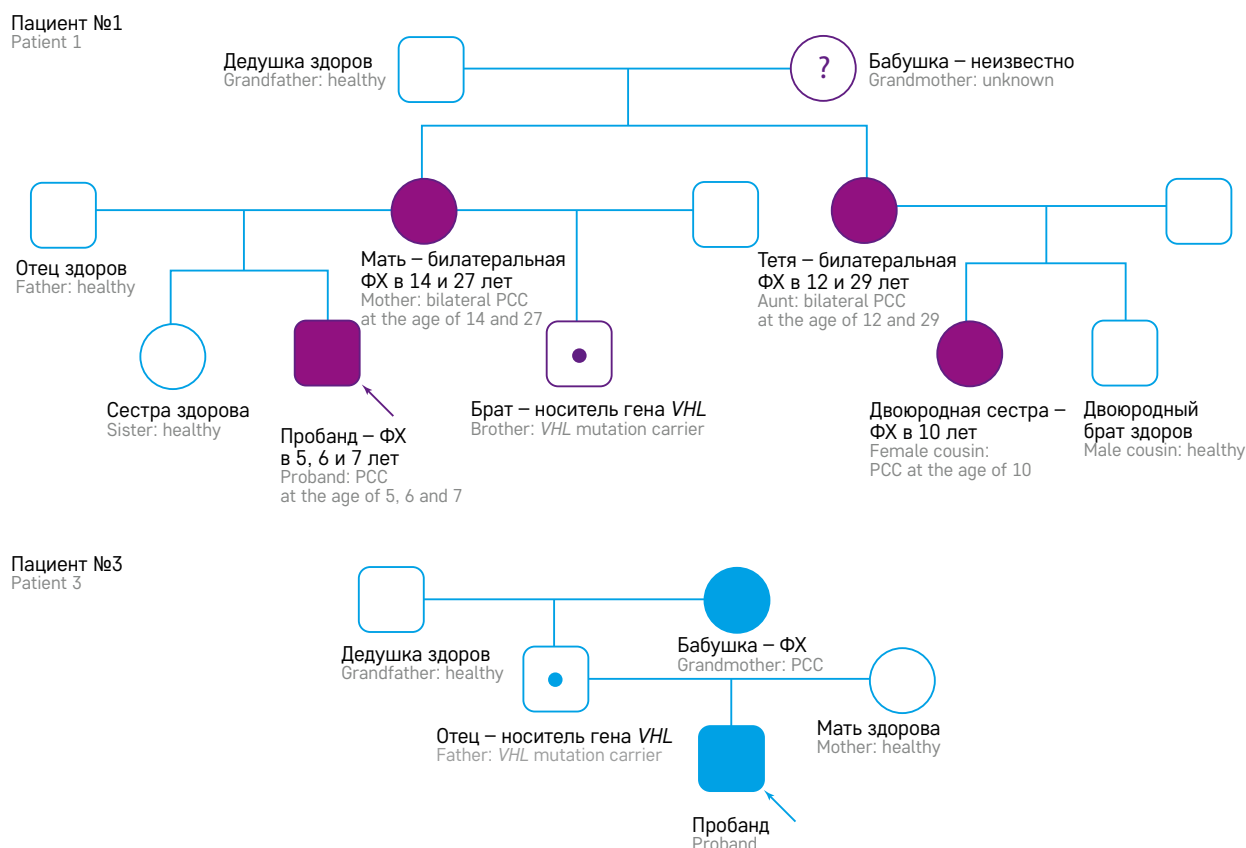
Примечание. R1 – микроскопически остаточная опухоль; R0 – в краях резекции опухоли нет.
Note. R0L – paraganglioma, PCC – pheochromocytoma, R1 – microscopic residual tumor, R0 – no tumor cells at the resection margins.

Рисунок 1

Генеалогическое древо 2 пациентов (нумерация случаев соответствует таблице) с доказанными случаями развития ПГ/ФХ в семье

Figure 1

Pedigrees of two patients (patient numbers in the figure correspond with the numbers in the table) with confirmed familial cases of PGL/PCC



Рогачева» Минздрава России для дообследования и определения тактики дальнейшей терапии. При поступлении продолжен прием ранее назначенной терапии (амлодипин 10 мг/сут + доксазозин 4 мг/сут) в рамках предоперационной подготовки.

В условиях ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России была проведена КТ органов брюшной полости, по данным которой определялось образование в области правого надпочечника, размерами до 12 × 15 × 12 мм ($V = 1,1 \text{ см}^3$). Также на КТ визуализировались 2 парааортальных образования, накапливающих контрастный препарат, размерами до 30 × 35 × 29 мм ($V = 16 \text{ см}^3$) и 23 × 21 × 23 мм ($V = 6 \text{ см}^3$) (рисунок 2).

В целях определения распространенности опухолевого процесса была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ всего тела, которая показала наличие патологической метаболической активности в образовании правого надпочечника (стандартизованный уровень накопления (Standardized Uptake Value, SUV) = 9,2 и парааортальных забрюшинных образованиях (SUV = 22,2) (рисунок 3).

Также было выполнено генетическое тестирование методом секвенирования по Сэнгеру, по

результатам которого в 3-м экзоне гена *VHL* обнаружена гетерозиготная замена 1 нуклеотида с.499>T, приводящая к замене аминокислоты p.Arg167Trp. Данный генетический вариант многократно описан в научной литературе и ассоциирован с синдромом фон Гиппеля–Линдау. В связи с наличием генетического синдрома на междисциплинарном консилиуме в соответствии с международными рекомендациями было принято решение провести органосохраняющую операцию. После предоперационной подготовки препаратами доксазозин и амлодипин ребенку проведена операция в объеме лапароскопии, удаления опухоли правого надпочечника с его резекцией, удаления 2 парааортальных опухолевых узлов. Интраоперационный и послеоперационный периоды протекали без осложнений.

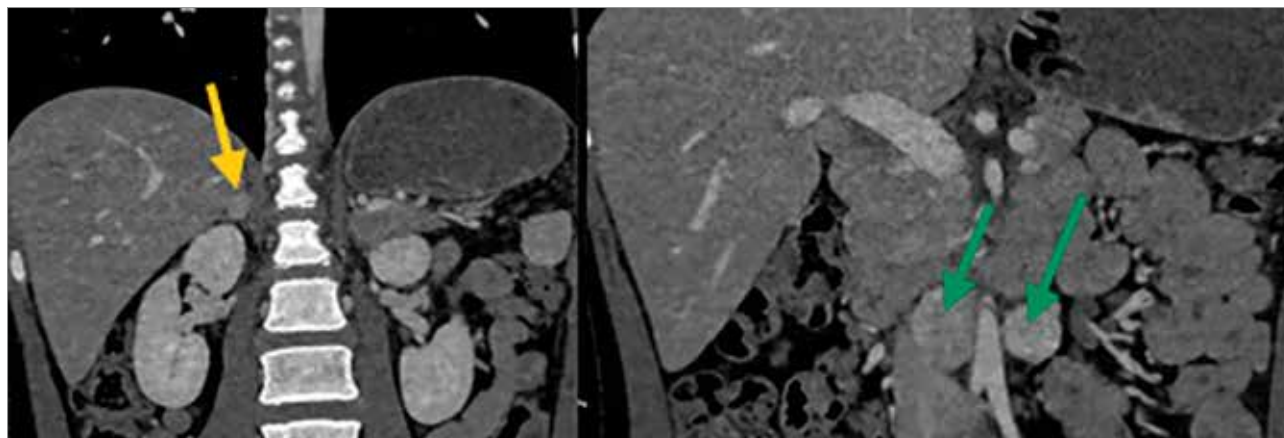
По результатам гистологического исследования установлено, что образование правого надпочечника соответствовало ФХ с низким метастатическим потенциалом (2 балла по шкале GAPP), а образование в парааортальной области – умеренно дифференцированной ПГ (3 балла по шкале GAPP) (рисунок 4). Важно отметить, что в биоптате узлового образования, удаленного из парааортальной забрюшинной

Рисунок 2

КТ-картина образования правого надпочечника (желтая стрелка) и 2 парааортальных образований (зеленые стрелки)

Figure 2

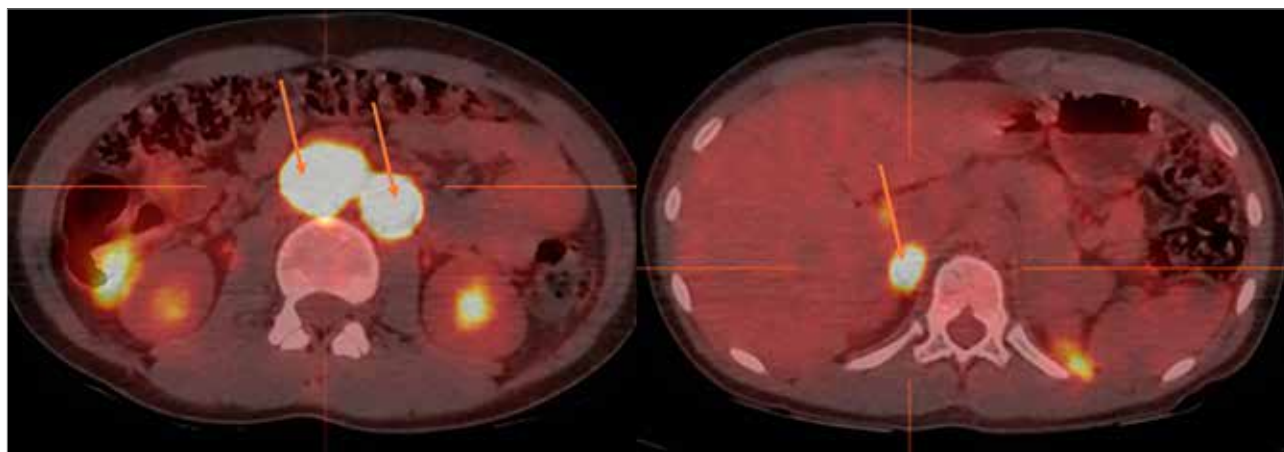
CT images showing a mass of the right adrenal gland (yellow arrow) and 2 paraaortic masses (green arrows)

**Рисунок 3**

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ: на момент исследования определяется патологическая метаболическая активность в образовании правого надпочечника (ФХ) и парааортальных забрюшинных образованиях

Figure 3

PET/CT with ^{18}F -FDG: there is an abnormal metabolic activity in the right adrenal mass (PCC) and in the para-aortic retroperitoneal masses at the time of investigation



области, отсутствовала лимфоидная ткань, что после совместного обсуждения с патоморфологами было расценено как доказательство синхронного мультифокального возникновения данных образований, а не метастатически пораженных лимфатических узлов при ФХ. Пациент остался под динамическим наблюдением, учитывая гистологический вариант опухоли и макроскопически полное удаление всех видимых проявлений заболевания. В настоящее время длительность наблюдения составляет 15,2 мес.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Билатеральная ФХ встречается крайне редко в педиатрической популяции, в литературе описаны единичные клинические случаи или достаточно крупные исследования, но за очень длительный период наблюдения [7, 8]. Показано, что билатеральная ФХ чаще ассоциирована с мутациями в гене *VHL* [8, 9].

Так, ретроспективное исследование, проведенное североамериканской группой, представило частоту встречаемости билатеральной ФХ у пациентов с ПГ/ФХ до 18 лет в период с 1951 по 2015 г., равную 37,5% (15/40). Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям были подтверждены в 73% (11/15) случаев, включая мутации в гене *VHL* в 47% ($n = 7$), в гене *МЭН2А* в 13% ($n = 2$), в гене *МЭН2В* в 13% ($n = 2$) случаев [7].

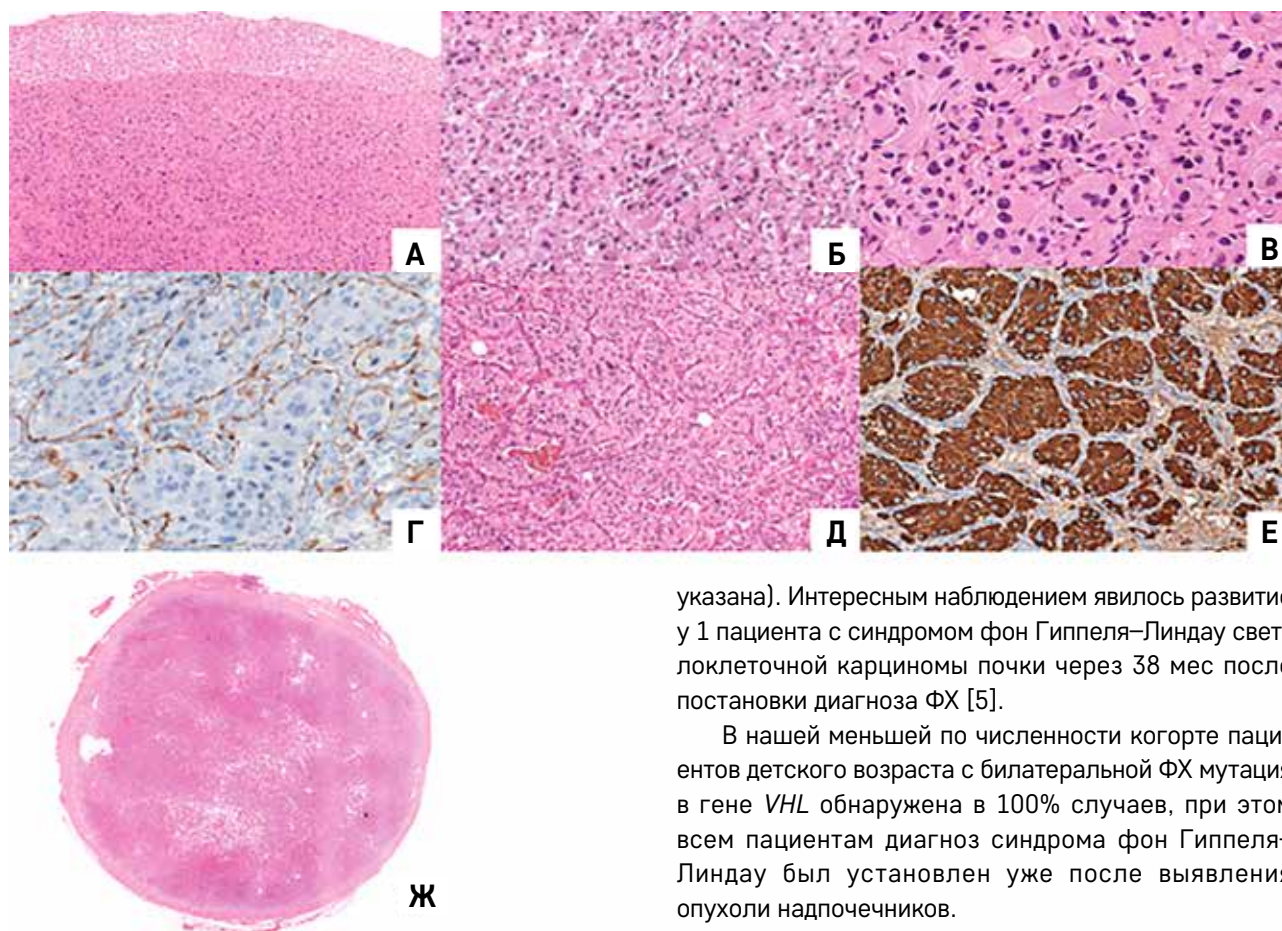
Немецкая группа продемонстрировала результаты популяционного исследования за период с 1997 по 2019 г., изучив истории болезни 88 пациентов из регистра GPOH-MET. Медиана возраста всех пациентов составила 12,6 года (разброс 4–18,7 года). Билатеральное поражение надпочечников в общей популяции наблюдалось в 9% случаев ($n = 8$) и в основном было ассоциировано с мутациями в гене *VHL* [1]. Десятилетняя общая и бессобытийная выживаемость для всей популяции пациентов с ФХ/ПГ составила $98,6 \pm 1,4\%$ (1 событие) и $40,5\% \pm 10\%$ (31 событие) соответственно [1].

Рисунок 4**Гистологическое исследование пациента**

А – к ткани надпочечника прилежит опухоль гнездового строения, построенная из крупных клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; Б – клетки опухоли формируют разновеликие гнездовые структуры. Строма не выражена. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; В – неопластические элементы с обильной эозинофильной мелкогранулярной цитоплазмой и крупными полиморфными ядрами с глыбчатым хроматином и некрупными ядрышками. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 300$; Г – экспрессия S100 в sustentоцитах на периферии гнезд, в клетках опухоли реакция негативная. Иммуногистохимическое исследование, $\times 300$; Д – ткань образования построена из клеток с обильной эозинофильной цитоплазмой, формирующих крупные гнезда (Zellballen). Строма представлена тонкими фиброваскулярными септами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; Е – экспрессия клетками опухоли Chromogranin A, иммуногистохимическое исследование, $\times 200$; Ж – узловое инкапсулированное образование, лимфоидная ткань не определяется. Окраска гематоксилином и эозином, скан

Figure 4**Histological examination**

А – hematoxylin and eosin staining showing a tumor adjacent to the adrenal tissue that has a nested appearance and is composed of large cells with abundant eosinophilic cytoplasm, $\times 40$; Б – the tumor cells form nests of various sizes. The stroma is not prominent. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; В – neoplastic elements with abundant microgranular eosinophilic cytoplasm and large polymorphic nuclei containing chromatin clumps and small nucleoli. Hematoxylin and eosin staining, $\times 300$; Г – sustentacular cells at the periphery of the nests show expression of S100; the tumor cells are negative for S100. Immunohistochemistry, $\times 300$; Д – the tumor tissue is composed of cells with abundant eosinophilic cytoplasm that cluster in large nests (Zellballen). The stroma is composed of thin fibrovascular septa. Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; Е – expression of chromogranin A in the tumor cells, immunohistochemistry, $\times 200$; Ж – a nodular encapsulated mass, no lymphoid tissue is identified. Hematoxylin and eosin staining, a scan



указана). Интересным наблюдением явилось развитие у 1 пациента с синдромом фон Гиппеля–Линдау светлоклеточной карциномы почки через 38 мес после постановки диагноза ФХ [5].

В нашей меньшей по численности когорте пациентов детского возраста с билатеральной ФХ мутация в гене *VHL* обнаружена в 100% случаев, при этом всем пациентам диагноз синдрома фон Гиппеля–Линдау был установлен уже после выявления опухоли надпочечников.

Под синдромом фон Гиппеля–Линдау понимают наследственное заболевание с частотой встречаемости 1 случай на 36 000 населения с пенетрантностью 95% к 60 годам [15, 16]. Однако в педиатрической популяции ФХ при синдроме фон Гиппеля–Линдау манифестирует с ранних лет жизни [5, 9]. Согласно литературным данным, самому молодому пациенту с билатеральной ФХ было 5,5 лет. Мы наблюдали развитие билатеральной ФХ у ребенка 4,5 лет [5]. Таким образом, ранняя оценка норметанефринов в моче/плазме крови может быть оправданной у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау, учитывая ранний дебют забо-

Согласно ретроспективному исследованию французской группы за 16 лет наблюдения, включившему 81 пациента с ПГ/ФХ, билатеральное поражение надпочечников также встречалось в 9% случаев ($n = 4/41$) у детей с ФХ. Возраст на момент постановки диагноза унилатеральных и билатеральных ФХ составил 11,5 года (разброс 2,2–18 года). У 75/81 пациентов с ПГ/ФХ клинические симптомы были представлены абдоминальным болевым синдромом и течением артериальной гипертензии. Синдром фон Гиппеля–Линдау был установлен у 17 пациентов с ФХ (латеральность в исследовании не

левания билатеральной ФХ [17]. Известно, что ФХ, ассоциированные с синдромом фон Гиппеля–Линдау, секретируют в основном норметанефрин; повышение метанефрина в плазме крови или моче встречается крайне редко [17], в связи с чем, по мнению многих авторов, в первую очередь целесообразно оценивать секрецию норметанефрина у детей с установленным синдромом фон Гиппеля–Линдау. Данное наблюдение отмечалось и в нашей исследуемой группе, где повышение норметанефрина в моче соответствовало более 4 норм, в то время как метанефрин оставался в пределах референтных значений.

Важно отметить, что при синдроме фон Гиппеля–Линдау встречаются и другие опухоли, такие как гемангиобластомы центральной нервной системы и сетчатки, опухоли внутреннего уха, нейрофибромы, кисты поджелудочной железы, почечно-клеточный рак, наблюдаются такие состояния, как гиперсекреция гормона роста и развитие эпилепсии [18].

Пациенты с билатеральной ФХ и синдромом фон Гиппеля–Линдау требуют пожизненного динамического наблюдения в связи с повышенным риском развития повторных ФХ/ПГ на протяжении всей жизни. Частота рецидивов наследственной ФХ может варьировать в пределах 0–33%, что, возможно, связано с продолжительностью времени наблюдения за пациентами, поскольку рецидивы могут наблюдаться через 10, 20 и 30 лет [5, 9]. В одной из работ сообщено о риске развития рецидива или метакронной ПГ/ФХ у пациентов с синдромом фон Гиппеля–Линдау, перенесших ФХ в детстве, в 50% (46/93) случаев к 30 годам наблюдения, где медиана времени наблюдения составила 19 лет (разброс 0–53 года), при этом с увеличением времени наблюдения риск неблагоприятных событий повышался [9].

Другое исследование показало частоту развития рецидивов у детей с билатеральным поражением надпочечников на фоне синдрома фон Гиппеля–Линдау после частичной адреналэктомии, равной 19% ($n = 4/21$) [5]. Медиана времени развития рецидива у детей в данном исследовании составила 30,4 мес (разброс 6–72 мес), у 1 пациента описано развитие 2 рецидивов через 72 и 476 мес [5]. В нашем исследовании у 1 пациента отмечались подобные рецидивы заболевания, помимо этого, в семейном анамнезе у матери и тети пробанда отмечалось развитие метакронной ФХ. Самый длинный интервал развития метакронной ФХ в данной семье составил 17 лет, а самый короткий интервал – 1,5 года.

Также существует мнение, что при наследственной ФХ рецидивы чаще возникают в силу генетической предрасположенности к опухолевым заболеваниям пациента [19], в связи с чем, несмотря на повышенный риск развития рецидива, необхо-

димо стремиться к выполнению органосохраняющей операции в целях избежания проведения пожизненной гормональной заместительной терапии. Одно из крупнейших проспективных исследований продемонстрировало преимущество частичной адреналэктомии в виде сохранения функции надпочечников для пациентов детского возраста с ФХ, ассоциированными с синдромом фон Гиппеля–Линдау. Всего были проанализированы 10 пациентов в период с 1994 по 2011 г., среди которых в 6 случаях было билатеральное поражение надпочечников. Всего было проведено 18 оперативных вмешательств в объеме частичной адреналэктомии, из которых 4 – открытым доступом и 14 – лапароскопическим доступом. Средний размер удаленной опухоли составил 2,6 см (разброс 1,2–6,5 см). Только в 2 случаях (из них 1 пациент с билатеральным поражением надпочечников) отмечено появление повторных опухолей в ипсилатеральном надпочечнике через 5 и 12 мес после частичной адреналэктомии. Двум пациентам проводилась заместительная терапия в связи с развитием артериальной гипотензии в раннем послеоперационном периоде, однако терапия гидрокортизоном в одном случае проводилась до момента выписки, в другом случае – в течение 2 лет по рекомендации врача-эндокринолога [20].

Систематический обзор 25 исследований с участием 1444 пациентов показал, что после частичной адреналэктомии необходимость в гормональной заместительной терапии была ниже (относительный риск (ОР) 0,32, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,38, $p < 0,00001$), также пациенты имели более низкий риск развития надпочечниковой недостаточности (соотношение шансов 0,3, 95% ДИ 0,1–0,91, $p = 0,03$). В ходе анализа было отмечено, что риск развития рецидива основного заболевания после частичной адреналэктомии был значительно выше, чем после тотальной адреналэктомии (ОР 3,72, 95% ДИ 1,54–8,96, $p = 0,003$). Тем не менее статистически значимой разницы в риске развития метастазов и в показателях общей выживаемости в группе пациентов с двусторонними ФХ, перенесших тотальную или частичную адреналэктомию, не выявлено [21].

В нашей когорте пациентов в 3/4 случаях удалось провести органосохраняющую операцию по меньшей мере с одной стороны, что позволило исключить необходимость в назначении гормональной заместительной терапии. Последняя требовалась только 1 пациенту после выполненной билатеральной адреналэктомии. Важно подчеркнуть, что к недостаткам нашего исследования можно отнести короткий период наблюдения за пациентами, поскольку, как было продемонстрировано выше, вероятность возникновения рецидива заболевания/метакронных

опухолей возрастает по мере увеличения длительности наблюдения. Тем не менее полученные данные свидетельствуют о выполнимости органосохраняющих операций у значительной части пациентов с билатеральной ФХ. В связи с этим пациенты с билатеральными ФХ должны концентрироваться в центрах, имеющих опыт проведения частичных адреналэктомий. Окончательный объем операции с каждой стороны требует мультидисциплинарного обсуждения с привлечением рентгенологов, детских хирургов, детских онкологов и эндокринологов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Билатеральные ФХ – очень редкие новообразования детского возраста, требующие обязательного медико-генетического консультирования для выявления синдромов предрасположенности к опухолям. Целесообразно мультидисциплинарное обсуждение тактики хирургического лечения с предпочтительным

проведением органосохраняющих операций на надпочечнике с 1 или 2 сторон в центрах, специализирующихся на детской онкохирургии. Все пациенты с патогенными герминальными вариантами в генах, ассоциированных с ПГ/ФХ, требуют пожизненного динамического наблюдения.

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>

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

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

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

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

Tverdov I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5150-1436>

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

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

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

Литература

- Redlich A., Pamporaki C., Lessel L., Frühwald M.C., Vorwerk P., Kühlen M. Pseudohypoxic pheochromocytomas and paragangliomas dominate in children. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e28981.
- Park H., Kim M.-S., Lee J., Kim J.-H., Jeong B.C., Lee S., et al. Clinical Presentation and Treatment Outcomes of Children and Adolescents With Pheochromocytoma and Paraganglioma in a Single Center in Korea. *Front Endocrinol* 2021; 11: 610746.
- Zuber S.M., Kantorovich V., Pacak K. Hypertension in Pheochromocytoma: Characteristics and Treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011; 40 (2): 295–311.
- Crona J., Taïeb D., Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev* 2017; 38 (6): 489–515.
- Aufforth R.D., Ramakant P., Sadowski S.M., Mehta A., Trebska-McGowan K., Nilubol N., et al. Pheochromocytoma Screening Initiation and Frequency in von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (12): 4498–504.
- Neumann H.P.H., Bausch B., McWhinney S.R., Bender B.U., Gimm O., Franke G., et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (19): 1459–66.
- Kittah N.E., Gruber L.M., Bancos I., Hamidi O., Tamhane S., Iñiguez-Ariza N., et al. Bilateral pheochromocytoma: Clinical characteristics, treatment and longitudinal follow-up. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 93 (3): 288–95.
- Barontini M., Levin G., Sanso G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4- to 20-year-old population. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1073: 30–7.
- 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* 2014; 21 (1): 17–25.
- Fishbein L., Orlowski R., Cohen D. Pheochromocytoma/Paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens Greenwich Conn* 2013; 15 (6): 428–34.
- Ein S.H., Pullerits J., Creighton R., Balfe J.W. Pediatric pheochromocytoma. A 36-year review. *Pediatr Surg Int* 1997; 12 (8): 595–8.
- Yip L., Lee J.E., Shapiro S.E., Waguespack S.G., Sherman S.I., Hoff A.O., et al. Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* 2004; 198 (4): 525–34; discussion 534–5.
- Kimura N., Takayanagi R., Takizawa N., Itagaki E., Katabami T., Kakoi N., et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21 (3): 405–14.
- Koh J.-M., Ahn S.H., Kim H., Kim B.-J., Sung T.-Y., Kim Y.H., et al. Validation of pathological grading systems for predicting metastatic potential in pheochromocytoma and paraganglioma. *PloS One* 2017; 12 (11): e0187398.
- Maher E.R., Iselius L., Yates J.R., Litterer M., Benjamin C., Harris R., et al. Von Hippel-Lindau disease: a genetic study. *J Med Genet* 1991; 28 (7): 443–7.
- Neumann H.P., Wiestler O.D. Clustering of features and genetics of von Hippel-Lindau syndrome. *Lancet* 1991; 338 (8761): 258.
- Eisenhofer G., Lenders J.W., Linehan W.M., Walther M.M., Goldstein D.S., Keiser H.R. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999; 340 (24): 1872–9.
- Mikhail M.I., Singh A.K. Von Hippel-Lindau Syndrome. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing; 2023.
- Nambirajan T., Leeb K., Neumann H.P.H., Graubner U.B., Janetschek G. Laparoscopic adrenal surgery for recurrent tumours in patients with hereditary pheochromocytoma. *Eur Urol* 2005; 47 (5): 622–6.
- Volkin D., Yerram N., Ahmed F., Lankford D., Baccala A., Gupta G.N., et al. Partial Adrenalectomy Minimizes the Need for Long-Term Hormone Replacement in Pediatric Patients with Pheochromocytoma and von Hippel-Lindau Syndrome. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (11): 2077–82. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.07.003
- Zawadzka K., Tylec P., Matczak P., Major P., Pędziwiatr M., Pisarska-Adamczyk M. Total versus partial adrenalectomy in bilateral pheochromocytoma – a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023; 14: 1127676

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-73-78

Comparison between serum nephrin and microalbuminuria as biomarkers for sickle cell nephropathy

Mahmoud Ahmed El-Hawy¹, Samar Elsayed Tawfik El-Mistekawy²,
Noran Talaat Aboelkhair¹, Zeinab Sabri Abouzouna¹

¹Menoufia University, Menoufia, Egypt

²Egyptian Ministry of Health, Menoufia, Egypt

Sickle cell anemia is the most common monogenic blood disorder. The most common genotype is homozygous hemoglobin SS. Damage to red blood cells occurs due to changes in shape and function of the hemoglobin molecule inside it. This results in hemolytic anemia and the blockade of small blood vessels, which lead to vaso-occlusion and end organ failure. Sickle cell disease significantly alters renal structure and function and causes diverse renal diseases. To evaluate the validity of serum nephrin as a biomarker of sickle nephropathy and compare its sensitivity versus urinary microalbuminuria in the early detection of sickle cell nephropathy. This case control study was conducted on sixty patients suffering from sickle cell disease, 10 of them were diagnosed as sickle nephropathy, in addition to sixty apparently healthy children as a control group. Laboratory tests were hemoglobin electrophoresis, urinary microalbumin, serum ferritin, urea and creatinine. The glomerular filtration rate was estimated and serum nephrin was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. Among children with sickle cell anemia, 16.6% (10 patients) had sickle nephropathy diagnosed with elevated kidney function and low glomerular filtration rate. Liver and kidney function were significantly higher in cases with nephropathy than cases without nephropathy, while glomerular filtration rate was significantly lower in cases with nephropathy than cases without nephropathy. Serum nephrin was significantly higher in patients with nephropathy than patients without nephropathy versus non-significant difference regarding microalbuminuria level. The cutoff point for nephrin to diagnose sickle cell nephropathy was > 13 ng/mL versus 29.5 mg/dL for urinary microalbumin. Serum nephrin could be a valuable biomarker in early diagnosis of nephropathy in patients with sickle cell anemia.

Key words: sickle cell anemia, serum nephrin, microalbumin, sickle nephropathy

Mahmoud Ahmed El-Hawy, et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 73–8.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-73-78

© 2023 by «D. Rogachev
NMRCPHOI»

Received 02.05.2023

Accepted 13.10.2023

Correspondence:

Zeinab Sabri Abouzouna,
MD, Lecturer in Pediatrics, Department of
Pediatrics, Menoufia University,
Shebin Elkom, Egypt
Address: Shebin El Kom,
32511 Menoufia, Egypt
E-mail: zeinab_sabri@yahoo.com

Sickle cell disease (SCD) is caused by a single base pair mutation (Glu6Val) in the globin gene. The most common genotype is homozygous hemoglobin SS (HbSS), and common heterozygous conditions are hemoglobin sickle beta zero thalassemia, hemoglobin sickle beta plus thalassemia (hemoglobin sickle beta plus thalassemia), and hemoglobin SCD [1]. SCD is more prevalent in Sub-Saharan Africa, South Asia, the Middle East, and the Mediterranean. The prevalence of SCD in the United States is expected to be roughly 100,000 and is projected to grow [2]. SCD is present in Egypt especially in the Oases where the carrier rate ranges from 9 to 22% [3]. The low partial pressure of oxygen (10 to 35 mmHg), acidosis, and high osmolarity contribute to hemoglobin S tetramerization and consequent sickling of the erythrocytes resulting in renal problems in SCD which come from the occluded veins (vasa recta) in the renal medulla. Sickle cell nephropathy cases exhibit microinfarcts and ischemia damage because of repeated sickling cycles. This results in chronic microvascular illness [4].

The activation of hypoxia-inducible factor 1 alpha, endothelin-1 mRNA expression and reduced nitric oxide – which promotes an increase in reactive oxygen species and vasoconstriction by constricting blood

vessels – contribute to the cycles of chronic medullary hypoxia [5]. Proteinuria seems to be an independent death predictor in hemoglobin S cases. SCD cases exhibit hyperfiltration and albuminuria as early as infancy, indicating severe early glomerular dysfunction [6]. The current therapy strategy for albuminuria is comparable to that of other proteinuric renal disorders, with angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and, more recently, angiotensin receptor blockers serving as the mainstays. There are no documented trials of long-term proteinuria treatments for SCD. However, short-term therapy with ACE inhibitors reduces microalbuminuria and macroalbuminuria considerably [7]. In addition to a reduction in glomerular hyperfiltration and hypertrophy, the administration of hydroxyurea to children led to a decline in glomerular hyperfiltration. In a recent prospective, open-label research, albuminuria improved after six months of therapy with hydroxyurea [8].

Nephrin is a transmembrane glycoprotein that acts a vital function in the formation of the filtration diaphragm and serves as the physical barrier of last resort for plasma proteins. Nephrin shedding is utilized as a marker of glomerular-specific renal injury in several contexts and was identified prior to the onset

of albuminuria in proteinuric renal illness. As Serum nephrin forms before albuminuria, it might be a good biomarker for detecting glomerulopathy in SCD at an early stage [9]. So, the aim of the study was to investigate whether serum nephrin is a good marker of nephropathy in sickle cell anemia and compare serum nephrin versus microalbuminuria as biomarkers for sickle cell nephropathy.

MATERIALS AND METHODS

This case-control study was conducted on sixty patients diagnosed with sickle cell anemia 46 (76.7%) diagnosed with HbSS on hydroxyurea and 14 (23.3%) case are sickle thalassemia from Pediatric Hematology Unit, Faculty of Medicine, Menoufia University from December 2020 to May 2022, from all sixty sickle patients we diagnosed 10 of them as sickle nephropathy. The sickle nephropathy patients had been selected regarding to these laboratory findings and criteria: high serum level of urea and creatinine, epidermal growth factor receptor ≤ 90 mL/min/1.73 m², nocturnal hypertension, microalbuminuria: ≥ 30 mg/L, and frequent vaso-occlusive crises [10, 11]. In addition, 60 apparently healthy children were considered as a control group matched to the patient group in age and sex. Informed consent was obtained from the guardian of each patient or control before participation included full explanation of the study.

Ethical approval, Scientific and Ethical Committee, Menoufia University, Faculty of Medicine approved the study protocol with approval number 11/2020 PEDI 29.

Sample size determination, a previous study [12] reported that NCR (Nephrin creatinin ratio) was significantly associated with albuminuria (odds ratio estimate = 1.002, 95% confidence interval (CI): 1.001, 1.003, $p = 0.0003$). The sample was calculated at power 80% and confidence level 95%, so the required sample was sixty cases.

Study outcomes, the primary outcome measures if serum nephrin was considered a good biomarker in identifying sickle nephropathy and comparing it with urinary microalbumin in sickle nephropathy patients. The secondary outcome was to determine correlations of both biomarkers with severity of SCD by variable laboratory investigations to patients.

Study methods, all participants were subjected to full history, general examination, anthropometric measurements, and vital signs including nocturnal blood pressure. Detailed systemic examination included central nervous system, cardiovascular system, chest, abdominal examination as splenomegaly and hepatomegaly.

Laboratory investigations included complete blood picture on Sysmex XN-10 Analyzer (Sysmex,

Japan), hemoglobin electrophoresis was done on MiniLITE electrophoresis automated analyzer (CELL Diagnostic, Germany), serum ferritin, kidney function tests and liver function tests were done on AU680 automated analyzer (Beckman Coulter, USA), and estimation of glomerular filtration rate (GFR) was calculated by using Schwartz formula for children. Estimation of microalbumin in urine using immunoturbidimetric assay using kit provided by (HEALES, China). Serum nephrin was estimated by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) using kit provided by (SUNRED, China), according to manufacturer instructions.

Data were collected, tabulated, statistically analyzed using an IBM personal computer with Statistical Package of Social Science (SPSS) version 20 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois, USA). Quantitative data were presented in the form of mean, standard deviation (SD), range, and qualitative data were presented in the form numbers and percentages. Chi-square test (χ^2) was used to study association between two qualitative variables. Mann-Whitney test (nonparametric test) was used for comparison between two groups not normally distributed having quantitative variables. Spearman's correlation was used to correlate between quantitative variables. ROC curve is a graphic representation of the relationship between sensitivity and specificity at different cut-off points for a diagnostic test. Significance level was set at p -value < 0.05 .

RESULTS

In the current study, there was no statistically significant difference between cases and controls regarding age and sex. Consanguinity was significantly elevated in cases group. Weight, height, and body mass index (BMI) were significantly decreased in cases than controls. Regarding treatment, all patients received folic acid, 95% of them received L-carnitine, 76.7% of them were on hydroxyurea, and 51.7% of them were on piracetam (*table 1*). Hemoglobin, hematocrit (HCT), mean corpuscular volume (MCV), mean concentration hemoglobin (MCH) were significantly lower in cases than controls. Serum Ferritin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), urea and creatinine were significantly higher in cases than controls. Hemoglobin A1 was significantly lower in cases than in controls. Hemoglobin A2 was significantly higher in cases than in controls (*table 2*). Serum nephrin and urinary microalbumin were significantly higher in cases than controls, while only serum nephrin was significantly higher in sickle patients with nephropathy than without nephropathy (*table 3*). Age

and sex did not show significant difference regarding sickle patients with nephropathy or without nephropathy, while all cases with nephropathy had positive consanguinity, family history, nocturnal hypertension and significantly earlier onset of diagnosis than

Table 1

Comparison between studied groups regarding their demographic data, anthropometric measurements and clinical data

Studied variables	Cases (n = 60)	Controls (n = 60)	Test of significance	p-value
Age, years: median range	9.00 2.00–18.0	9.50 4.00–18.0	U 0.540	0.589
Gender, n (%): male female	31 (51.7) 29 (48.3)	32 (53.3) 28 (46.7)	χ^2 0.022	0.881
Consanguinity, n (%): yes no	40 (66.7) 20 (33.3)	10 (16.7) 50 (83.3)	χ^2 20.0	0.001*
Weight, kg: median range	25.0 9.00–55.0	34.5 19.5–75.0	U 3.14	0.002*
Height, m: mean $\pm$ SD	1.23 $\pm$ 0.23	1.37 $\pm$ 0.21	t-test 2.55	0.011*
BMI, kg/m ² : median range	17.1 12.2–24.0	18.1 15.3–25.8	U 2.77	0.005*
Family history of hemolytic disorders, n (%): positive negative	42 (70) 18 (30)	–	–	–
Type of crisis, n (%): painful hemolytic no	34 (56.7) 20 (33.3) 6 (10)	–	–	–
Pallor, n (%): yes no	39 (65) 21 (35)	–	–	–
Onset of diagnosis, months: mean $\pm$ SD median range	7.62 $\pm$ 3.02 7.50 3–15	–	–	–
Surgical history, n (%): tonsillectomy appendectomy splenectomy no	4 (6.70) 2 (3.30) 10 (16.66) 44 (73.34)	–	–	–
Splenomegaly, n (%): yes no	10 (16.7) 50 (83.3)	–	–	–
Splenectomy, n (%): yes no	10 (16.66) 50 (83.34)	–	–	–
Nocturnal hypertension, n (%): yes no	10 (16.7) 50 (83.3)	–	–	–
Hydroxyurea, n (%): yes no	46 (76.7) 14 (23.3)	–	–	–
Folic Acid, n (%): yes no	60 (100) 0 (0.00)	–	–	–
L-Carnitine, n (%): yes no	57 (95.0) 3 (5.00)	–	–	–
Piracetam, n (%): yes no	31 (51.7) 29 (48.3)	–	–	–

Note. U – Mann–Whitney test; significance level at p-value < 0.05; * – significant.

cases without nephropathy, liver and kidney function were significantly higher in cases with nephropathy than cases without nephropathy, while GFR was significantly lower in cases with nephropathy than cases without nephropathy (table 4). There was a significant positive correlation between serum nephrin and serum ferritin, urea, creatinine and hemoglobin F. There was a significant positive correlation between microalbuminuria and creatinine level (table 5).

The ROC curve revealed that at a cutoff point more than 13 ng/dL serum nephrin had sensitivity (100%), specificity (92%) to detect nephropathy among SCD patient, while at cutoff point more than 29.5 mg/dL microalbuminuria had sensitivity (60%), specificity (82%) to detect nephropathy among SCD patients (table 6, figure).

Table 2

Laboratory investigations of the studied groups

Studied variables	Cases (n = 60)	Controls (n = 60)	Test of significance	p-value
Hemoglobin, gm/dL: mean $\pm$ SD	8.85 $\pm$ 1.42	12.5 $\pm$ 0.99	t-test 12.8	< 0.001**
HCT, %: median range	25.9 14.5–34.7	38.5 22.9–45.1	U 7.01	< 0.001**
MCV, fL: median range	76.1 60.0–91.0	87.4 71.7–94.8	U 5.83	< 0.001**
MCH, pg: median range	25.8 20.0–39.5	28.4 20.8–32.0	U 3.74	< 0.001**
WBCs, $\times 10^3/\text{mm}^3$: median range	8.85 3.80–26.1	8.95 5.10–10.5	U 0.056	0.956
Platelets, $\times 10^3/\text{mm}^3$: median range	285.0 151.0–1200	226.0 153.0–434.0	U 0.535	0.593
Ferritin, ng/mL: median range	702.5 13.0–3860	109.0 24.0–140	U 5.15	0.001**
AST, IU/L: median range	35.0 18.0–117.0	25.5 13.0–34.0	U 5.63	< 0.001**
ALT, IU/L: median range	21.0 7.00–85.0	18.1 12.0–29.0	U 2.76	0.006*
Urea, mg/dL: mean $\pm$ SD	26.9 $\pm$ 7.25	9.93 $\pm$ 2.58	t-test 16.2	< 0.001**
Creatinine, mg/dL: median range	0.60 0.40–1.00	0.40 0.20–0.50	U 6.63	< 0.001**
Hemoglobin A1: median range	25.2 0.00–70.0	97.2 97.0–98.0	U 7.70	0.001**
Hemoglobin F: mean $\pm$ SD median range	13.6 $\pm$ 12.8 9.95 0.00–43.7	–	–	–
Hemoglobin S: mean $\pm$ SD median range	82.4 $\pm$ 7.54 59.5 28.2–533	–	–	–
Hemoglobin A2: mean $\pm$ SD median range	3.21 $\pm$ 1.22 3.00 1.30–7.00	2.63 $\pm$ 0.35 2.75 2.00–3.00	U 2.68	0.007*

Note. U – Mann–Whitney test; * – significant; ** – highly significant.

Table 3

Comparison between serum nephrin and urinary microalbuminuria among the studied groups

Studied variables	Cases (n = 60)	Controls (n = 60)	Test of significance	p-value
Serum nephrin, ng/mL: median range	6.00 3.00–30.0	0.40 0.01–1.00	U 7.77	0.001*
Microalbuminuria, mg/dL: mean ± SD	24.8 ± 7.18	9.05 ± 2.57	t-test 15.1	0.001*
Studied variables	SCD with nephropathy (n = 10)	SCD without nephropathy (n = 50)	Test of significance	p-value
Serum nephrin, ng/mL: median range	15.5 14.0–30.0	5.00 3.00–14.0	U 5.50	0.001*
Microalbuminuria, mg/dL: mean ± SD	28.5 ± 9.27	24.1 ± 6.55	t-test 1.80	0.077

Note. * – significant; U – Mann-Whitney test.

Table 4

Comparison between cases with nephropathy and without nephropathy regarding their demographic, clinical data and laboratory investigations

Studied variables	SCD with nephropathy (n = 10)	SCD without nephropathy (n = 50)	Test of significance	p-value
Age, years: mean ± SD	11.6 ± 5.13	8.97 ± 4.49	t-test 1.68	0.098
Gender, n (%): male female	3 (30.0) 7 (70.0)	28 (56.0) 22 (44.0)	χ^2 2.25	0.133
Consanguinity, n (%): yes no	10 (100) 0 (0.00)	30 (60.0) 20 (40.0)	χ^2 6.00	0.023*
Family history, n (%): positive negative	10 (100) 0 (0.00)	32 (64.0) 18 (36.0)	FE 5.14	0.025*
Onset of diagnosis, months: mean ± SD median range	4.40 ± 1.17 4.50 3.00–6.00	8.30 ± 2.93 8.00 3.00–15.0	4.00	0.001*
Nocturnal hypertension, n (%): yes no	10 (100) 0 (0.00)	0 (0.00) 50 (100)	FE 60.0	0.001*
AST, IU/L: median range	47.0 39.0–117.0	34.5 18.0–71.0	U 4.11	0.001*
ALT, IU/L: median range	42.5 33.0–85.0	20.0 7.00–105.0	U 4.31	0.001*
Urea, mg/dL: median range	38.5 31.0–44.0	26.0 12.0–39.0	U 4.79	0.001*
Creatinine, mg/dL: median range	0.90 0.68–1.00	0.60 40.0–90.0	U 4.06	0.001*
Uric acid, mg/dL: median range	7.10 4.80–8.10	5.50 4.50–8.90	U 1.61	0.106
Epidermal growth factor receptor, mL/min: median range	91.0 50.0–133.0	117.5 65.0–217.0	U 2.61	0.009*

Note. Significance level at p-value < 0.05; * – significant; U – Mann-Whitney test; FE – Fisher exact test.

Table 5

Correlation between serum nephrin and microalbuminuria with laboratory investigations among the studied cases (n = 60)

Studied variables	Serum nephrin		Microalbuminuria	
	r	p-value	r	p-value
Hemoglobin	–0.209	0.109	0.040	0.760
HCT	–0.235	0.071	0.068	0.606
MCV	0.108	0.413	–0.174	0.184
MCH	–0.031	0.813	–0.134	0.309
WBCs	0.180	0.169	0.038	0.775
Platelets	0.044	0.736	0.099	0.450
Ferritin	0.256	0.048*	0.028	0.834
SGOT	–0.016	0.904	–0.084	0.524
SGPT	0.145	0.268	–0.186	0.155
Urea	0.346	0.007*	0.154	0.239
Creatinine	0.476	0.001*	0.289	0.025*
Uric acid	0.119	0.363	0.126	0.339
GFR	–0.216	0.098	0.120	0.362
Hemoglobin A1c	–0.398	0.002*	–0.175	0.181
Hemoglobin F	0.282	0.029*	0.129	0.327
Hemoglobin S	0.196	0.133	0.044	0.740
Hemoglobin A2	0.009	0.945	0.010	0.942
Serum nephrin	–	–	0.041	0.754

Note. r – Spearman's correlation.

DISCUSSION

SCD is an autosomal recessive hemoglobinopathy that affects more than 300,000 newborns per year worldwide. Clinical and genetic factors have been reported as influencing the development of sickle cell nephropathy [13]. In this study, there was no significant variance among cases and controls as regards age and sex, while consanguinity was significantly high in cases group. and this agreed with Youssry et al. [14] who reported that there was no significant variance among cases and controls as regards age and sex, while these results are disagreement with Moraleda et al. [15], who reported there was a significant variance among their SCD group and healthy control group as regards age and sex. Most of the previous studies supporting our results revealed a link between SCA and parental consanguinity and concluded that societies with high rates of consanguineous marriages had a much greater prevalence of hereditary blood diseases such as sickle cell anemia [16, 17].

The weight, height and BMI were significantly decreased in cases than in controls. This was in line with other studies who revealed compared to children with a normal hemoglobin genotype, children with sickle cell anemia have a lower BMI and anthropometric characteristics. [18] Mean hemoglobin, HCT, MCV, MCH were significantly lower in cases than in controls, while the mean of ferritin, ALT, AST, urea, and creatinine were significantly elevated in cases than in controls. Additionally, hemoglobin A1 was significantly declined

Table 6

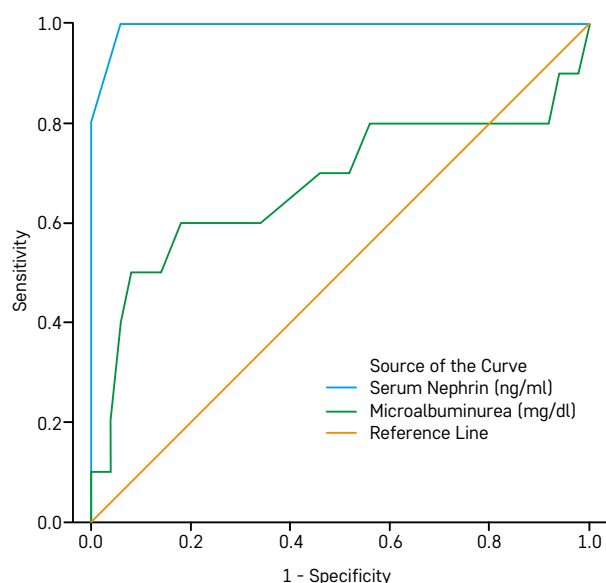
Sensitivity and specificity of serum nephrin and microalbuminuria in detection of cases of sickle cell nephropathy

Studied variables	AUC	p-value	Cut-off point, mg/dL	Sensitivity, %	Specificity, %	PPV, %	NPV, %	Accuracy, %
Serum nephrin	0.994	0.001*	≥ 13	100	92	71	100	93
Microalbuminuria	0.677	0.079	≥ 29.5	60	82	40	91	78

Note. AUC – area under the curve; PPV – positive predictive value; NPV – negative predictive value.

Figure

ROC curve analysis of serum nephrin and urinary microalbumin for the detection of sickle cell nephropathy



in cases than in controls. hemoglobin A2 was significantly higher in cases than controls. Hemoglobin F and hemoglobin S were founded in cases only. Our study agrees with [19] and [20] as both reported that low hemoglobin and HCT concentration in cases with SCD than in controls, on the other hand our results disagree with [19] who reported that mean MCV that was higher among HbSS subjects than in controls, this variability in results can be explained by difference in ethnic group and sample size. Also, these results agreed with another study which reported that hemoglobin A1 was lower in SCD patients but hemoglobin F, hemoglobin S, hemoglobin A2 were significantly elevated in sickle cell anemia cases than in controls [19].

In our study there was no significant difference between sickle cell anemia cases with nephropathy or without nephropathy regarding their age and sex. All cases with nephropathy had positive consanguinity and family history, their mean age of onset of diagnosis was significantly earlier, and all of them had nocturnal hypertension. Our findings are in line with Isaza-López et al. [21] who revealed there was no significant variance among SCD cases with nephropathy and in controls regarding to sex. In contrast to our results, Geard et al. [22] and Nding'uri [23] reported that age, sex were significant risk factors related with

renal dysfunction development in SCD cases. Also, Benneh-Akwasi et al. [24] demonstrated nocturnal hypertension is a significant risk factor in SCD patients.

Both serum nephrin and microalbuminuria were significantly elevated in cases than in controls, while only serum nephrin was significantly elevated in sickle cases with nephropathy than with no nephropathy. These findings are in line with Kadhim & AlDujaili [25], who demonstrated there was significant elevation in serum level of nephrin in sickle cell anemia cases than in controls, Also, other studies [26] and [27] who reported the involvement of nephrin in proximal tubule dysfunction in diabetic nephropathy, all investigations had clarified the function of nephrin in podocytes injury. Similarly, other studies [28] and [29] revealed that nephrin, also known as vascular endothelial growth factor, is a proangiogenic factor that is elevated in normoalbuminuria, a fact that may be utilized as indicators for early identification of nephropathy and glomerulopathy. On the other hand, this research disagrees with other one who found microalbuminuria is a significant risk factor in sickle cell nephropathy [24]. At a cutoff point more than 13 ng/mL serum nephrin had higher sensitivity about 100% and specificity about 92% to detect nephropathy, while at a cutoff more than 29.5 mg/L microalbuminuria had sensitivity around 60% and specificity about 82% to detect nephropathy. Serum nephrin had higher sensitivity and specificity than microalbumin as biomarker in sickle nephropathy. The limitation of this study was that serum nephrin and urinary microalbumin could not be measured serially over the course of disease.

CONCLUSION

Serum nephrin could be considered a good diagnostic biomarker for the early detection of the sickle cell nephropathy than urinary microalbuminuria.

FUNDING

Not specified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

ORCID

Zeinab Sabri Abouzouna ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1270-8175>

References

1. Neumayr L.D., Hoppe C.C., Brown C. Sick cell disease: current treatment and emerging therapies. *Am J Manag Care* 2019; 25 (18): 335–43.
2. Ansari J., Moufarrej Y.E., Pawlinski R., Gavins F.N. Sick cell disease: a malady beyond a hemoglobin defect in cerebrovascular disease. *Exp Rev Hematol* 2018; 11 (1): 45–55.
3. El-Beshlawy A., Youssry I. Prevention of hemoglobinopathies in Egypt. *Hemoglobin* 2009; 33 (suppl 1): S14–20.
4. Olaniran K.O., Eneanya N.D., Nigwekar S.U., Vela-Parada X.F., Achebe M.M., et al. Sick cell nephropathy in the pediatric population. *Blood Purif* 2019; 47 (1–3): 205–13.
5. Tal R. The role of hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 α in pre-eclampsia pathogenesis. *Biol Reprod* 2012; 87 (6): 134.
6. Maier-Redelsperger M., Noguchi C.T., de Montalembert M., Rodgers G.P., Schechter A.N., Gourbil A., et al. Variation in fetal hemoglobin parameters and predicted hemoglobin S polymerization in sickle cell children in the first two years of life: Parisian Prospective Study on Sickle Cell Disease. *Blood* 1994; 84 (9): 3182–8.
7. Quinn C.T., Rogers Z.R., McCavit T.L., Buchanan G.R. Improved survival of children and adolescents with sickle cell disease. *Blood* 2010; 115 (17): 3447–52.
8. Bartolucci P., Habibi A., Stehlé T., di Liberto G., Rakotoson M.G., Gellen-Dautremere J., et al. Six months of hydroxyurea reduces albuminuria in patients with sickle cell disease. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27 (6): 1847–53.
9. Brett Heimlich J., Speed J.S., O'Connor P.M., Pollock J.S., Townes T.M., Meiler S.E., et al. Endothelin-1 contributes to the progression of renal injury in sickle cell disease via reactive oxygen species. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (2): 386–95.
10. Thompson J., Reid M., Hambleton I., Serjeant G.R. Albuminuria and renal function in homozygous sickle cell disease: observation from cohort study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 701–8.
11. McKie K.T., Hanevold C.D., Hernandez C., Waller J.L., Ortiz L., McKie K.M. Prevalence, prevention, and treatment of microalbuminuria and proteinuria in children with sickle cell disease. *J Pediatric Hematol Oncol* 2007; 29 (3): 140–4.
12. Heimlich J., Chipoka G., Elsherif L., David E., Ellis G., Kamthunzi P., et al. Nephroin as a Biomarker of Sick Cell Glomerulopathy in Malawi. *Pediatr Blood Cancer* 2018; 65 (6): e26993.
13. Sundd P., Gladwin M.T., Novelli E.M. Pathophysiology of sickle cell disease. *Annu Rev Pathol* 2019; 14: 263–92.
14. Youssry I., Makar S., Fawzy R., Wilson M., AbdAllah G., Fathy E., et al. Novel marker for the detection of sickle cell nephropathy: soluble FMS-like tyrosine kinase-1 (sFLT-1). *Pediatr Nephrol* 2015; 30 (12): 2163–8.
15. Moraleta C., Aguilar R., Quintó L., Nhampossa T., Renom M., Nhabomba A., et al. Anaemia in hospitalised preschool children from a rural area in Mozambique: a case control study in search for etiological agents. *BMC Pediatric* 2017; 17 (1): 63.
16. Zaini R.G. Sick-cell anemia and consanguinity among the Saudi Arabian population. *Arch Med* 2016; 8 (3): 3–15.
17. Hamad AL-Mijallib S., Adilc H., Nasird A., Abdelaald D.E., Haroone B.E., Abd Elfataha R. The Role of Consanguinity in the frequency of Sick cell anaemia in North Kordofan state. *2012; 12 (1): 1–13.*
18. Nandanwar R.A., Kamd N.Y. Sick cell disease affects physical growth. *Int J Pharm Bio Sci* 2013; 4: 784–9.
19. Rodrigues L., Costa F.F., Saad S.T. High levels of neopterin and interleukin-3 in sickle cell disease patients. *J Clin Lab Anal* 2006; 20 (3): 75–9.
20. Akodu S.O., Diaku-Akinwumi I.N., Njokanma O.F. Obesity – Does It Occur in Nigerian Children with Sick Cell Anemia. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29 (4): 358–64.
21. Isaza-López M.C., Rojas-Rosas L.F., Echavarría-Ospina L., Serna-Higueta L.M. Caracterización de las complicaciones renales en pacientes con anemia de células falciformes. *Rev Chil Pediatr* 2020; 91 (1): 51–7.
22. Geard A., Pule G.D., Chetcha Chemegni B., Ngo Bitoungui V.J., Kengne A.P., Chimusa E.R., Wonkam A. Clinical and genetic predictors of renal dysfunctions in sickle cell anaemia in Cameroon. *Br J Haematol* 2017; 178 (4): 629–39.
23. Nding'uri W.W. Sick cell nephropathy among children and adolescents with sickle cell disease at Bungoma County Referral Hospital (Doctoral dissertation, Moi University). 2021; 21 (75): 1486–93.
24. Benneh-Akwasi Kuma A., Owusu-Ansah A.T., Ampomah M.A., Sey F., Olayemi E., Nourai M., et al. Prevalence of relative systemic hypertension in adults with sickle cell disease in Ghana. *PLoS One* 2018; 13 (1): e0190347.
25. Kadhim D.A., Al-Dujaili A.N. Estimation of nephroin level in sickle cell anemia patients associated with nephropathy. In *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing LLC 2020; 2290 (1): 20040.
26. Sofue T., Kiyomoto H., Kobori H., Urushihara M., Nishijima Y., Kaifu K., et al. Early treatment with olmesartan prevents juxtamedullary glomerular podocyte injury and the onset of microalbuminuria in type 2 diabetic rats. *Am J Hypertens* 2012; 25 (5): 604–11.
27. Petrica L., Ursoniu S., Gadalean F., Vlad A., Gluhovschi G., Dumitrascu S., et al. Urinary podocyte-associated mRNA levels correlate with proximal tubule dysfunction in early diabetic nephropathy of type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr* 2017; 9: 31.
28. Becton L.J., Kalpatthi R.V., Rackoff E., Disco D., Orak J.K., Jackson S.M., et al. Prevalence and clinical correlates of microalbuminuria in children with sickle cell disease. *Pediatr Nephrol* 2010; 25 (8): 1505–11.
29. Alvarez O., Lopez-Mitnik G., Zilleruelo G. Short-term follow-up of patients with sickle cell disease and albuminuria. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (6): 1236–9.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89

Цитометрическое и цитоморфологическое определение достижения ремиссии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом

А.М. Попов¹, Г.А. Цаур^{2,4}, Ю.В. Румянцева^{1,5}, О.И. Быданов¹, Т.Ю. Вержбицкая^{2,3}, Л.В. Мовчан⁶, Е.В. Михайлова¹, О.И. Илларионова¹, М.В. Белевцев⁶, С.Н. Лагойко¹, Л.И. Жарикова^{1,5}, Ж.В. Пермикин^{2,4}, Н.В. Мякова¹, Д.В. Литвинов^{1,5}, О.П. Хлебникова², О.В. Стренева^{2,3}, О.Р. Аракаев², Е.А. Столярова⁶, Л.А. Хачатрян¹, Н.И. Пономарева⁷, О.В. Алёникова¹, Л.Г. Фечина^{2,3}, Г.А. Новичкова¹, А.И. Карачунский^{1,5}

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

²ГАОУ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

³ГАОУ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

⁴ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

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

⁶ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минск

⁷Российская детская клиническая больница – филиал ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Достижение клинико-гематологической ремиссии по окончании индукционной терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей традиционно считается ключевым показателем оценки эффективности проводимого лечения. Цель исследования – определение ремиссии с помощью многоцветной проточной цитометрии и цитоморфологического исследования костного мозга (КМ) после окончания индукционной терапии у детей с В-линейным ОЛЛ. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В работу были включены пациенты исследований «ОЛЛ-МБ 2008» и «ОЛЛ-МБ 2015», которым одновременно проводилось цитоморфологическое исследование КМ и цитометрическое определение минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент окончания индукционной терапии. Критериями достижения ремиссии были приняты < 5% бластов в КМ и МОБ < 1% для цитологического и цитометрического исследований соответственно. В исследуемую группу включены 1498 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана возраста 4 года 11 месяцев) с ОЛЛ из В-линейных предшественников. Итоговая сопоставимость методов проточной цитометрии и цитоморфологического исследования КМ составила 96,1% (1440 из 1498 пациентов). У 36 (2,4%) детей при уровне МОБ $\geq$ 1% был определен М1-статус КМ, а у 22 (1,5%) пациентов с М2/М3-картиной КМ величина МОБ была < 1%. Результаты терапии оценивали у 522 пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008». Дети с М2/М3-статусом КМ, как и с МОБ $\geq$ 1%, демонстрировали значительно худшие результаты терапии по сравнению с достигшими ремиссии пациентами. Наличие хотя бы 1 из 2 указанных параметров позволило выделить группу из 23 (4,4%) детей, которые имели крайне низкие показатели выживаемости: бессобытийная выживаемость 34,9% (стандартная ошибка 11,0), кумулятивная частота рецидивов 56,4% (стандартная ошибка 12,0). Проточная цитометрия и цитологическое исследование КМ на 36-й день терапии должны быть использованы вместе для определения статуса достижения ремиссии. Соответственно, высокое количество опухолевых клеток, определенное любым из данных методов, является основанием для констатации неудачи индукции. Цитометрическое определение МОБ на момент окончания индукции должно быть интегрировано в любой современный протокол терапии как обязательный этап итоговой стратификации пациентов на группы риска. Учитывая важность результатов определения МОБ, оно должно проводиться только в централизованном формате в рамках референсной лабораторной группы.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, ремиссия, проточная цитометрия, минимальная остаточная болезнь

Попов А.М. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 79–89.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.08.2023
Принята к печати 29.09.2023

Контактная информация:

Попов Александр Михайлович,
канд. мед. наук, заведующий лабораторией
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: uralcytometry@gmail.com

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 30.08.2023

Accepted 29.09.2023

Flow cytometric and cytomorphological definition of remission achievement in children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia

A.M. Popov¹, G.A. Tsaur²⁻⁴, Yu.V. Rumiantseva¹⁻⁵, O.I. Bydanov¹, T.Yu. Verzhbitskaya²⁻³, L.V. Movchan⁶, E.V. Mikhailova¹, O.I. Illarionova¹, M.V. Belevtsev⁶, S.N. Lagoyko¹, L.I. Zharikova¹⁻⁵, Zh.V. Permikin^{2,4}, N.V. Myakova¹, D.V. Litvinov¹⁻⁵, O.P. Khlebnikova², O.V. Strenева²⁻³, O.R. Arakaev², E.A. Stolyarova⁶, L.A. Khachatryan¹, N.I. Ponomareva⁷, O.V. Aleinikova¹, L.G. Fechina²⁻³, G.A. Novichkova¹, A.I. Karachunskiy¹⁻⁵

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, Yekaterinburg

³Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

⁴Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Yekaterinburg

⁵N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

⁶Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, the Republic of Belarus, Minsk

⁷Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Alexander M. Popov,

Cand. Med. Sci., Head of Leukemia Immunophenotyping Laboratory 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: uralcytometry@gmail.com

The achievement of remission at the end of induction (EOI) chemotherapy in patients with acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the key parameter of treatment effectiveness evaluation. The aim of the study – defining complete remission by multicolor flow cytometry (MFC) and bone marrow (BM) cytomorphology (CM) at the EOI chemotherapy in children with B-lineage ALL. 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 study included patients of "ALL-MB 2008" and "ALL-MB 2015" trials for whom minimal residual disease (MRD) was evaluated by MFC at the EOI simultaneously with CM BM investigation. Less than 5% blasts in BM and MRD < 1% were established as the remission achievement criteria for CM and MFC respectively. The study group included 1498 children aged from 1 to 18 years (median age was 4 years and 11 months) with B-cell precursor ALL. The overall concordance of MFC and CM was found to be 96.1% (1440 of 1498 patients). In 36 (2.4%) children with MRD ≥ 1%, M1 BM status was observed. In contrast, in 22 (1.5%) patients with M2/M3 BM status by CM, MRD value was below 1%. Treatment outcome was analyzed in 522 patients of "ALL-MB 2008" trial. Children with M2/M3 BM, as well as with MRD ≥ 1% demonstrated dramatically inferior outcome, in comparison to those who achieved remission. The presence of at least one of the mentioned criteria (M2/M3 status by CM or MRD ≥ 1% by MFC) defined a group of 23 (4.4%) patients with very low event-free survival (34.9%, standard error 11.0%) and very high cumulative incidence of relapse (56.4%, standard error 12.0%). For the evaluation of remission achievement, MFC and CM should be applied simultaneously at the EOI. High leukemic burden found by any of these methods is the clear definition of induction failure. MRD detection at the EOI should be implemented in any modern treatment protocol as an obligatory stage of treatment response monitoring and final risk group stratification. Considering the crucial importance of the MRD detection results, this study must be performed only in the reference laboratories of the study groups.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, remission, flow cytometry, minimal residual disease

Popov A.M., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 79–89.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-79-89

Достижение клинко-гематологической ремиссии по окончании индукционной терапии при остром лимфобластном лейкозе (ОЛЛ) у детей традиционно считается ключевым показателем эффективности проводимого лечения и индикатором достаточной чувствительности опухолевых клеток к применяемой комбинации химиопрепаратов [1–4]. Классическое определение ремиссии ОЛЛ включает в себя количество бластных клеток в костном мозге (КМ) менее 5% (так называемый M1-статус КМ), отсутствие экстрамедуллярных очагов лейкемии и восстановление гемопоэза [1, 3, 5]. При этом чаще всего для оценки количества бластов применяется световая микроскопия мазков КМ [3, 5]. При отсутствии ремиссии (M2/M3-статус КМ) по окончании индукционной фазы протокола терапии пациенты облигатно продолжают лечение в группе высокого риска, хотя прогноз при этом все равно остается крайне неблагоприятным [1–3]. Отсутствие клинко-морфологической ремиссии после интенсивной терапии по программе для высокого риска (как правило, 6–8 нед или 3–4 интенсивных терапевтических элемента в зависимости от протокола) заставляло определять этих пациентов как рефрактерных к терапии (non-responder). Эта группа больных отличалась крайне неблагоприятным прогнозом.

В то же время развитие высокочувствительных диагностических технологий (многоцветная проточная цитометрия и молекулярные методы исследования) определения минимальной остаточной болезни (МОБ) [6] существенно изменило представление о достижении ремиссии при ОЛЛ. Международные мультицентровые исследования с применением технологий определения МОБ на большом числе больных [7, 8] показали, что, обладая существенно большими чувствительностью и специфичностью, по сравнению с микроскопией мазков костного мозга [6, 9], технологии определения МОБ поставили под сомнение эффективность цитоморфологического определения количества бластов в КМ как ключевого метода оценки ответа опухоли на проводимую терапию [7, 8], существенно дополняя и корректируя оценку статуса достижения ремиссии при помощи более традиционных лабораторных методов.

Известно, что самым важным фактором риска при лечении лейкемии является сама терапия, поскольку при ее отсутствии летальность составляет 100%. Тип терапии также влияет на определение статуса ремиссии с помощью современных высокочувствительных методов анализа МОБ, в частности на скорость клиренса лейкемических клеток в КМ. Современные западные протоколы лечения ОЛЛ

отличаются высокой интенсивностью химиотерапии, и клиренс лейкемических клеток при их применении хорошо изучен [6, 10]. Особняком стоят программы лечения ОЛЛ российской мультицентровой исследовательской научно-клинической группы «Москва–Берлин» [11], поскольку они создавались как протоколы со сниженной интенсивностью лечения в целях уменьшения токсичности [12–15] и по своему дизайну значительно отличались от хорошо известных западных программ терапии [11]. С 2008 г. в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2008» [16], а затем «ОЛЛ-МБ 2015» [17] в группе «Москва–Берлин» определение МОБ методом проточной цитометрии стало проводиться на регулярной основе. Его результаты являются предметом анализа в данной статье.

Цель исследования – определение ремиссии с помощью многоцветной проточной цитометрии и цитоморфологического исследования КМ после окончания индукционной терапии у детей с В-линейным ОЛЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Пациенты

В исследуемую группу включали детей с ОЛЛ при соблюдении следующих критериев:

- ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ), подтвержденный в референс-лаборатории исследования;
- возраст от 1 года до 18 лет;
- терапия по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» или «ОЛЛ-МБ 2015»;
- соблюдение всех правил участия в исследованиях «ОЛЛ-МБ 2008» или «ОЛЛ-МБ 2015» (исследуемые пациенты);
- определение МОБ на момент окончания индукционной терапии в одной из лабораторий, включенных в российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей [16, 18, 19];
- проведение цитоморфологического исследования КМ в той же точке наблюдения;
- отсутствие хромосомных aberrаций высокого цитогенетического риска.

Так как ключевой задачей определения достижения ремиссии является перевод в группу высокого риска больных, не достигших ремиссии, пациенты, изначально попадавшие в группу высокого риска по причине выявления хромосомных aberrаций, относящихся к группе высокого цитогенетического риска [20], были исключены из исследования. В то же время группа пациентов с высоким иници-

альным лейкоцитозом (более $100 \times 10^9/\text{л}$), несмотря на неблагоприятный прогноз в целом [21], продемонстрировала свою крайнюю неоднородность [21], поэтому из данного исследования такие пациенты не исключались. Всем больным проводились диагностические цитоморфологическое, иммунофенотипическое, цитогенетическое и молекулярно-генетическое исследования согласно стандартам группы «Москва–Берлин» [19, 22].

Протокол терапии

Стратификация на группы риска протокола «ОЛЛ-МБ 2008» детально описана нами ранее [15, 21, 23, 24]. В исследовании «ОЛЛ-МБ 2008» пациенты с ВП-ОЛЛ стратифицировались в группу стандартного риска при соблюдении всех следующих условий: инициальный лейкоцитоз менее $30 \times 10^9/\text{л}$, размер селезенки менее 4 см от края реберной дуги, нет поражения центральной нервной системы (ЦНС) (статус ЦНС-3), отсутствие транслокации $t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1$ или $t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1$ [24, 25]. Пациенты с инициальным лейкоцитозом менее $100 \times 10^9/\text{л}$, не имеющие данных цитогенетических aberrаций, но не соответствующие критериям группы стандартного риска, были стратифицированы в группу промежуточного риска [23]. Наконец, дети с лейкоцитозом более $100 \times 10^9/\text{л}$ и/или с указанными цитогенетическими aberrациями получали терапию по программе группы высокого риска [15, 21]. В эту группу также рестратифицировались по окончании индукции все пациенты, не достигшие клинко-гематологической ремиссии. В протоколе «ОЛЛ-МБ 2015» как таковой стратификации на группы риска не было, пациенты разделялись на несколько так называемых терапевтических групп [26], однако данное разделение для ВП-ОЛЛ было практически полностью основано на системе стратификации протокола «ОЛЛ-МБ 2008» с выделением в отдельную группу детей старше 15 лет и пациентов с транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ [26]. Индукционная и последующая терапия протоколов «ОЛЛ-МБ 2008» и «ОЛЛ-МБ 2015» детально описаны ранее [15, 26, 27].

Исследования на момент окончания индукционной терапии

На момент окончания индукционной терапии (36-й день) проводилось стандартное цитоморфологическое исследование мазков пунктата КМ с подсчетом относительного количества бластов. Статус КМ определялся как М1 (< 5% бластов в КМ), М2 (количество бластов $\geq 5\%$, но < 25% в КМ) или М3 ($\geq 25\%$ бластов в КМ) [28]. Поскольку только М1-статус соответствует клинко-гематологической ремиссии, то пациенты по результатам цитоморфоло-

гического исследования КМ разделялись на 2 группы: М1 и М2/М3. Определение МОБ на 36-й день терапии проводили методом проточной цитометрии по ранее описанной методике [16, 17]. Образцы КМ считали МОБ-позитивными при величине МОБ $\geq 0,001\%$. Количественно величины МОБ разделялись по 10-кратной шкале: $\geq 0,001\%$, $\geq 0,01\%$, $\geq 0,1\%$, $\geq 1\%$, $\geq 10\%$. Соответствующим достижению клинико-гематологической ремиссии был установлен уровень МОБ $< 1\%$ [5, 29].

Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение R-statistics. Для качественного сравнения результатов определения количества опухолевых клеток, определенного разными методами, применяли критерий χ^2 с поправкой Йетса. Анализ выживаемости проводился только среди пациентов, получавших терапию по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008», поскольку только у них период наблюдения соответствовал этой задаче. Результаты терапии оценивали в 522 случаях (4 пациента, получивших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в первой ремиссии, были исключены из анализа) по кривым бессобытийной выживаемости (БСВ), построенным по методу Каплана–Майера [30], а также по кумулятивной частоте развития рецидива (КЧР). При расчете БСВ под событиями понимали рецидив, смерть вследствие любой причины как первое событие, вторую опухоль. Для сравнения кривых использовали непараметрические критерий log-rank (для БСВ) и критерий Грея (для КЧР) [31]. Стандартную ошибку рассчитывали по формуле Гринвуда. Для сравнения частоты рецидивов у пациентов, не достигших ремиссии по данным разных методов исследования, использовали точный критерий Фишера. Все различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа

В исследуемую группу были включены 1498 детей в возрасте от 1 года до 18 лет (медиана возраста 4 года 11 месяцев) с ВП-ОЛЛ, у которых проводилось определение МОБ на момент окончания индукционной терапии одновременно с цитоморфологическим исследованием КМ. Из этого числа 526 пациентов получали терапию с января 2008 г. по ноябрь 2014 г. по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008» и были включены в пилотное исследование по мониторингу МОБ [16], так как лечились в клиниках, аффилированных с лабораториями, составляющими российско-белорусскую кооперативную группу по диагностике острых лейкозов у детей [16–19]. Остальные 972 пациента получали терапию в клиниках Российской Федерации

по протоколу «ОЛЛ-МБ 2015» после начала централизованного мониторинга МОБ в рамках исследования «ОЛЛ-МБ 2015» в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. Краткая характеристика пациентов представлена в таблице.

Сопоставление результатов двух методов

Результаты прямого сопоставления величины МОБ на 36-й день терапии и статуса КМ по данным цитоморфологического исследования представлены на рисунке 1А. Из всех 1498 пациентов в исследуемой группе 38 (2,5%) детей имели М2/М3-статус КМ, в то время как остальные 1460 – М1-статус. В то же время у 52 (3,5%) из 1498 детей определялась МОБ $\geq 1\%$. Шестнадцать (1,1%) пациентов имели М2/М3-статус КМ и МОБ $\geq 1\%$, а 1424 (95,0%) – достигли ремиссии по данным обоих методов исследования. Среди них 455 (31,9%) человек сохраняли МОБ на уровне от 0,001 до 1%. Таким образом, итоговая сопоставимость результатов определения статуса ремиссии методом проточной цитометрии и цитоморфологического исследования КМ составила 96,1% (1440 из 1498 пациентов). В то же время у 36 (2,4%) детей при уровне МОБ $\geq 1\%$ был определен М1-статус КМ. С другой стороны, у 22 (1,5%) пациентов с М2/М3-картиной КМ величина МОБ была $< 1\%$, а у 14 (0,9%) из них МОБ не определялась вообще. Сопоставимость двух методов подтверждения достижения ремиссии была практически одинаковой ($p = 0,601$) при сравнении протоколов «ОЛЛ-МБ 2008» (96,6%, рисунок 1Б) и «ОЛЛ-МБ 2015» (95,9%, рисунок 1В), несмотря на то, что в исследовании «ОЛЛ-МБ 2015» цитологическое исследование проводилось в локальных лабораториях, а в пилотном исследовании в рамках «ОЛЛ-МБ 2008» – в лабораториях, включенных позднее в референсную группу.

Среди 52 пациентов с МОБ $\geq 1\%$ у 22 определялась МОБ $\geq 5\%$, что эмпирически представляется более точно сопоставимым с цитологическими критериями достижения ремиссии. Двенадцать из этих 22 пациентов имели М2/М3-статус КМ. Среди остальных 30 пациентов с уровнем МОБ между 1% и 5% только 4 человека имели М2/М3-статус КМ ($p = 0,002$).

Влияние достижения ремиссии на исход острого лимфобластного лейкоза из В-линейных предшественников

БСВ и КЧР пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008» ($n = 522$), достигших и не достигших ремиссии по данным разных методов исследования, представлены на рисунке 2. Дети с М1-статусом КМ на 36-й день терапии имели существенно лучшие результаты лечения (БСВ 92,5% (стандартная ошибка (СО) 1,2), КЧР 5,3% (СО 1,0)), чем дети с М2/М3-статусом ($n = 11$, БСВ 45,5% (СО 13,4), КЧР

45,5% (СО 12,3), рисунок 2А). В то же время высокий уровень МОБ ($\geq 1\%$) выделял несколько большую группу пациентов ($n = 16$) с еще более негативным прогнозом (БСВ 25,1% (СО 10,8), КЧР 62,5% (СО 13,8), рисунок 2Б)). Однако и группа пациентов с МОБ $< 1\%$ ($n = 506$) имела несколько худшие показатели выживаемости (БСВ 89,0% (СО 1,4), КЧР 9,1% (СО 1,3)), чем группа пациентов с М1-статусом КМ. Лишь у 4 пациентов отсутствие ремиссии на 36-й день терапии было установлено обоими методами исследования. При этом частота рецидивов у этих пациентов существенно не отличалась от таковой у 7 пациентов с М2/М3-статусом КМ, имевших МОБ $< 1\%$ (рисунок 3А). В то же время и частота рецидивов у 12 пациентов с высоким уровнем МОБ, но М1-статусом КМ оказалась настолько же высокой

(рисунок 2Б). Не было существенной разницы и в частоте рецидивов у пациентов с МОБ $\geq 5\%$ и тех, у кого МОБ была менее 5%, но превышала 1% (рисунок 3Б). С учетом того, что каждый из использованных методов выявлял относительно отдельную группу пациентов с очень плохим прогнозом, целесообразным представляется объединение двух данных критериев для выявления пациентов, не достигших ремиссии к окончанию индукционной терапии: М2/М3-статус КМ или МОБ $\geq 1\%$. Наличие хотя бы одного из двух указанных параметров позволило выделить группу из 23 (4,4%) детей, которые имели крайне низкие показатели выживаемости – БСВ 34,9% (СО 11,0), КЧР 56,4% (СО 12,0), что было существенно хуже, чем у пациентов с М1-статусом КМ и МОБ $< 1\%$ (БСВ 89,2% (СО 1,4) и КЧР 8,8% (СО 1,3), рисунок 2В).

Таблица

Краткая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

Brief characteristics of the patients included in the study

Параметр Parameter		n	%
Всего пациентов Total number of patients		1498	100
Пол Sex	Мальчики Boys	811	54,1
	Девочки Girls	687	45,9
Возраст, годы Age, years	< 10	1223	81,6
	≥ 10	275	18,4
Инициальный лейкоцитоз, $\times 10^9/\text{л}$ Initial white blood cell count, $\times 10^9/\text{L}$	< 50	1266	84,5
	≥ 50	232	15,5
Протокол терапии Treatment protocol	«ОЛЛ-МБ 2008» ALL-MB 2008	526	35,1
	«ОЛЛ-МБ 2015» ALL-MB 2015	972	64,9
Инициальная группа риска (по протоколу «ОЛЛ-МБ 2008») Initial risk group (according to the ALL-MB 2008 protocol)	Стандартная Standard	820	57,7
	Промежуточная Intermediate	579	41,6
	Высокая High	99	6,6
Стероидный ответ* Steroid response*	Хороший Good	1431	95,5
	Плохой Poor	41	2,8
	Нет данных No data	26	1,7
Статус КМ на 15-й день терапии** Bone marrow (BM) status on day 15 of treatment**	М1	1218	81,3
	М2	169	11,3
	М3	95	6,3
	Нет данных No data	16	1,1
Транслокация (12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 (12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 translocation	Есть Yes	364	24,3
	Нет No	1124	75,0
	Нет данных No data	10	0,7
Инициальное поражение ЦНС (статус ЦНС-3) Initial central nervous system (CNS) involvement (CNS 3 status)	Есть Yes	44	2,9
	Нет No	1452	97,0
	Нет данных No data	2	0,1

Примечание. * – плохой стероидный ответ: ≥ 1000 бластов в 1 мкл периферической крови на 8-й день терапии; ** – М1-статус КМ – менее 5% бластов; М2-статус КМ – количество бластов от 5 до 25%; М3-статус КМ – более 25% бластов.
Note. * – poor steroid response: ≥ 1000 blasts in 1 μL of peripheral blood on day 8 of treatment; ** – M1 BM status – less than 5% blasts; M2 BM status – blast count ranges from 5 to 25%; M3 BM status – more than 25% blasts.

Прогностическое значение минимальной остаточной болезни у пациентов, достигших ремиссии

Среди 499 пациентов, достигших ремиссии на 36-й день терапии по данным обоих методов исследования (M1-статус КМ и МОБ < 1%), у 219 человек была обнаружена МОБ в диапазоне значений

от 0,001 до 1%. При этом у 47 (9,4%) пациентов уровень МОБ превышал 0,1%, что считается наиболее значимым неблагоприятным пороговым значением на 36-й день терапии для протокола «ОЛЛ-МБ 2008» [15]. Эти пациенты имели крайне неблагоприятный прогноз – БСВ 63,8% (СО 7,0), КЧР 34,0% (СО 7,0),

Рисунок 1

Прямое сопоставление величины МОБ на 36-й день терапии и статуса КМ по данным цитоморфологического исследования (M1 против M2/M3)

А – вся исследуемая группа ($n = 1498$); Б – пациенты исследования «ОЛЛ-МБ 2008» ($n = 526$); В – пациенты исследования «ОЛЛ-МБ 2015» ($n = 972$). Красной пунктирной линией показаны пороговые уровни МОБ-позитивности (0,001%) и цитометрического определения ремиссии (1%)

Figure 1

A direct comparison of two values: minimal residual disease (MRD) on day 36 of treatment and BM status according to the findings of cytomorphological examination (M1 versus M2/M3)

A – whole study group ($n = 1498$); Б – patients of the ALL MB 2008 trial ($n = 526$); В – patients of the ALL MB 2015 trial ($n = 972$). The red dashed line shows the threshold levels of MRD positivity (0.001%) and cytometric definition of remission (1%)

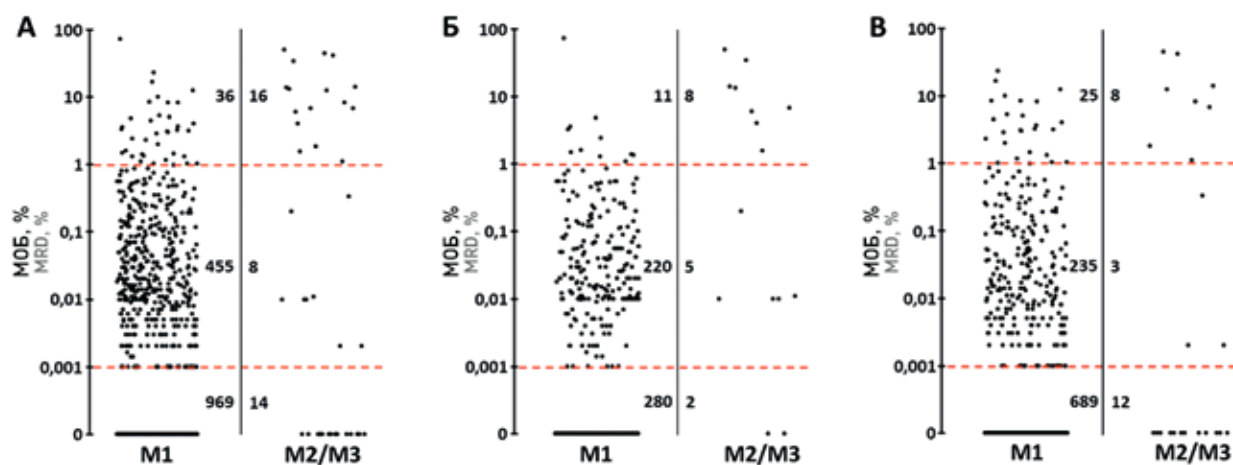


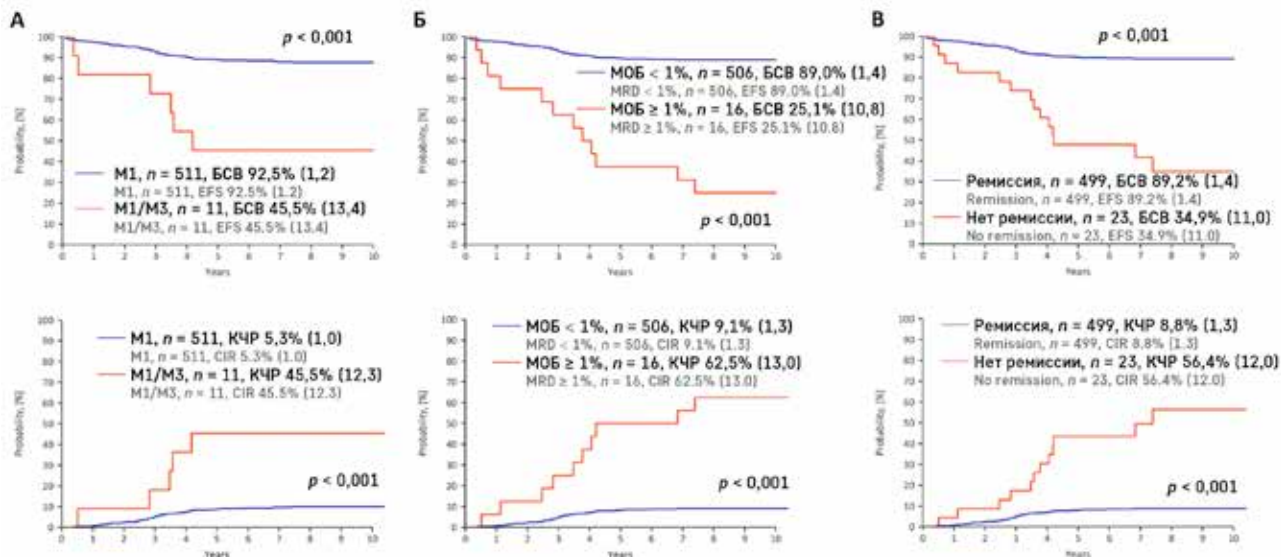
Рисунок 2

Результаты терапии пациентов исследования «ОЛЛ-МБ 2008» (БСВ – верхний ряд, КЧР – нижний ряд) в зависимости от статуса ремиссии по данным разных методов оценки остаточного количества опухолевых клеток А – цитоморфологическое исследование; Б – проточная цитометрия; В – комплексное определение ремиссии. На графике В достигшими ремиссии считаются пациенты, имеющие M1-статус КМ и МОБ < 1%, а не достигшими – пациенты с M2/M3-статусом КМ либо МОБ ≥ 1%. Стандартные ошибки указаны в скобках

Figure 2

Treatment results in patients of the ALL MB 2008 trial (event-free survival (EFS) – upper row, cumulative incidence of relapse (CIR) – lower row) depending on the remission status according to different methods used for the evaluation of residual tumor cell number

А – cytomorphological examination; Б – flow cytometry; В – comprehensive definition of remission. In graph B, patients with M1 BM status and MRD < 1% are considered to have achieved remission, and patients with M2/M3 BM status or MRD ≥ 1% are considered not to have achieved remission. Standard errors are in parentheses



что было существенно хуже по сравнению с детьми с более низкими величинами МОБ или МОБ-негативностью (рисунки 4А). Кроме того, 102 (20,4%) из этих 499 детей были классифицированы как пациенты с медленным МОБ-ответом в соответствии с разработанным по результатам исследования «ОЛЛ-МБ 2008» алгоритмом применения МОБ для стратификации пациентов [15, 21]: в группу с медленным МОБ-ответом попадают пациенты группы стандартного риска с МОБ на 36-й день терапии $\geq 0,1\%$ и больные групп промежуточного и высокого риска с МОБ на 36-й день терапии $\geq 0,01\%$. Пациенты с быстрым МОБ-ответом имели крайне благоприятный прогноз (БСВ 94,3% (СД 1,2), КЧР 4,1% (СД 1,0), рисунок 4Б), в то время как пациенты с медленным МОБ-ответом имели неблагоприятный прогноз (БСВ 69,4% (СД 4,6), КЧР 26,7% (СД 4,4)), однако лучшие БСВ и КЧР по сравнению с детьми, не вышедшими в ремиссию ($p = 0,010$ и $p = 0,033$ соответственно). Таким образом,

определение МОБ на момент окончания индукционной терапии имеет существенное прогностическое значение и у пациентов, достигших ремиссии к окончанию индукционной терапии.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крупнейшей на данный момент работой по сопоставлению цитометрического и морфологического статусов ремиссии является работа группы COG [7]. На группе из более чем 9 тыс. пациентов (включая почти 8 тыс. пациентов с ВП-ОЛЛ) были получены результаты, совершенно сопоставимые с данными нашего исследования: общая сходимость оценки достижения ремиссии при использовании аналогичных пороговых величин составила 96,4% (95,0% в данной работе), а доля пациентов с МОБ $\geq 1\%$ и M1-статусом КМ была даже несколько выше (3,4% против 2,4%) [7]. При этом авторы рекомендуют

Рисунок 3

Соотношение уровня МОБ и статуса КМ у пациентов протокола «ОЛЛ-МБ 2008», не достигших ремиссии по данным цитоморфологического исследования (А) и проточной цитометрии (Б, В)

Figure 3

The MRD level and BM status in patients treated according to the ALL MB 2008 protocol who did not achieve remission according to the data of cytomorphological examination (A) and flow cytometry (Б, В)

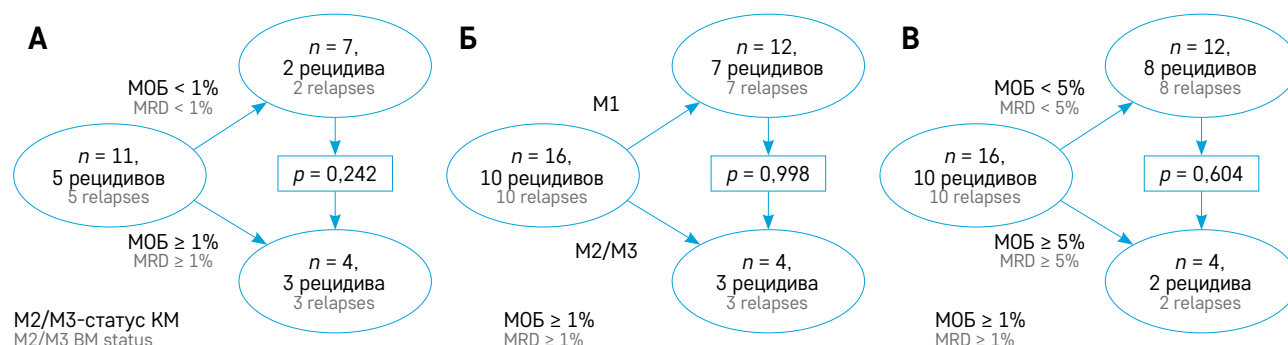


Рисунок 4

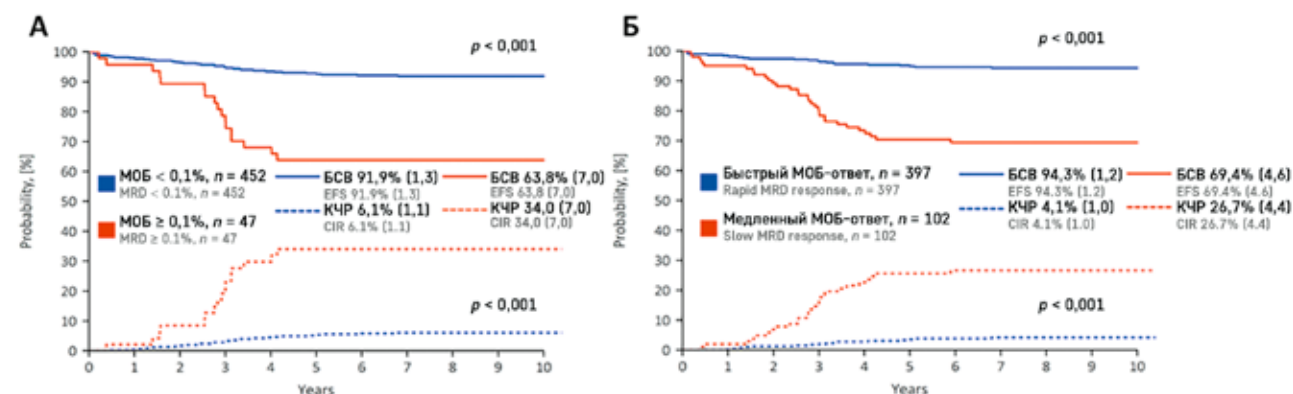
Результаты лечения пациентов, достигших ремиссии по данным комбинированного применения цитоморфологического исследования и проточной цитометрии в зависимости от величины МОБ на 36-й день терапии при пороговом уровне 0,1% (А) и при использовании дифференцированного подхода [15] к определению быстрого и медленного МОБ-ответа с поправкой на изначально выделенные группы риска (Б)

Стандартные ошибки указаны в скобках

Figure 4

Treatment results in patients who achieved remission, according to the combined use of cytomorphological examination and flow cytometry, depending on the MRD value on day 36 of treatment at a threshold of 0.1% (A) and using a differentiated approach [15] to determine a rapid and slow MRD response adjusted for the initially identified risk groups (B)

Standard errors are in parentheses



применять оба метода для определения статуса ремиссии [7]. Несмотря на применение одинакового с цитоморфологией порогового уровня и для проточной цитометрии (5%), допускается использование и других пороговых величин МОБ [7]. Подобные же выводы были сделаны и по результатам исследования MRC UKALL 2003 [8], хотя напрямую сравнивать результаты этой работы с данным исследованием и работой группы COG несколько сложнее, поскольку в качестве технологии оценки МОБ применялось определение клональных перестроек генов антигенраспознающих рецепторов с использованием полимеразной цепной реакции [8], а данная технология существенно отличается от проточной цитометрии как по методике определения остаточных опухолевых клеток, так и по технологии расчета количественной величины МОБ [6].

Несмотря на то, что сопоставимость цитоморфологического и цитометрического способов оценки достижения ремиссии на момент окончания индукционной терапии, по нашим данным, оказалась очень высокой (95,0%), было выявлено и существенное число пациентов, которые имели M2/M3-статус КМ при низкой величине МОБ либо, наоборот, высокую МОБ ($\geq 1\%$) при M1-статусе КМ. Из 23 человек, не достигших ремиссии по данным хотя бы одного из методов, только у 4 (17,4%) были получены сопоставимые результаты, остальные же 19 были выделены по данным лишь одного метода. Анализ результатов терапии показал, что при большом количестве опухолевых клеток в КМ, определенном любым из методов, они остаются крайне неудовлетворительными. Таким образом, наиболее информативным оказалось комбинирование результатов двух исследований. Несмотря на то, что ни одна из технологий не смогла продемонстрировать однозначного преимущества в определении пациентов, которые должны быть по результатам индукции переведены в группу высокого риска, в итоговой группе детей, не вышедших в ремиссию, около половины случаев (12 из 23) были выявлены только при помощи проточной цитометрии. Более того, среди 7 пациентов с M2/M3-статусом КМ и МОБ $< 1\%$ было зарегистрировано только 2 поздних рецидива.

Важно отметить, что для проточной цитометрии и цитологического исследования применялись разные пороговые значения (1% и 5% соответственно). Такая разница не вносит каких-либо дополнительных различий в сопоставление результатов исследований. Во-первых, количество опухолевых клеток, выявляемых при помощи проточной цитометрии, практически всегда несколько ниже по сравнению с микроскопией мазков КМ [32, 33]. Во-вторых, проточная цитометрия обладает большей точностью в определении опухолевых клеток, в том числе на фоне начинающегося

восстановления КМ [34, 35], поэтому для нее допустимо применение несколько более низкого порогового значения. В-третьих, пороговое значение МОБ, равное 1%, находясь в пределах одного порядка с величиной 5%, тем не менее является гораздо более привычным и стандартным для определения МОБ, где в том числе в рамках многоцентровых исследований чаще всего используются шкалы с 10-кратным изменением пороговых величин. Наконец, как для протоколов группы «Москва–Берлин» [36], так и для других исследований [29, 37, 38], все пациенты с очень высоким уровнем МОБ ($\geq 1\%$) имеют примерно одинаково высокую частоту рецидивов, что автоматически позволяет их всех относить к группе высокого риска. Результаты данного исследования показали, что введение дополнительного порогового значения в 5% не приносит дополнительной прогностической информации по сравнению с МОБ $\geq 1\%$. Наконец, в рамках масштабной консенсусной работы группы Ponte-di-Legno именно величина в 1% рекомендована в качестве порогового уровня для подтверждения достижения ремиссии с использованием МОБ-технологий [5].

Важным результатом данного исследования является также то, что даже при уровне МОБ существенно ниже установленного для подтверждения статуса ремиссии порога в 1% и при M1-статусе КМ величина МОБ, адаптированная к изначально выделенным группам риска, остается крайне важным прогностическим фактором даже при формальном достижении ремиссии, подтвержденном любым из используемых методов.

Фактически цитометрическое исследование на момент окончания индукционной терапии при комбинировании с данными цитоморфологической оценки КМ поделило пациентов на три группы с различным прогнозом и разными перспективами дальнейшей терапии (рисунки 5):

- пациенты в ремиссии с быстрым МОБ-ответом – предполагается продолжение запланированной химиотерапии;
- пациенты в ремиссии, но с медленным МОБ-ответом – предполагается применение иммунотерапевтических препаратов без обязательного повышения интенсивности химиотерапии и/или проведения ТГСК;
- пациенты, не вышедшие в ремиссию, – дальнейшая терапия может включать комбинации более интенсивных курсов химиотерапии, ТГСК и применение существующих или перспективных иммунотерапевтических препаратов [39–41].

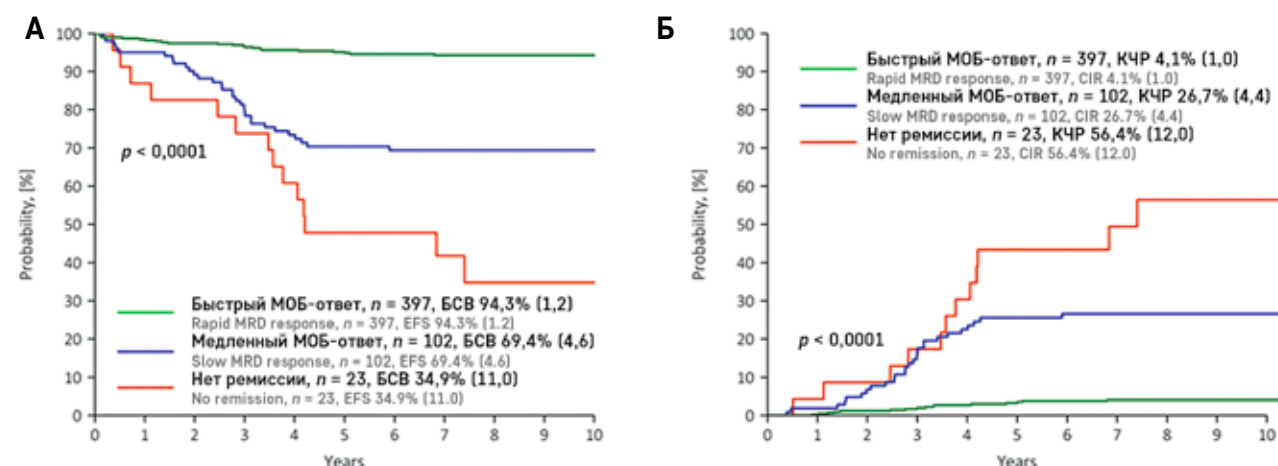
В настоящее время классическое определение достижения ремиссии и неудачи индукции на основе только цитоморфологического исследования КМ претерпевает существенные изменения [5, 8, 42]. В масштабной работе группы

Рисунок 5

БСВ (А) и КЧР (Б) у пациентов, не достигших ремиссии на 36-й день терапии по совокупности данных цитологического исследования КМ и проточной цитометрии (красная линия), у детей с медленным МОБ-ответом (синяя линия) и быстрым МОБ-ответом (зеленая линия). Стандартные ошибки указаны в скобках

Figure 5

EFS (A) and CIR (B) in patients who did not achieve remission on day 36 of treatment according to the combined data of BM cytological examination and flow cytometry (red line), in children with a slow MRD response (blue line) and rapid MRD response (green line). Standard errors are in parentheses



Ponte-di-Legno [5] для большинства крупных современных исследований показано применение МОБ-технологий, как проточной цитометрии, так и молекулярных методов, для подтверждения ремиссии. Группа рекомендует использование данных высокочувствительных и высокоспецифичных лабораторных технологий с пороговым значением в 1% при их доступности в относительно стандартизованном виде для обязательного подтверждения достижения пациентом ремиссии по окончании индукционной терапии [5].

Так как для протоколов группы «Москва–Берлин» окончание индукционной терапии является ключевой прогностически и клинически важной точкой наблюдения [15, 23, 24, 43], применение проточной цитометрии и для определения статуса ремиссии представляется возможным практически для всех пациентов в централизованном формате [16, 17]. При этом данное исследование (определение МОБ на 36-й день терапии) должно выполняться с двумя целями: подтверждение достижения ремиссии (с пороговым значением в 1%) и дополнительная стратификация пациентов, вышедших в ремиссию, в зависимости от величины МОБ и инициальных факторов риска [15]. При таком подходе иммунофенотипирование КМ на момент окончания индукционной терапии становится исключительно важным для дальнейшего определения тактики терапии. Учитывая разный уровень качества проведения проточной цитометрии в России [44] и существенные расхождения результатов иммунофенотипирования, получаемых разными лабораториями [45], настолько важное исследование

может проводиться для протоколов группы «Москва–Берлин» только в централизованном формате в рамках российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей [16, 17, 19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оба использованных метода – проточная цитометрия и цитологическое исследование КМ на 36-й день терапии – должны быть использованы вместе для определения статуса достижения ремиссии. При этом вполне возможны и нередки ситуации расхождения результатов данных методов выявления лейкоемических бластов. Соответственно, высокое количество опухолевых клеток, определенное любым из данных методов, является основанием для констатации неудачи индукции. Современное определение ремиссии при ОЛЛ должно включать не только M1-статус КМ, отсутствие экстрамедуллярных очагов и восстановление гемопоэза, но и цитометрическое подтверждение низкого количества остаточных опухолевых клеток (МОБ < 1%). Мы считаем, что иммунофенотипическое определение МОБ на момент окончания индукции должно быть интегрировано в любой современный протокол терапии как обязательный этап итоговой стратификации пациентов на группы риска. Применение проточной цитометрии должно быть обязательным для подтверждения достижения ремиссии и, наоборот, определения неудачи индукционной терапии. Учитывая важность результатов определения МОБ,

оно должно проводиться только в централизованном формате в рамках референсной лабораторной группы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>
Rumiantseva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9670-3728>
Bydanov O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3232-2322>
Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Verzhbitskaya T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>
Lagoiko S.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3793-104X>
Zharikova L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1105-8676>
Myakova N.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>
Litvinov D.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7461-0050>
Khachatryan L.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7265-0414>
Aleinikova O.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0143-1921>
Fechina L.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>

Литература

- Schrapppe M., Hunger S.P., Pui C.H., Saha V., Gaynon P.S., Baruchel A., et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1371–81.
- Oudot C., Auclerc M.F., Levy V., Porcher R., Pignatelli B., Perel Y., et al. Prognostic factors for leukemic induction failure in children with acute lymphoblastic leukemia and outcome after salvage therapy: the FRALLE 93 study. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1496–503.
- Silverman L.B., Gelber R.D., Young M.L., Dalton V.K., Barr R.D., Sallan S.E. Induction failure in acute lymphoblastic leukemia of childhood. *Cancer* 1999; 85 (6): 1395–404.
- Suzuki N., Yumura-Yagi K., Yoshida M., Hara J., Nishimura S., Kudoh T., et al. Outcome of childhood acute lymphoblastic leukemia with induction failure treated by the Japan Association of Childhood Leukemia study (JACLS) ALL F-protocol. *Pediatr Blood Cancer* 2010; 54 (1): 71–8.
- Buchmann S., Schrapppe M., Baruchel A., Biondi A., Borowitz M.J., Campbell M., et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2022; 139 (12): 1785–93.
- Van Dongen J.J., van der Velden V.H., Brüggemann M., Orfao A. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast, and standardized technologies. *Blood* 2015; 125 (26): 3996–4009.
- Gupta S., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Chen S., Wang C., et al. Flow-cytometric vs. -morphologic assessment of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Oncology Group (COG). *Leukemia* 2018; 32 (6): 1370–9.
- O'Connor D., Moorman A.V., Wade R., Hancock J., Tan R.M., Bartram J., et al. Use of Minimal Residual Disease Assessment to Redefine Induction Failure in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2017; 35 (6): 660–7.
- Gaipa G., Basso G., Biondi A., Campana D. Detection of minimal residual disease in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Cytometry B Clin Cytom* 2013; 84 (6): 359–69.
- Berry D.A., Zhou S., Higley H., Mukundan L., Fu S., Reaman G.H., et al. Association of Minimal Residual Disease With Clinical Outcome in Pediatric and Adult Acute Lymphoblastic Leukemia: A Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017; 3 (7): e170580.
- Румянцев А.Г., Карачунский А.И. Оптимизация терапии острого лимфобластного лейкоза у детей в России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2009; 88 (4): 19–27.
- Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A., Miakova N., Timakow A., Mahorith T., et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acute lymphoblastic leukaemia in Russia. *Leukemia* 2008; 22 (6): 1144–53.
- Karachunskiy A., Roumiantseva J., Lagoiko S., Buhrer C., Tallen G., Aleinikova O., et al. Efficacy and toxicity of dexamethasone vs methylprednisolone-long-term results in more than 1000 patients from the Russian randomized multicentric trial ALL-MB 2002. *Leukemia* 2015; 29 (9): 1955–8.
- Karachunskiy A., Tallen G., Roumiantseva J., Lagoiko S., Chervova A., von Stackelberg A., et al. Reduced vs. standard dose native *E. coli*-asparaginase therapy in childhood acute lymphoblastic leukemia: long-term results of the randomized trial Moscow-Berlin 2002. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145 (4): 1001–12.
- Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A simple procedure to identify children with B-lineage acute lymphoblastic leukemia who can be successfully treated with low or moderate intensity: Sequential versus single-point minimal residual disease measurement. *Pediatr Blood Cancer* 2023; 70 (6): e30295.
- Попов А.М., Белевцев М.В., Боякова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Е.В., Фадеева М.И. и др. Стандартизация определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с В-линейным острым лимфобластным лейкозом. Опыт работы российско-белорусской кооперативной группы. *Онкогематология* 2016; 11 (4): 64–73.
- Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (3): 199–209. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209
- Новикова И.А., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Цаур Г.А., Белевцев М.В., Попов А.М. Стандарт российско-белорусской кооперативной группы по иммунофенотипированию острого лимфобластного лейкоза у детей. *Онкогематология* 2018; 13 (1): 73–82.
- Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177
- Moorman A.V. The clinical relevance of chromosomal and genomic abnormalities in B-cell precursor

- acute lymphoblastic leukaemia. *Blood Rev* 2012; 26 (3): 123–35.
21. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A single flow cytometric MRD measurement in children with B-lineage acute lymphocytic leukemia and hyperleukocytosis redefines the requirements of high-risk treatment: Results of the study ALL-MB 2008. *Leuk Res* 2022; 123: 106982.
 22. Цаур Г.А., Ольшанская Ю.В., Обухова Т.Н., Сударинов А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.П. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43.
 23. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. One-point flow cytometric MRD measurement to identify children with excellent outcome after intermediate-risk BCP-ALL: results of the ALL-MB 2008 study. *J Cancer Res Clin Oncol* 2023; 149 (8): 4629–37.
 24. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. A simple algorithm with one flow cytometric MRD measurement identifies more than 40% of children with ALL who can be cured with low-intensity therapy. *The ALL-MB 2008 trial results. Leukemia* 2022; 36 (5): 1382–5.
 25. Popov A., Henze G., Roumiantseva Y., Budanov O., Belevtsev M., Verzhbitskaya T., et al. Low-intensity therapy cures over 40% of children with rapid Flow-MRD responding ALL: the ALL-MB 2008 trial results. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (2): 95–104.
 26. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: сравнительный анализ результатов лечения по протоколам ALL-MB 2008 и ALL-MB 2015. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2022; 9 (3): 12–31.
 27. Супрун Р.Н., Румянцева Ю.В., Быданов О.И., Жарикова Л.И., Лагойко С.Н., Лебедев В.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз у детей с синдромом Дауна: опыт группы «Москва–Берлин». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (1): 14–26. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-14-26
 28. Miller D.R., Coccia P.F., Bleyer W.A., Lukens J.N., Siegel S.E., Sather H.N., et al. Early response to induction therapy as a predictor of disease-free survival and late recurrence of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1989; 7 (12): 1807–15.
 29. Borowitz M.J., Wood B.L., Devidas M., Loh M.L., Raetz E.A., Salzer W.L., et al. Prognostic significance of minimal residual disease in high risk B-ALL: a report from Children's Oncology Group study AALL0232. *Blood* 2015; 126 (8): 964–71.
 30. Kaplan E.L., Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958; 53 (282): 457–81.
 31. Gray R.J. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics* 1988; 16 (3): 1141–54.
 32. Chen X., Wood B.L. How do we measure MRD in ALL and how should measurements affect decisions. *Re: Treatment and prognosis? Best Pract Res Clin Haematol* 2017; 30 (3): 237–48.
 33. DiGiuseppe J.A., Wood B.L. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lymphoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2019; 96 (4): 256–65.
 34. Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Румянцева Ю.В., Илларионова О.И., Семченкова А.А., Фечина Л.Г. и др. Влияние режима приема дексаметазона на выявление нормальных В-клеточных предшественников в костном мозге у детей с острым лимфобластным лейкозом на момент окончания индукционной терапии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020; 19 (1): 53–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-53-57
 35. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Шорилов Е.В., Цвиренко С.В., Савельев Л.И. и др. Ограниченная возможность применения упрощенного подхода для определения минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников. *Клиническая лабораторная диагностика* 2011; (3): 25–9.
 36. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Цаур Г.А., Солодовников А.Г., Аракаев О.Р., Стрелева О.В. и др. Применение проточной цитометрии для определения минимальной остаточной болезни у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающих терапию по протоколам со сниженной интенсивностью. *Онкогематология* 2015; 10 (4): 44–55. DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-4-44-55
 37. Coustan-Smith E., Sancho J., Hancock M.L., Boyett J.M., Behm F.G., Raimondi S.C., et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2000; 96 (8): 2691–6.
 38. Borowitz M.J., Devidas M., Hunger S.P., Bowman W.P., Carroll A.J., Carroll W.L., et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood* 2008; 111 (12): 5477–85.
 39. Queudeville M., Schlegel P., Heinz A.T., Lenz T., Doring M., Holzer U., et al. Blinatumomab in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Haematol* 2021; 106 (4): 473–83.
 40. Viardot A., Locatelli F., Stieglmaier J., Zaman F., Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol* 2020; 99 (10): 2215–29.
 41. Литвинов Д.В., Тесаков И.П., Шелихова Л.Н., Хачатрян Л.А., Зеркаленкова Е.А., Ольшанская Ю.В. и др. Острый лимфобластный лейкоз с транслокацией t(17;19): надежда появилась! Описание случая мультимодальной иммунотерапии у ребенка 3 лет с рефрактерным течением заболевания. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2022; 21 (3): 100–14. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-100-114
 42. Pui C.H., Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000; 14 (5): 783–5.
 43. Popov A., Henze G., Roumiantseva J., Budanov O., Verzhbitskaya T., Boyakova E., et al. Flow cytometric MRD at the end of consolidation in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukemia has significant prognostic value but limited clinical implications: Results of study ALL-MB 2008. *Leuk Res* 2022; 125: 106998.
 44. Попов А.М., Лагойко С.Н., Румянцева Ю.В., Луговская С.А., Фечина Л.Г., Румянцев С.А. и др. Проблемы иммунофенотипирования в России: опыт работы референсного центра кооперированной клинической группы «Москва–Берлин». *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2015; 14 (1): 58–61.
 45. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Зуева Е.Е., Ананьева О.В., Бабенко Е.В., Байдун Л.В. и др. Результаты внешнего контроля качества диагностики острого лимфобластного лейкоза методом проточной цитометрии. *Онкогематология* 2016; 11 (3): 68–75. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-68-75

© 2023 by «D. Rogachev
NMRCPHOI»

Received 30.06.2023
Accepted 31.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-90-95

Urinary biomarkers of early kidney injury in children with beta-thalassemia

Mahmoud Ahmed El-Hawy, Esraa Tawfik Allam, Heba Abd El-Aziz Mohammed Shashin, Mohammed Shokrey El-Haroun

Menoufia University, Menoufia, Egypt

Correspondence:

Mahmoud Ahmed El-Hawy,
Department of Pediatrics, Faculty
of Medicine, Menoufia University,
Shebin El Kom, Egypt
Address: Shebin El Kom,
32511 Menoufia, Egypt
E-mail: mahmodelhawy18@yahoo.com

Beta-thalassemia is considered as one of the most common genetic disorders in the world caused by the reduced or absent synthesis of β -globin chain. The aim of this work was to evaluate renal function in children with β -thalassemia using predictive biomarkers such as urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and N-acetyl- β -D-glycosaminidase (NAG). This prospective case-control study was carried out on 80 subjects aged between 3 and 17 years. The subjects were divided into two equal groups: thalassemia group which included 40 children with β -thalassemia major, and control group which included 40 age- and gender-matched healthy, non-anemic controls without any diseases that could potentially affect renal function, who underwent routine check-ups. All thalassemia patients received chelation therapy: 35 (87.5%) of them were treated with deferasirox and 5 (12.5%) patients received deferasirox + deferoxamine. The results of echocardiography, kidney function tests (serum creatinine, urea and estimated glomerular filtration rate as well as urinary albumin/creatinine ratio and urinary NGAL/urinary albumin-creatinine ratio) were insignificantly different between the two groups. Abdominal ultrasound findings were significantly different between both groups. Total WBC counts, platelet counts, the results of liver function tests (total bilirubin, direct bilirubin, alanine transaminase and aspartate aminotransferase), urinary NAG/creatinine ratios, urinary NGAL/creatinine ratios and serum ferritin levels were significantly higher in the thalassemia group, while hemoglobin, urinary NAG/urinary albumin-creatinine ratios were significantly lower in this group. Urinary markers NGAL and NAG could be used as predictive markers of renal disease in β -thalassemia major patients. The study was initiated after obtaining approval from the Ethical Committee of Menoufia University Hospital. Informed written consent was obtained from the parents of the children involved in the study.

Key words: urinary kidney injury, children, β -thalassemia

Mahmoud Ahmed El-Hawy, et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 90–5.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-90-95

Beta-thalassemia (β -TM) is considered as one of the most common genetic disorders in the world caused by the reduction or absence of β -globin chain synthesis [1].

Approximately 1.5% of the global population are heterozygotes (carriers) of the β -TMs; there is a high incidence in populations from the Mediterranean basin, throughout the Middle East, the Indian subcontinent, Southeast Asia, and Melanesia to the Pacific Islands [2]. In Egypt, the oldest civilization in the Mediterranean region, thalassemia is the most prevalent hemoglobinopathy. The carrier rate of this disease varies between 5.3 and $\geq 9\%$. It was estimated that 1000/1.5 million live births per year suffer from thalassemia [3]. Individuals with β_0 -TM mutations have a marked imbalance of globin chain synthesis which is considered as the underlying basis of their severe phenotype [4].

Recent studies have revealed that there are different tubular and glomerular abnormalities in patients with β -TM major and that renal dysfunction may occur in such patients without any clinical symptoms [5].

Long-term damage to the renal system has become evident with more studies targeting renal

biomarkers and prevalence of different types of renal injuries in thalassemia [6].

So, there is an urgent need for early predictive biomarkers of renal impairment in β -TM major as early intervention can significantly improve the prognosis [7].

The urinary enzyme N-acetyl- β -D-glycosaminidase (NAG) is found in the lysosomes of proximal tubule epithelial cells. Increased NAG excretion in urine is caused exclusively by proximal tubular cell injury [8]. NAG has recently been recognized as a tubular injury marker related to renal failure. This biomarker is known for its high molecular weight that cannot be filtered by the glomerulus; thus, it is released in the tubular lumen as a consequence of proximal tubular damage [9]. The aim of this work was to assess renal function in children with β -TM using predictive biomarkers such as urinary, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and NAG.

MATERIALS AND METHODS

In this prospective case-control study, we enrolled 80 subjects aged between 3 and 17 years: 40 patients diagnosed with β -TM based on the results of a complete

blood count and hemoglobin (Hb) electrophoresis (all of them were in stable condition and received regular packed red blood cell transfusions every 3–4 weeks and iron chelation therapy) and 40 age- and gender-matched healthy controls. Our study was conducted from February to December 2021.

The study was initiated after approval from the Ethical Committee Menoufia University Hospital. Informed written consent was obtained from the parents of the children involved in the study.

Exclusion criteria: any other types of anemia, concomitant diseases that could affect kidney functions or potentially lead to renal damage, such as diabetes, rheumatic heart disease, thyroid or hepatic diseases, sepsis, consumption of nephrotoxic drugs, medical history suggestive of recurrent urinary tract infections, family history of hereditary renal diseases, any active infection, renal stones, hydronephrosis, urinary reflux, the use of corticosteroids, trimethoprim, or cephalosporin in the week before the collection of blood samples.

All the study participants were subjected to complete history taking, general and abdominal examinations, anthropometric measurements, and renal function (creatinine, urea) testing.

All the patients received regular packed red blood cell transfusions every 3–4 weeks and chelation therapy with deferasirox at a dose of 20–40 mg/kg/day when their ferritin levels were above 1000 ng/mL, among them 5 patients in combination with deferoxamine. Splenectomy in children above 5 years of age was done when blood transfusion requirements increased to 200–250 mL/kg/year to achieve target Hb levels or in the presence of signs of hypersplenism.

Measurement of urinary biomarkers: Urine levels of NAG and NGAL were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the modified Schwartz formula for children: $eGFR (mL/min/1.73 m^2) = height (cm) \times 0.413 / \text{serum creatinine (mg/dL)}$.

The eGFR was considered normal if the value was $\geq 90 mL/min/1.73 m^2$, and decreased if it was $< 90 mL/min/1.73 m^2$ [10].

ELISA technique (the double-antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay): 3 mL of urine was collected, then centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and separated in 2 tubes and stored at $-20^\circ C$ for further measurement of NGAL and NAG levels. At the time of the assay, all frozen samples were thawed at room temperature.

NGAL and NAG assays: ELISA kits (Shanghai SunRed Biological Technology Co., Ltd.) were used to determine the levels of NGAL and NAG in randomized serum samples. To perform the assay, 50 μL of each

standard was added to the standard wells and 40 μL of samples was added to the test wells. We added 50 μL of the prepared streptavidin–HRP solution to each of the standard and test wells; then 10 μL of NGAL–antibody was added to each well of the microtiter plates. The plates were incubated for 60 minutes at $37^\circ C$ and then were washed five times with wash buffer. After washing, 50 μL of chromogen solution A and 50 μL of chromogen solution B were added into each well (color of the liquid changed into blue). The plates were incubated away from light for 10 min at $37^\circ C$. Then, 50 μL of stop solution was added into each well (the blue color changed into yellow immediately). The absorbance of each colored solution was measured at 450 nm wavelength using a microplate reader.

For NGAL and NAG: A standard curve was constructed and a linear regression equation was calculated using optical density (OD) values and corresponding concentration of standards. OD values of samples were applied to the regression equation to calculate the corresponding concentration of the samples.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS v28 (IBM®, Chicago IL, USA). The Shapiro–Wilks test and histograms were used to determine the normality of data distribution. Quantitative parametric data were presented as the mean and standard deviation (SD) and were analyzed by unpaired Student's t-test. Quantitative non-parametric data were presented as the median and interquartile range (IQR). Qualitative variables were presented as frequency and percentage (%) and analyzed using the Chi-square test or Fisher's exact test when appropriate. A two-tailed p -value < 0.05 was considered significant.

RESULTS

The mean age and male:female ratio were insignificantly different between both groups. Body weight, height, body mass index (BMI), and Hb counts were significantly lower in the thalassemia group. The results of liver function tests (total bilirubin, direct bilirubin, alanine transaminase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST)), urinary NAG/creatinine ratios, urinary NGAL/creatinine ratios, total leucocyte count (TLC), platelet counts and serum ferritin levels were significantly higher in the thalassaemia group. Urinary NAG/urinary albumin–creatinine ratios were significantly lower in the thalassaemia group. Urinary NAG and NGAL levels, as well as urinary albumin /creatinine and urinary NGAL/urinary albumin–creatinine ratio were insignificantly different between the two groups. In the thalassemia group, 39 (97.5%) patients had

normal echo findings and 1 patient had a mitral valve prolapse. Abdominal ultrasound findings were significantly different between both groups (*table 1*).

The mean number of blood transfusions per year in the thalassemia group was 11.95 ± 0.22 . Thirty-five (87.5%) thalassemia patients received deferasirox and 5 (12.5%) patients received a combination of deferasirox and deferoxamine (*table 2*).

Urinary NAG/creatinine ratio can significantly predict β -TM ($p < 0.001$ and AUC = 0.707) at the cut-off value > 0.3 with 67.50% sensitivity, 60.00% specificity, 62.8% positive predictive value (PPV) and 64.9% negative predictive value (NPV). Urinary NGAL/creatinine ratio can significantly predict β -TM ($p = 0.002$ and AUC = 0.684) at the cut-off value of > 3.5 with 62.50% sensitivity, 50.00% specificity, 55.6% PPV and 57.1% NPV (*figure*).

DISCUSSION

Recently, several tubular damage markers, including kidney injury molecule-1, NGAL, NAG, heart

fatty acid-binding protein, and cystatin C, have gained considerable attention because of their clinical implications as sensitive and specific biomarkers for predicting the development and progression of early stage Diabetic kidney disease [11].

In the present study, the number of blood transfusions per year in the thalassemia group was 11.95 ± 0.22 . A total of 87.5% of the patients received Jadenu and 12.5% of the patients received Jadenu + Desferal. A. Hagag et al. [12] reported that 41.3% of their patients received Jadenu and 26.8% of the patients received combined therapy (Jadenu + Deferiprone).

In our study, the results of echocardiograms were insignificantly different between both groups (p -value < 0.001). Abdominal ultrasound findings were significantly different between the cases and controls.

Aziz et al. [13] reported that their β -TM patients developed hepatosplenomegaly significantly more often than the controls, which is compatible with our results. Thirty percent of their patients had splenomegaly and 63.3% of the patients had hepatomegaly.

Table 1

Baseline characteristics of the cases and controls; the results of echo and abdominal ultrasound, complete blood count and serum ferritin tests; the results of liver and kidney function tests and urinary novel early biomarkers–creatinine ratios in the studied groups

Parameters		Thalassemia group (n = 40)	Control group (n = 40)	p-value
Age, years		10.5 ± 3.3	11.1 ± 3.24	0.415
Sex	Male	24 (60%)	26 (65%)	0.817
	Female	16 (40%)	14 (35%)	
Weight, kg		31.8 ± 11.74	52.7 ± 20.2	$< 0.001^*$
Height, m		1.3 ± 0.12	1.5 ± 0.17	$< 0.001^*$
BMI, kg/m ²		17.2 ± 3.38	23.5 ± 6.33	$< 0.001^*$
Echo	Normal	39 (97.5%)	40 (100%)	1
	Mitral valves prolapse	1 (2.5%)	0	
Abdominal ultrasound	Normal	2 (5%)	40 (100%)	$< 0.001^*$
	Splenomegaly	25 (62.5%)	0	
	Hepatosplenomegaly	11 (27.5%)	0	
	Mild splenomegaly	1 (2.5%)	0	
	Mild hepatosplenomegaly	1 (2.5%)	0	
TLC, $\times 10^3/\mu\text{L}$		$8.55 (7.2\text{--}13.3)$	$6.3 (5.3\text{--}7.2)$	0.001^*
Hb, mg/dL		7.3 ± 1.09	12.2 ± 1.72	$< 0.001^*$
Platelets, $\times 10^3/\mu\text{L}$		479.9 ± 300.1	262.5 ± 60.5	$< 0.001^*$
Serum ferritin, ng/mL		$2392 (1219.2\text{--}3528.7)$	$120 (90\text{--}136.2)$	$< 0.001^*$
Total bilirubin, mg/dL		1.9 ± 0.89	0.8 ± 0.14	$< 0.001^*$
Direct bilirubin, mg/dL		$0.4 (0.3\text{--}0.5)$	$0.1 (0.1\text{--}0.1)$	0.002^*
ALT, U/L		51.7 ± 35.39	28 ± 4.09	$< 0.001^*$
AST, U/L		52.6 ± 30.84	30.9 ± 5.53	$< 0.001^*$
Serum creatinine, mg/dL		0.50 ± 0.06	0.52 ± 0.07	0.114
Urea, mg/dL		27.3 ± 8.94	29.4 ± 5.37	0.199
eGFR		119.6 ± 14.07	117.6 ± 10.94	0.482
Urinary NAG, U/L		27.5 ± 15.28	28.7 ± 5.43	0.652
Urinary NGAL, U/L		318.5 ± 132.36	332.8 ± 93.62	0.577
Urinary NAG/creatinine		$0.53 (0.27\text{--}0.73)$	$0.30 (0.20\text{--}0.44)$	0.006*
Urinary NGAL/creatinine		$6.1 (3.4\text{--}9.8)$	$3.5 (2.2\text{--}5.2)$	0.013*
Urinary albumin/creatinine		$28 (17.7\text{--}55.5)$	$25.5 (9.5\text{--}77.2)$	0.497
Urinary NAG/urinary albumin–creatinine ratio		$0.92 (0.57\text{--}1.65)$	$1.21 (0.43\text{--}3.41)$	0.016*
Urinary NGAL/urinary albumin–creatinine ratio		$10.64 (5.34\text{--}22.43)$	$12.39 (5.53\text{--}38.48)$	0.110

Note. Data are presented as mean $\pm$ SD or median (IQR). * – significant if p -value < 0.05 .

TLC and platelet counts were significantly higher in the thalassaemia group than in the control group, while Hb levels were significantly lower in the thalassaemia group.

Our findings agree with Pallear et al. [14] who reported that Hb was significantly lower in cases than in controls. Their results differed from ours in that TLC levels and platelet counts were significantly decreased in their cases as compared with the controls ($p = 0.001$ and $p = 0.043$, respectively).

In contrast, Aziz et al. [13] found that Hb levels were significantly lower in thalassemia patients.

In the present study, the results of liver function tests (total bilirubin, direct bilirubin, ALT and AST) were significantly higher in the thalassemia group than in the control group.

In line with our results, Pallear et al. [14] reported that serum bilirubin, AST, ALT, and alkaline phosphatase levels were raised in cases compared with controls.

Similarly, Aziz et al. [13] observed a significant increase in the levels of liver enzymes (ALT and AST) in β -TM patients compared with controls. Galeotti et al. [15], reported that deferasirox minimum plasma concentrations were significantly correlated with hepatic toxicities and that deferasirox pharmacoki-

netics were significantly influenced by many factors such as lean body mass (bioavailability and absorption constant), body weight (volume of distribution) and serum creatinine (clearance).

On the contrary, Cappellini et al. [16] reported that deferasirox therapy decreased iron overload and improved liver enzymes.

In addition, Al Hafidh and Younis [17] and Sengsuk et al. [18] demonstrated that elevated ALT after deferasirox therapy was short-lived and lasted for 4 weeks in 95.5% of patients.

In the current study, the results of kidney function tests (serum creatinine, urea and eGFR) were insignificantly different between the two groups.

Karaman et al. [19] conducted a study with 37 patients with β -TM major and 37 healthy controls to assess the level of NGAL suggested to be used as a marker in recent studies for the detection of early renal damage before regular blood transfusion in patients with β -TM. They found that there was no significant difference between groups regarding urea levels ($p = 0.878$). However, their findings regarding creatinine level differed from our results: they found that creatinine level in the control group was significantly higher than in the study group ($p < 0.001$).

Similarly, Shoemark et al. [20] reported that patients with β -TM major and controls had similar mean serum urea, creatinine and eGFR levels ($p > 0.05$ for all). In contrast to our results, Mohkam et al. [21] reported that the levels of serum urea, creatinine and uric acid were higher in patients with β -TM.

In our study, urinary NAG/creatinine ratio, urinary NGAL/creatinine ratio and serum ferritin levels were significantly higher in the thalassemia group while urinary NAG/urinary albumin-creatinine ratio was significantly lower in the thalassemia group.

Table 2

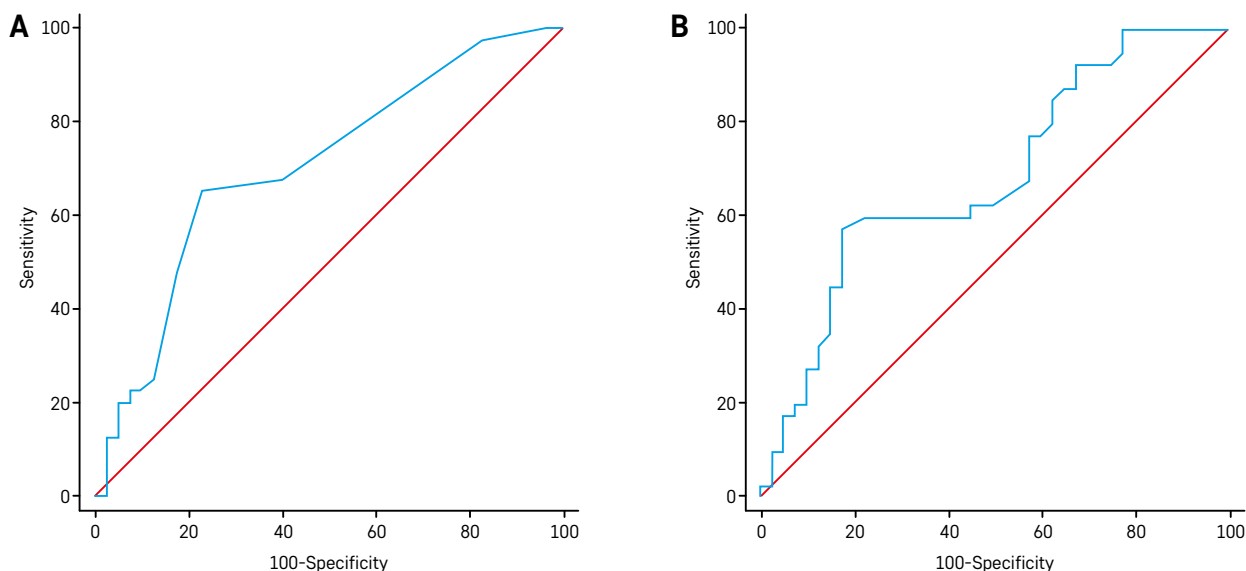
The number of blood transfusions per year and chelation therapy in the thalassemia group ($n = 40$)

Parameters	Value
Number of blood transfusions per year	11.95 $\pm$ 0.22
Chelation therapy	deferasirox 35 (87.5%)
	deferasirox + deferoxamine 5 (12.5%)

Note. Data are presented as mean $\pm$ SD or frequency (percentage).

Figure

ROC curve of urinary NAG/creatinine (A); ROC curve of urinary NGAL/creatinine (B)



Our results are in line with Karaman et al. [19] who reported that NGAL levels were significantly higher in the β -TM group than in the control group ($p = 0.019$).

Furthermore, Shoemark et al. [20] suggested that urinary NGAL levels could be a reliable indicator of kidney damage in patients with β -TM and that urinary NGAL levels could be used as a biomarker for screening of renal dysfunction, thus identifying patients who are likely to have impaired kidney function in the future.

In accordance with our results, Schrezenmeier et al. [22] found that the urinary albumin/creatinine ratio and NAG levels were significantly increased in participants with renal disease. Ahmadzadeh et al. [23] found that the mean UNAG activity was significantly elevated in β -TM major group compared with the controls.

In our study, urinary albumin/creatinine ratio and urinary NGAL/urinary albumin-creatinine ratio were insignificantly different between both groups.

Karaman et al. [19] found that before an increase in urea and creatinine levels due to iron accumulation in the kidneys, there was an increase in urine NGAL used as a biomarker of early renal involvement.

Study limitations: The sample size was relatively small. The study was carried out in a single center which limited the ability to infer a causal relation between urinary NGAL and NAG levels and renal damage in β -TM major patients.

CONCLUSIONS

Urinary biomarkers NGAL and NAG could be used to detect renal disease in β -TM major patients. A close watch for early renal damage should be kept in thalassemia patients receiving regular erythrocyte transfusions and chelation therapy to increase their quality of life.

FUNDING

Not specified.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest.

ORCID

El-Hawy M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3420-922X>

References

1. Hashemieh M. Early detection of renal dysfunction in β thalassemia with focus on novel biomarkers. *Iranian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2020; 10: 57–68.
2. De Sanctis V., Kattamis C., Canatan D., Soliman A.T., Elsedfy H., Karimi M., et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9: e2017018.
3. Hesham M.A., Beshar M.R., Khalifa N.A. Screening for β -thalassemia carrier among students in a secondary school in Diarb Negm, Sharkia. *Zagazig University Medical Journal* 2018; 24: 72–9.
4. Nienhuis A.W., Nathan D.G. Pathophysiology and Clinical Manifestations of the β -Thalassemias. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2: 15–20.
5. El-bendary A.S. E-sN, El-Ashry K.A., Okda H.I. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for Early Renal Dysfunction in Adult Egyptian Patients with β -Thalassemia Major. *Med J Cairo Univ* 2018; 86: 22–30.
6. Sleiman J.T.A., Taher A.T. Renal complications in thalassemia. *Renal complications in thalassemia. Thalassemia Reports* 2018; 8: 41–9.
7. Amal S., Nelly D., Kareem A., Hanaa I. Serum Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as a Biomarker for Early Renal Dysfunction in Adult Egyptian Patients with β -Thalassemia Major. *The Medical Journal of Cairo University* 2018; 86: 2811–4.
8. Kim S.R.L.Y., Lee S.G., Kang E.S., Cha B.S., Lee B.W. The renal tubular damage marker urinary N-acetyl- β -d-glucosaminidase may

- be more closely associated with early detection of atherosclerosis than the glomerular damage marker albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology* 2017; 16: 1–10.
9. Siddiqui K.A.-M.B., George T.P., Nawaz S.S. Urinary N-acetyl-beta-d-glucosaminidase (NAG) with neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) improves the diagnostic value for proximal tubule damage in diabetic kidney disease. *Al Rubeaan K3 Biotech* 2019; 1; 9 (3): 66–72.
 10. Mandelli S., Riva E., Tettamanti M., Detoma P., Giacomini A., Lucca U. Mortality Prediction in the Oldest Old with Five Different Equations to Estimate Glomerular Filtration Rate: The Health and Anemia Population-based Study. *PLoS One* 2015; 10: e0136039.
 11. Lousa I., Reis F., Beirão I., Alves R., Belo L., Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management – A Review of the Literature. *Int J Mol Sci* 2020; 22: 50–66.
 12. Hagag A.A., Hamam M.A., Taha O.A., Hazaa S.M. Therapeutic efficacy of different iron chelators in Egyptian children with Beta Thalassemia with iron overload. *Infect Disord Drug Targets* 2015; 15: 98–105.
 13. Aziz H.M.A., El-Beih E.A., Sayed D.M., Afifi O.A., Thabet A.F., Elgammal S., et al. Increased levels of circulating platelet microparticles as a risk of hypercoagulable state in β -thalassemia intermedia patients. *The Egyptian Journal of Haematology* 2022; 47: 187–90.
 14. Pallear T.S., Sharma K., Sharma S., Chandra J., Nangia A. Endothelial Activation Markers in Polytransfused Children with Beta Thalassemia: Study from a Tertiary Care Centre in India. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2022; 38: 178–83.
 15. Galeotti L., Ceccherini F., Fucile C., Marini V., Di Paolo A., Maximova N., et al. Evaluation of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Deferasirox in Pediatric Patients. *Pharmaceutics* 2021; 13: 50–66.
 16. Cappellini M.D., Bejaoui M., Agaoğlu L., Canatan D., Capra M., Cohen A., et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood* 2011; 118: 884–93.
 17. Al Hafidh N.M., Younis M.S. Changes of liver transaminases levels during one year follow up of Deferasirox treatment in children with β -thalassemia major. *Bangladesh Journal of Medical Science* 2020; 19: 453–7.
 18. Sengsuk C., Tangvarasittichai O., Chantanaskulwong P., Pimantrom A., Wantaneeeyawong S., Choowet A., et al. Association of Iron Overload with Oxidative Stress, Hepatic Damage and Dyslipidemia in Transfusion-Dependent β -Thalassemia/HbE Patients. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29: 298–305.
 19. Karaman K., Şahin S., Geylan H., Yaşar A., Çetin M., Kömüröğlu A.U., et al. Evaluation of Renal Function Disorder With Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Level in Patients With β -Thalassemia Major. *J Pediatr Hematol Oncol* 2019; 41: 507–10.
 20. Shoemark H., Hanson-Abromeit D., Stewart L. Constructing optimal experience for the hospitalized newborn through neuro-based music therapy. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 487–90.
 21. Mohkam M., Shamsian B.S., Gharib A., Nariman S., Arzanian M.T. Early markers of renal dysfunction in patients with beta-thalassemia major. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 971–6.
 22. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf)* 2017; 219: 554–72.
 23. Ahmadzadeh A., Jalali A., Assar S., Khalilian H., Zandian K., Pedram M. Renal tubular dysfunction in pediatric patients with beta-thalassemia major. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2011; 22: 497–500.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 30.06.2023
Принята к печати 01.08.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

Применение эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов в реальной клинической практике

П.А. Жарков¹, К.А. Воронин¹, Д.Б. Флоринский^{1,11}, Т.А. Андреева², Д.Б. Батдыева³, М.Ю. Горошкова⁴, С.В. Игнатьев⁵, В.В. Крейнин⁶, Х.Я. Медова⁷, Н.С. Осмульская⁸, В.Ю. Петров⁹, О.И. Плаксина¹⁰, Е.Э. Шиллер¹¹, Х.М. Эльгакаева¹²

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

²Городской центр по лечению больных гемофилией СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №37», Санкт-Петербург

³РГБ ЛПУ «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск

⁴ГБУЗ «Кузбасская детская клиническая больница им. проф. Ю.Е. Малаховского», Новокузнецк

⁵ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров

⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

⁷ГБУ «Ингушская республиканская клиническая больница им. А.О. Ахушкова», Назрань

⁸ГБУЗ ОО «Областная детская клиническая больница», Омск

⁹ГБУЗ г. Москвы «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹⁰ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород

¹¹ГБУЗ «Одинцовская областная больница Департамента здравоохранения Московской области», Одинцово

¹²ГБУ «Республиканская детская клиническая больница имени Е.П. Глинки», Грозный

Опыт применения эмицизумаба у детей с гемофилией А без ингибиторов (ГА) в реальной клинической практике на территории нашей страны немногочислен и представлен описанием единичных случаев. Цель исследования – выполнить оценку эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ГА в реальной клинической практике. Проведен ретроспективный анализ данных медицинской документации детей с ГА, получавших эмицизумаб в условиях 9 центров на территории Российской Федерации. Оценивали среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), частоты спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата фактора VIII (ГЧКТ), количество госпитализаций в целях купирования кровотечений до и после назначения эмицизумаба, а также наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии. Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики. Проведено сравнение эффективности 2 режимов введения эмицизумаба. До начала лечения эмицизумабом ГЧК составила 5,38 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,90–7,64), ГЧСК – 4,16 (95% ДИ 2,99–5,94), ГЧКС – 2,7 (95% ДИ 1,87–4,03), а ГЧКТ – 4,8 (95% ДИ 3,37–7,08). После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 93,9% (95% ДИ 88,8–96,7), ГЧСК на 96,9% (95% ДИ 93,1–98,6), ГЧКС на 96,1% (95% ДИ 90,4–98,4%) и ГЧКТ на 95,1% (95% ДИ 90,0–97,6). На фоне лечения эмицизумабом частота кровотечений, потребовавших госпитализации, снизилась с 1,58 (95% ДИ 0,98–2,68) до 0,04 (0,01–0,10), что составило 97,6% (95% ДИ 91,1–99,4). Медиана длительности наблюдения пациентов, получавших лечение эмицизумабом, составила 15,5 мес (разброс 9–29 мес). При сравнении аннуализированных частот кровотечений у пациентов, получавших профилактические введения эмицизумаба в режиме 3 мг/кг 1 раз/2 нед и 1,5 мг/кг 1 раз/нед, статистически достоверных различий получено не было. В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ГА привело к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введений.

Ключевые слова: эмицизумаб, гемофилия А, кровотечения, безопасность, дети, профилактика

Жарков П.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 96–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

The use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors in the real-world clinical setting

P.A. Zharkov¹, K.A. Voronin¹, D.B. Florinskiy^{1,11}, T.A. Andreeva², D.B. Batdiyeva³, M.Yu. Goroshkova⁴, S.V. Ignatyev⁵, V.V. Kreining⁶, Kh.Ya. Medova⁷, N.S. Osmulskaya⁸, V.Yu. Petrov⁹, O.I. Plaksina¹⁰, E.E. Shiller¹¹, Kh.M. Elgakaeva¹²

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

²Hemophilia Treatment Center at City Outpatient Clinic No. 37, Saint Petersburg

³Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital, Cherkessk

⁴The Yu.E. Malakhovsky Kuzbass Children's Clinical Hospital, Novokuznetsk

⁵Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion of Federal Medical-Biological Agency, Kirov

⁶Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

⁷The A.O. Akhushkov Ingush Republican Clinical Hospital, Nazran

⁸Regional Children's Clinical Hospital, Omsk

⁹The Morozov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

¹⁰Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod

¹¹Odintsovo Regional Hospital of the Department of Health of the Moscow Region, Odintsovo

¹²The E.P. Glinka Republican Children's Clinical Hospital, Grozny

Контактная информация:
Жарков Павел Александрович,
д-р мед. наук, врач-педиатр,
врач-гематолог консультативного
отделения, заведующий отделом
патологии гемостаза, профессор кафедры
гематологии и клеточных технологий
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

In our country, the use of emicizumab in children with hemophilia A without inhibitors (HA) in the real-world clinical setting is limited and is available only as few individual case reports. Our aim was to evaluate the effectiveness and safety of the prophylactic use of emicizumab in children with severe HA in the real-world clinical setting. We conducted a retrospective analysis of medical records of children with HA who had received emicizumab at 9 centers based in the Russian Federation. We assessed the annualized bleeding rate (ABR), annualized spontaneous bleeding rate (ASBR), annualized joint bleeding rate (AJBR), annualized bleeding rate for bleeding episodes that required additional treatment with FVIII concentrate (ABRRT) and the number of hospital admissions for bleeding both before and after the treatment with emicizumab, as well as the occurrence and severity of adverse events during the therapy. Ethics committee approval was not required for this study because it involved the use of aggregated retrospective data from routine clinical practice that were fully anonymized. Two emicizumab administration regimens were compared with regard to their effectiveness. Before the treatment with emicizumab, ABR was 5.38 (95% confidence interval (CI) 3.90–7.64), ASBR – 4.16 (95% CI 2.99–5.94), AJBR – 2.7 (95% CI 1.87–4.03), and ABRRT – 4.8 (95% CI 3.37–7.08). After the initiation of the treatment with emicizumab, the bleeding rate plummeted: ABR decreased by 93.9% (95% CI 88.8–96.7), ASBR – by 96.9% (95% CI 93.1–98.6), AJBR – by 96.1% (95% CI 90.4–98.4%) and ABRRT – by 95.1% (95% CI 90.0–97.6). During the treatment with emicizumab, the rate of bleeding episodes that required hospital admission decreased from 1.58 (95% CI 0.98–2.68) to 0.04 (0.01–0.10), which amounted to 97.6% (95% CI 91.1–99.4). The median follow-up time for the patients treated with emicizumab was 15.5 months (range 9–29 months). When comparing the annualized bleeding rates in the groups of the patients who were preventively treated with emicizumab at doses of 3 mg/kg (administered once every 2 weeks) and 1.5 mg/kg (once per week), we didn't find any statistically significant differences. In the real-world clinical setting, the use of emicizumab in the children with HA led to a significant reduction in all bleeding episodes (by more than 90%), regardless of the administration regimen.

Key words: emicizumab, hemophilia A, bleeding, safety, children, prevention

Zharkov P.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 96–101.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-96-101

В последние годы наблюдается бурный рост возможностей терапии гемофилии А (ГА) и, соответственно, уменьшение количества кровотечений и улучшение качества жизни пациентов с данным диагнозом [1, 2]. На данный момент доступны различные виды концентратов фактора свертывания VIII (FVIII), в том числе с удлинённым периодом полувыведения, активно проводятся клинические испытания генной терапии [1]. Однако далеко не весь спектр опций доступен для пациентов в возрасте младше 18 лет [3]. Проведение заместительной терапии и профилактики у детей с ГА, особенно младшего возраста, осложнено более коротким периодом полувыведения концентратов FVIII, обуславливающим необходимость в частых внутривенных инфузиях, а также трудностями в обеспечении постоянного венозного доступа, что определяет проблемы и зачастую невозможность самостоятельно проводить инъекции препарата [1, 4]. Весь этот комплекс проблем приводит к снижению приверженности терапии данной группы пациентов и, следовательно, к большему количеству кровотечений [1, 5]. Одним из открытий последних лет явилось внедрение в клиническую практику терапии рекомбинантным гуманизированным биспецифическим моноклональным антителом эмицизумаб, которое вводится подкожно от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 нед. Механизм его действия заключается в связывании активированного FIX и FX, имитируя таким образом функцию отсутствующего FVIII [6, 7]. Данный препарат применяется уже более 7 лет и, по данным клинических испытаний и последующих исследований, показывает значительное снижение количества кровотечений при ГА как у взрослой когорты пациентов, так и в детской популяции [7–9]. В Российской Федерации эмицизумаб зарегистрирован в 2018 г., включен в Нацио-

нальные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и разрешен к применению у пациентов с тяжелой, среднетяжелой и ингибиторной формой ГА, также входит в Перечень «14 высокозатратных нозологий» [10]. Данный препарат активно и широко используется на территории нашей страны, однако публикаций представлено крайне мало, в основном описаны клинические случаи применения данного препарата [11–16]. В 2022 г. была опубликована статья о данных по применению эмицизумаба у детей с ингибиторной формой ГА в реальной клинической практике, продемонстрировавшая прекрасные результаты в виде статистически значимого уменьшения всех видов геморрагических эпизодов [5].

Целью данного исследования является оценка эффективности и безопасности профилактического применения эмицизумаба у детей с тяжелым течением ГА без ингибиторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование носило ретроспективный характер и представляло собой многоцентровый анализ данных медицинской документации детей с тяжелой ГА, которым была назначена профилактическая терапия препаратом эмицизумаб (Гемлибра, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария). Были собраны и проанализированы данные о возрасте дебюта заболевания, проявлениях кровоточивости на момент начала терапии эмицизумабом, а также данные о виде предшествующей терапии. Для оценки эффективности были использованы среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК), частоты спонтанных (ГЧСК), суставных (ГЧКС) и кровотечений, требующих дополнительного введения концентрата FVIII (ГЧКТ) до и после начала профи-

Correspondence:

Pavel A. Zharkov,
Dr. Med. Sci., a pediatrician, a hematologist at the Outpatient Department, Head of the Laboratory of Hemostasis Disorder Research, Professor at the Department of Hematology and Cell Technologies 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: pavel.zharkov@fccho-moscow.ru

лактических введений препарата. ГЧК была рассчитана с использованием отрицательной биномиальной регрессии со смещением, чтобы учесть различное время наблюдения после начала лечения. До терапии эмицизумабом количество кровотечений оценивалось за предшествующие 12 мес. Наличие и тяжесть нежелательных явлений во время терапии оценивали на основании записей в медицинской документации. Количественные данные представлены медианами и межквартильным размахом (МКР) или, если указано, разбросом. Анализ проводился с использованием программного обеспечения R 4.0.2 (R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия). Данное исследование не требовало одобрения этическим комитетом, так как использовались обобщенные ретроспективные деперсонифицированные данные, полученные в ходе рутинной клинической практики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены данные 50 мальчиков с наследственной ГА, которым проводилась профилактическая терапия эмицизумабом в 9 региональных центрах на территории Российской Федерации. Медиана возраста на момент начала терапии эмицизумабом составила 7 лет 6 месяцев (МКР от 4 лет 11 месяцев до 11 лет 2 месяцев). На момент диагностики у всех пациентов была зарегистрирована тяжелая гемофилия (FVIII < 1%), при этом у большинства – 36 (72%) пациентов – диагноз был установлен на первом году жизни. Отягощенный по ГА семейный анамнез был выявлен у 29 (58%) пациентов.

До перевода на профилактические введения эмицизумаба 4 (8%) пациента получали заместительную терапию концентратом FVIII в режиме «по требованию» в связи с отсутствием стабильного венозного доступа, а 46 (92%) – в режиме профилактики. Среди пациентов, получавших профилактическое лечение, 35 (76%) детям вводили препарат в разовой дозе 40 МЕ/кг и более и 25 (54,5%) – в разовой дозе 50 МЕ/кг и более. При анализе режима профилактических введений было выявлено, что 36 (78%) пациентов получали введения не менее 3 раз в неделю, а 14 (30%) пациентам требовались более частые введения (через день и чаще). Профилактический режим нарушался в 13 (28%) случаях, при этом наиболее частой причиной нарушения были недостаточная эффективность терапии (7 из 13 пациентов) и отсутствие стабильного венозного доступа (5 из 13 пациентов). В целом данные причины являлись основными при решении вопроса о переводе пациентов на терапию эмицизумабом (22 и 18 пациентов соответственно).

При расчете аннуализированных показателей частоты кровотечений было выявлено, что до начала

профилактической терапии эмицизумабом ГЧК составила 5,38 (95% доверительный интервал (ДИ) 3,90–7,64) эпизода, при этом большинство из них носили спонтанный характер (ГЧСК 4,16 (95% ДИ 2,99–5,94) эпизода) и требовали дополнительного введения FVIII (ГЧКТ 4,8 (95% ДИ 3,37–7,08) эпизода). ГЧКС до перевода пациентов на терапию эмицизумабом составила 2,7 (95% ДИ 1,87–4,03) эпизода в год, при этом 32 (64%) пациента уже имели суставы-мишени, из них у 25 детей были поражены 2 сустава и более.

У 5 (10%) пациентов отмечался хотя бы 1 эпизод жизнеугрожающих кровотечений, таких как внутричерепные кровотечения ($n = 4$), разлитая гематома шеи ($n = 1$), которые потребовали госпитализации, проведения массивной гемостатической и гемотрансфузионной терапии.

На фоне заместительной профилактики FVIII 22 (44%) пациента нуждались хотя бы в одной госпитализации для купирования кровотечений, 19 из которых были повторными. Медиана общей длительности всех госпитализаций составила 27,5 (МКР 17,5–31,8) дня. Два пациента из анализируемой когорты госпитализировались 10 и 12 раз за год, предшествовавший началу терапии эмицизумабом, и суммарно провели в стационаре 40 и 50 дней соответственно.

Таким образом, большинство пациентов перед началом терапии эмицизумабом имели тяжелое течение ГА, требующее проведения высокодозовой заместительной профилактики, причем более трети (18 из 50; 36%) имели проблемы с венозным доступом, а у 22 (44%) пациентов проводимая заместительная терапия была расценена как низкоэффективная, 10 (20%) детей требовали повторных госпитализаций в целях купирования кровотечений.

После 4 нагрузочных доз большинство пациентов (31 из 50; 62%) получали эмицизумаб в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед. Еженедельное подкожное введение препарата в дозе 1,5 мг/кг проводилось 19 (38%) пациентам. Медиана длительности наблюдения детей, получавших лечение эмицизумабом, составила 15,5 мес (разброс 9–29 мес).

На фоне терапии эмицизумабом у всех без исключения пациентов наблюдалось значимое снижение числа кровотечений (*рисунок, таблица*).

После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: ГЧК на 93,9% (95% ДИ 88,8–96,7), ГЧСК на 96,9% (95% ДИ 93,1–98,6), ГЧКС на 96,1% (95% ДИ 90,4–98,4) и ГЧКТ на 95,1% (95% ДИ 90,0–97,6). Кроме того, была проведена оценка числа пациентов без кровотечений и с 3 кровотечениями и менее до начала терапии и на фоне лечения эмицизумабом (*таблица*).

При сравнении аннуализированных частот кровотечений у пациентов, получавших профилактические введения эмицизумаба в режиме 3 мг/кг 1 раз в 2 нед и 1,5 мг/кг 1 раз в неделю, статистически достоверных различий получено не было. По результатам опроса детей и их родителей, направленного на оценку удовлетворенности видом терапии, только 1 из 50 пациентов не был уверен в превосход-

стве лечения эмицизумабом. Нежелательных явлений на фоне применения эмицизумаба зарегистрировано не было.

Отдельно были рассмотрены причины госпитализаций пациентов после начала терапии эмицизумабом. На фоне профилактических введений эмицизумаба было зарегистрировано 3 эпизода госпитализаций в целях купирования кровотечений: один эпизод длился 1 день (локализация кровотечения не указана), второй – 5 дней (в связи с гематурией), третий – 10 дней (в связи с открытой черепно-мозговой травмой, переломом костей свода черепа, ушибом головного мозга средней степени тяжести, осложнившихся пневмоцефалией). Таким образом, на фоне лечения эмицизумабом частота кровотечений, потребовавших госпитализации, снизилась с 1,58 (95% ДИ 0,98–2,68) до 0,04 (95% ДИ 0,01–0,10), что составило 97,6% (95% ДИ 91,1–99,4).

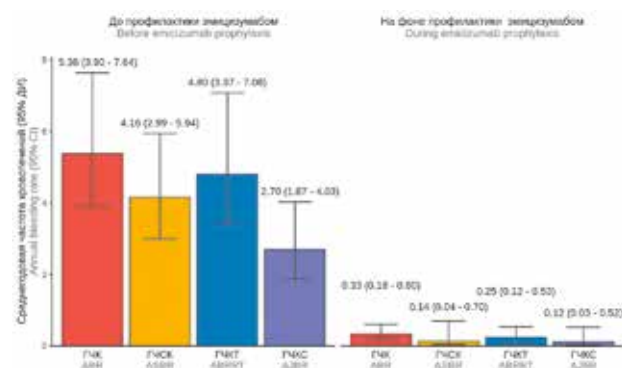
Рисунок

Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после назначения профилактического лечения эмицизумабом

Figure

Annualized bleeding rates before and after emicizumab prophylaxis

ABR – annualized spontaneous bleeding rate; AJBR – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized rate of bleeding episodes requiring additional therapy; CI – confidence interval



Таблица

Оценка числа пациентов без кровотечений и с 3 кровотечениями и менее до начала терапии и на фоне лечения эмицизумабом

Table

Evaluation of the number of patients without bleeding episodes and with ≤ 3 bleeding episodes before and during treatment with emicizumab

Параметр Parameter	До начала терапии эмицизумабом Before emicizumab treatment	На фоне терапии эмицизумабом During emicizumab treatment
Все кровотечения All bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	72 (58,3–82,5)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	48 (34,8–61,5)	96 (86,5–98,9)
Спонтанные кровотечения Spontaneous bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	92 (81,2–96,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	98 (89,5–99,9)
Кровотечения, потребовавшие дополнительного введения FVIII Bleeding episodes requiring additional treatment with FVIII		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	28 (17,5–41,7)	80 (67,0–88,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	96 (86,5–98,9)
Гемартрозы Joint bleeding episodes		
Пациенты без кровотечений, % (95% ДИ) Patients without bleeding episodes, % (95% CI)	34 (22,4–47,8)	92 (81,2–96,8)
Пациенты с ≤ 3 кровотечениями, % (95% ДИ) Patients with ≤ 3 bleeding episodes, % (95% CI)	72 (58,3–82,5)	100 (92,9–100)
Госпитализации по факту кровотечения Bleeding-related hospital admissions		
Пациенты, не нуждающиеся в госпитализации, % (95% ДИ) Patients not requiring hospital admission, % (95% CI)	56 (42,3–68,8)	94 (83,8–97,9)
Пациенты с ≤ 3 госпитализациями, % (95% ДИ) Patients requiring ≤ 3 hospital admissions, % (95% CI)	82 (69,2–90,2)	100 (92,9–100)

рата для пациентов данной группы. В клинических испытаниях HAVEN не было отдельного протокола исследования эффективности и безопасности эмицизумаба у детей с ГА без ингибиторов [8]. В литературе можно найти несколько клинических исследований, например, в Японии, США, Германии [17–19]. В нашей же когорте пациентов было представлено внушительное число – 50 человек с подтвержденной тяжелой ГА. При этом подавляющее большинство пациентов (> 90%) находились на профилактической терапии концентратом фактора в адекватной дозе (76% более 40 МЕ/кг 3 раза в неделю), и несмотря на это ГЧК составила 5,38 эпизода, ГЧСК – 4,16 эпизода, ГЧКТ – 4,8 эпизода. Представленные результаты невозможно признать успешными, и они не отвечают заявленной цели Всемирной федерации гемофилии по достижению полного отсутствия кровотечений [20]. Также получены данные о наличии более чем у половины детей суставов-мишеней при медиане возраста 7 лет и самого взрослого мальчика 12 лет. Все эти данные говорят о недостаточной эффективности предшествующей факторной терапии. Также не стоит забывать, что для некоторых пациентов переход на подкожный препарат состоялся в связи с трудностями с обеспечением венозного доступа. При применении эмицизумаба в качестве профилактического препарата удалось добиться впечатляющих результатов в виде сокращения ГЧК до 0,33 эпизода, а самое главное ГЧСК – до 0,14 эпизода. При этом количество гемартрозов также кардинально снизилось с 2,7 до 0,12 эпизода в год. Таким образом, по всем обследованным параметрам удалось снизить количество кровотечений почти на 95%. При сравнении полученных данных с японской когортой пациентов ($n = 13$), в нашей когорте количество кровотечений было существенно ниже: 0,33 против 1,3 эпизода кровотечений в год в ранее опубликованной работе [17]. Однако в исследовании 2022 г., проведенном во Фрайбурге ($n = 13$), ГЧК вовсе составила 0 эпизодов [19]. Схожие с нашими данные были получены в исследовании, опубликованном авторами из США ($n = 66$): 0,4 эпизода кровотечений в год после инициации терапии эмицизумабом [18]. Важным моментом являлся тот факт, что в нашей когорте пациентов геморрагический синдром до назначения терапии эмицизумабом был действительно выраженным в отличие от групп пациентов из США (до назначения эмицизумаба ГЧК составила 1,8) или Германии (до назначения эмицизумаба ГЧК составила 0,25) и такое значимое снижение количества кровотечений наблюдалось только в нашей группе больных [17, 18]. Таким образом, полученные нами данные в целом соответствуют общемировой картине и демонстрируют выраженное снижение как общего количества кровотечений, так и спонтанных кровотечений.

Отдельно стоит упомянуть о том, что в текущей работе не было выявлено статистически достоверной разницы между введением эмицизумаба 1 раз в неделю и 1 раз в 2 нед, схожие результаты были получены и в других исследованиях, что позволяет смело рекомендовать любой режим введения препарата, исходя из предпочтений пациента и наличия подходящей дозировки [17].

Тем не менее не стоит забывать, что данный препарат применяется только для профилактической терапии ГА и, несмотря на снижение количества госпитализаций в связи с развитием кровоточивости, в представленной когорте были случаи кровотечений, потребовавшие обращения в стационар и дополнительного введения концентрата FVIII.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В реальной клинической практике применение эмицизумаба у детей с ГА привело к выраженному и безопасному снижению всех эпизодов кровотечений более чем на 90% вне зависимости от применяемого режима введения. Полученные нами данные позволяют говорить о высокой эффективности и безопасности препарата эмицизумаб, удовлетворенности данным видом терапии как пациентами, так и лечащими врачами и рекомендовать его к дальнейшему применению в детской практике, в особенности при неэффективности факторной терапии.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Ограничением данного исследования являлся его ретроспективный характер, а также решение переводить на терапию эмицизумабом пациентов с наиболее тяжелым фенотипом (затрудненный венозный доступ, нарушение режима введения концентрата фактора, неэффективность профилактической терапии).

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>
Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>
Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9332>
Andreeva T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5649-325X>
Batdiyeva D.B. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9036-4669>
Goroshkova M.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4593-7556>
Ignatyev S.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8457-2967>
Kreining V.V. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7788-896X>
Medova Kh.Ya. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2635-1645>
Osmulskaya N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5224-0677>
Petrov V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4583-1137>
Plaksina O.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8374-6358>
Shiller E.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0434-6474>
Elgakaeva Kh.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9292-7684>

Литература

1. Páramo J.A. Treatment of haemophilia: From replacement to gene therapy. *Med Clin (Barc)* 2021; 157 (12): 583–7. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.04.031
2. Okaygoun D., Oliveira D.D., Soman S., Williams R. Advances in the management of haemophilia: emerging treatments and their mechanisms. *J Biomed Sci* 2021; 28 (1): 64. doi: 10.1186/s12929-021-00760-4
3. Mancuso M.E., Male C., Kenet G., Kavakli K., Königs C., Blatný J., et al. Prophylaxis in children with haemophilia in an evolving treatment landscape. *Haemophilia* 2021; 27 (6): 889–96. DOI: 10.1111/hae.14412
4. Ebbert P.T., Xavier F., Seaman C.D., Ragni M.V. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients with haemophilia A with and without inhibitors. *Haemophilia* 2020; 26 (1): 41–6. DOI: 10.1111/hae.13877
5. 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
6. Общая характеристика лекарственного препарата эмицизумаб – для медицинских специалистов от 23.06.2023. Регистрационный номер ЛП-№ (001088)-(РГ-RU).
7. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 809–18. DOI: 10.1056/NEJMoa1703068
8. Mahlangu J., Iorio A., Kenet G. Efficacy of emicizumab state-of-the-art update. *Haemophilia* 2022; 28 Suppl 4 (Suppl 4): 103–10. DOI: 10.1111/hae.14524
9. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
10. [Электронный ресурс] Рубрикатор клинических рекомендаций. Клинические рекомендации «Гемофилия». 2023. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/127_2 (accessed 09.11.2023).
11. Зозуля Н.И., Кумскова М.А. Применение моноклонального антитела (эмицизумаб) для профилактики кровотечений у пациента с ингибиторной формой гемофилии А. Клиническое наблюдение. *Гематология и трансфузиология* 2020; 65 (S1): 145–6.
12. 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): 115–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2022-21-3-115-118
13. Шутов С.А., Данишян К.И., Щербакова О.В., Горгидзе Л.А., Батров П.А., Димитриева О.С. Опыт выполнения трансперитонеальной герниопластики у пациента с тяжелой формой гемофилии А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2021; 20 (3): 116–24. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-116-124
14. Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (3): 123–6.
15. Шутов С.А., Зозуля Н.И., Новиков В.А., Шутова Н.А., Глебова А.И., Киценко Е.А. Хирургические вмешательства у больных тяжелой или ингибиторной формой гемофилии А на фоне профилактического введения эмицизумаба. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2023; (5): 72–83.
16. 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
17. Shima M., Nogami K., Nagami S., Yoshida S., Yoneyama K., Ishiguro A., et al. multicentre, open-label study of emicizumab given every 2 or 4 weeks in children with severe haemophilia A without inhibitors. *Haemophilia* 2019; 25 (6): 979–87. DOI: 10.1111/hae.13848
18. McCarty I., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrero M.F., et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. *Haemophilia* 2020; 26 (4): 631–6. DOI: 10.1111/hae.14005
19. Glonnegger H., Andresen F., Kapp F., Malvestiti S., Büchsel M., Zieger B. Efficacy of emicizumab in children: bleeding episodes and outcome before and after transition to emicizumab. *BMC Pediatr* 2022; 22 (1): 487. DOI: 10.1186/s12887-022-03546-1
20. Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd ed. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1–158. DOI: 10.1111/hae.14046

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 26.09.2023
Принята к печати 20.11.2023

Контактная информация:

Осипова Дарья Сергеевна,
лаборант-исследователь лаборатории
молекулярной биологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: darya.osipova@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-102-107

Клинико-геномные ассоциации у пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса: когортное исследование

Д.С. Осипова, Е.В. Райкина, Ю.А. Козлова, Э.И. Людовских, Д.А. Евсеев,
И.И. Калинина, Д.Д. Байдильдина, К.А. Воронин, А.А. Масчан, М.А. Масчан

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

В статье представлены данные по анализу генотип-фенотипических корреляций в педиатрической когорте пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса (ГКЛ). Примерно у 60% пациентов с ГКЛ обнаруживается точечная соматическая мутация *BRAF V600E*. Многие исследования показали, что наличие данной мутации ассоциировано с более тяжелым течением заболевания и с большей вероятностью рецидива. Кроме *BRAF V600E* при ГКЛ были описаны другие мутации в генах-участниках сигнального пути RAS/RAF–MEK–ERK. Оптимальным методом поиска мутаций, отличных от *BRAF V600E*, является высокопроизводительное секвенирование (Next Generation Sequencing) ДНК с большой глубиной прочтения целевых регионов. Определение драйверной соматической мутации позволит улучшить понимание фенотипической гетерогенности ГКЛ и подходы к таргетной терапии. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Ключевые слова: дети, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, мутация *BRAF V600E*, высокопроизводительное секвенирование

Осипова Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 102–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-102-107

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 26.09.2023
Accepted 20.11.2023

Clinicogenomic associations in patients with Langerhans cell histiocytosis: a cohort study

D.S. Osipova, E.V. Raykina, Yu.A. Kozlova, E.I. Lyudovskikh, D.A. Evseev, I.I. Kalinina, D.D. Baydildina,
K.A. Voronin, A.A. Maschan, M.A. Maschan

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

This article presents an analysis of genotype and phenotype correlations in a pediatric cohort with Langerhans cell histiocytosis (LCH). Approximately 60% of LCH patients carry *BRAF V600E* somatic point mutation. Numerous studies have demonstrated that the presence of this mutation is associated with a more severe course of the disease and a higher risk of relapse. Apart from *BRAF V600E* mutation, other mutations in genes involved in the RAS/RAF/MEK/ERK signaling pathway have been identified in LCH. Next generation sequencing of DNA with high coverage of target regions is considered an optimal approach to detect somatic mutations other than *BRAF V600E*. The identification of somatic driver mutations holds great potential for enhancing our understanding of the phenotypic heterogeneity of LCH and developing targeted therapeutic strategies. 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.

Key words: children, Langerhans cell histiocytosis, *BRAF V600E* mutation, next generation sequencing

Osipova D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 102–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-102-107

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – заболевание, при котором аномально пролиферируют и накапливаются в органах и тканях клетки, фенотипически похожие на клетки Лангерганса. Это приводит к повреждению и нарушению функции пораженных органов. Клинические проявления ГКЛ могут варьировать от легких до распространенных быстро прогрессирующих форм с поражением органов риска – печени, селезенки и костного мозга. Основными механизмами развития заболевания являются клональная пролиферация патологических клеток Лангерганса и нарушение взаимодействия клеток иммунной системы в очагах поражения [1].

Множество исследований показали, что у 50–60% пациентов с ГКЛ обнаруживается точечная соматическая мутация *BRAF V600E*, приводящая к митотической активации и ингибированию апоптоза [2, 3].

Так как киназа *BRAF* является участником пути RAS/RAF–MEK–ERK, драйверная соматическая мутация может быть и в генах, кодирующих другие киназы этого сигнального пути. Так, по литературным данным, примерно у 50% пациентов, у которых нет мутации *BRAF V600E*, обнаруживаются мутации в экзонах 2 и 3 гена *MAP2K1*. Эти участки кодируют киназный домен или домен негативной регуляции, в результате мутации активность MAP-киназы увели-

чивается [4]. Кроме того, были найдены мутации и во многих других генах, участвующих в пути митотической активации, например *ARAF*, *ERBB3*, *NRAS*, *KRAS* и др. [5]. Также есть единичные клинические случаи, описывающие мутации в генах *PIK3CA*, *KIT*, *HRAS* и др. [6].

Наиболее подходящим методом выявления мутации является высокопроизводительное секвенирование с большой глубиной прочтения.

Идентификация драйверной мутации при ГКЛ позволяет не только подобрать таргетную терапию, но и выявить факторы клинической гетерогенности заболевания. Так, в публикации Kempers и соавт. (2023) был выполнен поиск драйверных соматических мутаций в рамках большой педиатрической когорты. У большинства пациентов обнаружилась мутация *BRAF* V600E, и авторами была показана ее ассоциация с меньшим возрастом манифестации заболевания, большей вероятностью вовлечения органов риска, поражениями кожи, а также очагами поражений в костях, вызывающих риск поражения центральной нервной системы (ЦНС). Вторыми по распространенности были мутации в экзонах 2 и 3 *MAP2K1*. Данные мутации, напротив, были ассоциированы с моносистемными костными поражениями. Также было показано, что делеции в экзоне 12 *BRAF* ассоциированы с поражением легких [7].

Таким образом, определение драйверной мутации при ГКЛ не только дополняет имеющиеся научные сведения о характерном генетическом профиле при данном заболевании, но и позволяет модифицировать лечение, прогнозировать эффективность действия таргетных препаратов, а также расширять клинико-генетические ассоциации на основании корреляции между выявленной мутацией и клиническими проявлениями ГКЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

За период с 2021 по 2023 г. в исследование вошли 99 пациентов с ГКЛ, обратившихся в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Среди 99 пациентов 47 были мужского пола и 52 – женского. Медиана возраста пациентов на момент дебюта заболевания составила 16 месяцев. У 12 пациентов была моносистемная форма заболевания (SS), у 49 – мультисистемная без вовлечения органов риска (MS RO–), у 38 – мультисистемная с вовлечением органов риска (MS RO+).

На этапе первичной диагностики пациентам в первую очередь проводили определение статуса *BRAF* (наличие или отсутствие наиболее распростра-

ненной мутации V600E). В качестве исследуемого материала использовали биоптат очага поражения, фиксированный в формалине и залитый в парафиновый блок. Выделение ДНК из блоков проводили с помощью наборов Parseq Magnetic FFPE (Россия) согласно инструкции производителя. Молекулярно-генетическое исследование выполняли методом мутационно-специфической полимеразной цепной реакции (мСПЦР) в режиме реального времени с последующим секвенированием по Сэнгеру (чувствительность данного метода составляет 3%).

Пациентам, у которых с помощью секвенирования по Сэнгеру мутация *BRAF* V600E не была найдена, проводили высокопроизводительное секвенирование (Next Generation Sequencing, NGS), по результатам которого определялась драйверная мутация. Подготовку библиотек осуществляли согласно инструкции производителя с помощью основанной на ПЦР кастомизированной панели Qiaseq (Qiagen, Германия), разработанной для поиска мутаций в генах, приводящих к развитию данного заболевания, – *BRAF*, *ARAF*, *MAP2K1*, *MAP3K1*, *NRAS*, *PIK3CA*, *KIT*, *ERBB3*, *KRAS*, *PIK3CD*, *HRAS*. Перечень генов, вошедших в регион интереса, был составлен на основании анализа данных научной литературы. Метод целевого высокопроизводительного секвенирования благодаря большой глубине прочтения таргетных регионов позволяет достоверно определить драйверную соматическую мутацию и узнать ее аллельную нагрузку.

Первичную обработку данных осуществляли биоинформатическими методами с использованием программы GeneGlobe. Для оценки клинической релевантности выявленных вариантов использованы база данных Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC), The Human Genomics Community (VarSome), Human Gene Mutation Database (HGMD), а также литературные данные (PubMed).

Статистическая обработка полученных результатов представляла собой попарное сравнение групп пациентов с наиболее часто выявленными мутациями (*BRAF* V600E, *BRAF* экзон 12, *MAP2K1*) и установление достоверных различий между ними (или их отсутствия) в клинических проявлениях. Для попарного сравнения групп использовался точный критерий Фишера с поправкой Бонферрони–Холма, достоверными считали результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Инициальное исследование методом мСПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру выявило мутацию *BRAF* V600E у 41/99 (41%) пациента. *BRAF*-негативными оказались 58/99 (59%) больных.

Для *BRAF*-негативных пациентов был выполнен поиск драйверной мутации с

помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования. В результате были выявлены следующие мутации: *BRAF* V600E – 3 пациента (случаи с низкой аллельной нагрузкой, которые не удалось определить методом секвенирования по Сэнгеру); делеции без сдвига рамки считывания в экзоне 12 *BRAF* – 17 пациентов; различные варианты (миссенс или небольшие делеции без сдвига рамки считывания) в экзонах 2 и 3 гена *MAP2K1* – 19 пациентов; другое – 2 пациента (*NRAS* p.Q61K, *KRAS* p.Q61H). У 17 пациентов казуативные варианты обнаружены не были. В таблице 1 представлен подробный список выявленных вариантов.

Итоговое распределение драйверных мутаций в данной когорте представлено на рисунке 1.

Таким образом, в нашей выборке доля *BRAF*-позитивных пациентов составила 44%, что соотносится с данными литературы по распространенности этой мутации у пациентов с ГКЛ [2].

Как видно из полученных данных, среди нашей когорты пациентов наиболее распространенными драйверными мутациями являются *BRAF* V600E, варианты (миссенс или делеции без сдвига рамки считывания) в экзонах 2 и 3 *MAP2K1* и делеции без сдвига рамки считывания в экзоне 12 *BRAF*. Дальнейшее сравнение клинических проявлений заболевания проводили среди данных 3 групп пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от мутационного статуса и системности заболевания (моно- и мультисистемные формы с или без поражения органов риска) представлено на рисунке 2.

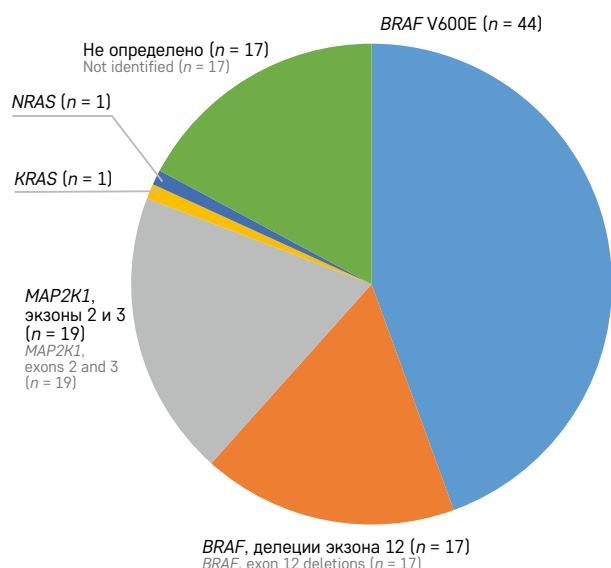
Различия между системностью поражения являются достоверными в случаях сравнения между собой групп пациентов с *BRAF* V600E и делециями в

Рисунок 1

Выявленные в нашей когорте драйверные соматические мутации ($n = 99$)

Figure 1

Somatic driver mutations identified in our cohort ($n = 99$)



экзоне 12 *BRAF*, а также между *BRAF* V600E и *MAP2K1* ($p = 0,008$ и $p = 0,006$ соответственно), однако группы с делециями в экзоне 12 *BRAF* и мутациями в *MAP2K1* между собой достоверно не различаются ($p > 0,999$). Таким образом, *BRAF* V600E чаще вызывает мультисистемные поражения с вовлечением органов риска и литературные данные о более тяжелом течении заболевания при мутации *BRAF* V600E подтверждаются [8].

Среди указанных 3 групп также проводили попарное сравнение клинических проявлений (поражение кожи, костей и легких). Данные по очагам поражения у пациентов с ГКЛ представлены в таблице 2.

На рисунке 3 представлено попарное сравнение поражений кожи среди 3 групп пациентов.

Исходя из полученных данных, можно говорить о достоверных различиях в наличии кожных поражений между группами *BRAF* V600E и *MAP2K1* ($p = 0,015$) и отсутствии различий между группами *BRAF* с V600E и делециями в экзоне 12 и между *BRAF* с делециями в экзоне 12 и *MAP2K1*.

Сравнение наличия поражений костей среди 3 групп пациентов достоверных различий не выявило ($p > 0,05$) (рисунок 4).

Достоверным оказалось лишь различие в наличии поражения легких – оно в большей степени ассоциировано с делециями в экзоне 12 гена *BRAF* по сравнению с группой пациентов с *BRAF* V600E и *MAP2K1* ($p = 0,018$) (рисунок 5).

Рисунок 2

Системность поражения при различных мутациях, характерных для ГКЛ

Всего 80 пациентов, из них *BRAF* V600E – 44, делеции экзона 12 *BRAF* – 17, *MAP2K1* – 19. * – точный тест Фишера с поправкой Бонферрони–Холма

Figure 2

Different disease extents in patients with *BRAF* V600E, *BRAF* exon 12, or *MAP2K1* mutations

Out of 80 patients, 44 had *BRAF* V600E mutations, 17 had *BRAF* exon 12 deletions, and 19 had *MAP2K1* mutations. * – Fisher's exact test with Bonferroni–Holm correction

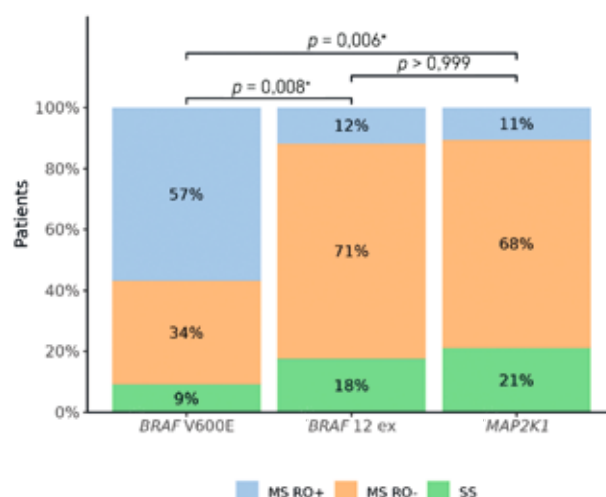


Таблица 1
Перечень выявленных вариантов

Table 1
A list of identified variants

Ген ¹ Gene	Вариант и его координаты Variant and its coordinates		Экзон/ интрон Exon/ intron	Тип варианта Variant type	COSMIC ID ²	Клиническая значимость варианта ³ Clinical significance of the variant ³	Число паци- ентов Number of pa- tients
	Геном (hg19) Genome (hg19)	CDS, белок CDS, protein					
<i>BRAF</i>	chr7:140453136 A>T	c.1799T>A p.(Val600Glu) p.(V600E)	Экзон 15 Exon 15	Миссенс Missense	COSM476	Высокая предиктивная (IA) Tier IA, prognostic	44
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727442- 66727457del	c.159_173del p.(Phe53_ Gln58delinsLeu) p.(p.F53_Q58delinsL)	Экзон 2 Exon 2	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM4166149	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	4
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727457- 66727471del	c.173_187del p.(Gln58_Glu62del) p.(Q58_E62del)	Экзон 2 Exon 2	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM5031100	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	4
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727454- 66727468del	c.171_185del p.(Gln58_Glu62del) p.(Q58_E62del)	Экзон 2 Exon 2	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM5031101	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	4
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727451- 66727466del	c.168_182del p.(Lys57_ Gly61del) p.(K57_G61del)	Экзон 2 Exon 2	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM4166150	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	3
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727448- 66727463del	c.165_179del p.(Gln56_Val60del) p.(Q56_V60del)	Экзон 2 Exon 2	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM9114756	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1
<i>MAP2K1</i>	chr15:66727451 A>C	c.167A>C p.(Gln56Pro) p.(Q56P)	Экзон 2 Exon 2	Миссенс Missense	COSM1235481	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1
<i>MAP2K1</i>	chr15:66729093- 66729099del	c.302_307del p.(Glu102_ Ile103del) p.(E102_ I103del)	Экзон 3 Exon 3	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM404998	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1
<i>MAP2K1</i>	chr15:66729105- 66729111del	c.314_319del p.(Pro105_ Ile107delinsLeu) p.(P105_I107delinsL)	Экзон 3 Exon 3	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM6940184	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1
<i>BRAF</i>	chr7:140477835- 140477850del	c.1458_1472del p.(Thr486_ Asn491delinsLys) p.(N486_T491delinsK)	Экзон 12 Exon 12	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM4172556	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	6
<i>BRAF</i>	chr7:140477834- 140477849del	c.1457_1471del p.(Asn486_Pro490del) p.(N486_P490del)	Экзон 12 Exon 12	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM26503	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	7
<i>BRAF</i>	chr7:140477838- 140477853del	c.1455_1469del p.(Leu485_ Pro490delinsPhe) p.(L485_P490delinsF)	Экзон 12 Exon 12	Делеция без сдвига рамки считывания Non-frameshift deletion	COSM9511422	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	4
<i>KRAS</i>	chr12:25380275 T>G	c.183A>C p.(Gln61His) p.(Q61H)	Экзон 3 Exon 3	Миссенс Missense	COSV55498802	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1
<i>NRAS</i>	chr1:115256530 G>T	c.181C>A p.(Gln61Lys) p.(Q61K)	Экзон 3 Exon 3	Миссенс Missense	COSV54736310	Потенциально предиктивная (IIC) Tier IIC, prognostic	1

Примечание. *BRAF* – транскрипт NM_004333.6, ENST00000646891.2; *MAP2K1* – транскрипт NM_002755.4, ENST00000307102.10; *KRAS* – транскрипт NM_033360.4, ENST00000256078.4; *NRAS* – транскрипт NM_002524.5, ENST00000369535.5. Средняя глубина прочтения целевых регионов – 4223x. ¹ – названия генов даны по HUGO Gene Nomenclature Committee; ² – приведены идентификаторы вариантов в базе данных COSMIC; ³ – генетические варианты, влияющие на прогноз заболевания, верификацию диагноза или маркеры чувствительности к препаратам молекулярно-направленной терапии на основании рекомендаций AMP, ASCO, CAP (DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002).

Notes. *BRAF* – transcript NM_004333.6, ENST00000646891.2; *MAP2K1* – transcript NM_002755.4, ENST00000307102.10; *KRAS* – transcript NM_033360.4, ENST00000256078.4; *NRAS* – transcript NM_002524.5, ENST00000369535.5. The mean read depth of target regions was 4223 x. ¹ – gene names are given according to the HUGO Gene Nomenclature Committee; ² – variant IDs are from the COSMIC database; ³ – genetic variants that influence disease prognosis, help verify the diagnosis or can serve as markers of sensitivity to molecular targeted therapy according to the AMP/ASCO/CAP Standards and Guidelines (DOI: 10.1016/j.jmoldx.2016.10.002).

Таблица 2

Распределение очагов поражения у пациентов с различными мутациями

Table 2

Specific disease sites distribution in Langerhans cell histiocytosis (LCH) patients with different mutations

Локализация очагов поражения Disease sites	Мутация Mutation		
	<i>BRAF</i> V600E	<i>BRAF</i> , экзон 12 <i>BRAF</i> , exon 12	<i>MAP2K1</i>
Кожа Skin	30	9	5
Кости Bones	36	13	16
Легкие Lungs	9	10	6
Всего пациентов Total number of patients	44	17	18

Рисунок 3

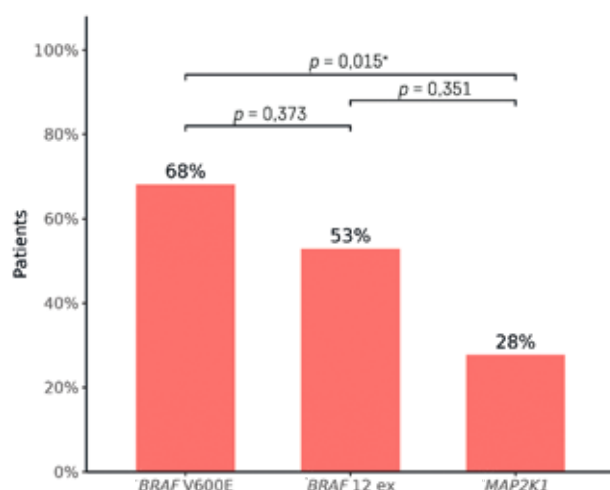
Поражение кожи у пациентов с ГКЛ и разными драйверными мутациями

* – точный тест Фишера с поправкой Бонферрони–Холма

Figure 3

Skin involvement in LCH patients with different driver mutations

* – Fisher's exact test with Bonferroni–Holm correction



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты о генотип-фенотипических ассоциациях подтвердили некоторые ранее описанные в литературе корреляции между рядом драйверных мутаций у пациентов с ГКЛ и клиническими проявлениями заболевания. В частности, было выявлено, что мутация *BRAF* V600E чаще вызывает мультисистемные поражения, также были обнаружены ассоциации между *BRAF* V600E и поражением кожи в сравнении с группой с мутациями *MAP2K1*, а также взаимосвязь между делециями в экзоне 12 гена *BRAF* и поражением легких в сравнении с *BRAF* V600E-позитивной группой.

Ввиду малого объема выборки все известные корреляции между драйверной мутацией и вовлече-

Рисунок 4

Поражение костей у пациентов с ГКЛ и разными драйверными мутациями

* – точный тест Фишера с поправкой Бонферрони–Холма

Figure 4

Bones involvement in LCH patients with different driver mutations

* – Fisher's exact test with Bonferroni–Holm correction

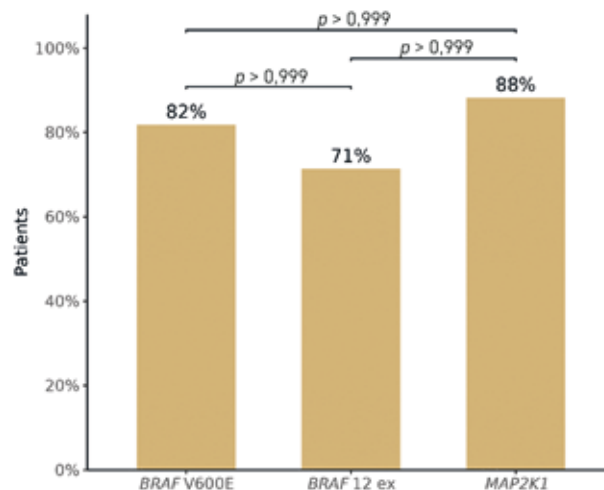


Рисунок 5

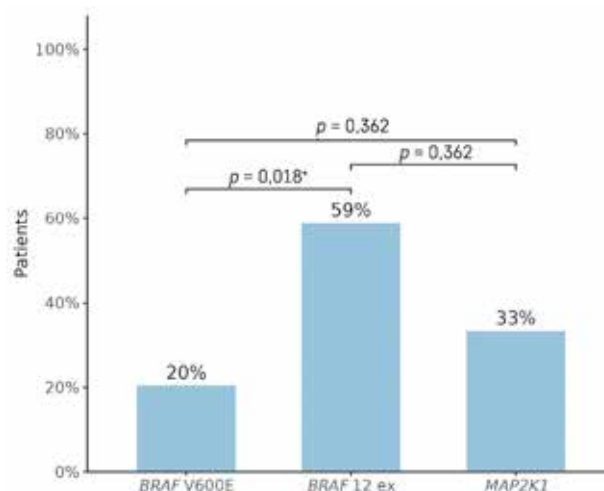
Поражение легких у пациентов с ГКЛ и разными драйверными мутациями

* – точный тест Фишера с поправкой Бонферрони–Холма

Figure 5

Lungs involvement in LCH patients with different driver mutations

* – Fisher's exact test with Bonferroni–Holm correction



нием характерного органа подтвердить не удалось, однако в дальнейшем такое исследование возможно провести на более масштабной когорте с делением как на системность, так и на локализацию поражения.

Фенотипическая гетерогенность вариантов течения ГКЛ свидетельствует о целом ряде факторов, определяющих патогенез и подтип онкогенной мутации, пока нельзя однозначно связать с клиническим течением ГКЛ. Несмотря на то, что не все мутации могут быть ассоциированы с фенотипическими или биологическими особенностями забо-

левания напрямую, определение генетического варианта молекулярными методами имеет значение как для дальнейшего поиска взаимосвязей с проявлениями ГЛЛ, так и для подбора терапии. С расширением доступа к таргетной терапии важно определить точное изменение соматического драйвера у пациентов, которым могут помочь ингибиторы BRAF и MEK.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование проведено при поддержке гранта Российского научного фонда, проект №22-15-00450.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Osipova D.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9968-9332>

Raykina E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7634-2053>

Kozlova Y.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-5928-8557>

Lyudovskikh E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0717-2019>

Evseev D.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8610-0624>

Kalinina I.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0813-5626>

Baidildina D.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7130-8596>

Voronin K.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7578-9657>

Maschan A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

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

Литература

1. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению гистиоцитоза из клеток Лангерганса. 2014.
2. Badalian-Very G., Jo-Anne Vergilio, Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116 (11): 1919–23.
3. Wei R., Wang Z., Li X., Shu Y., Fu B. Frequent *BRAFV600E* mutation has no effect on tumor invasiveness in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Biomed Rep* 2013; 1 (3): 365–8.
4. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L., Kiel M.J., Weigelin H.C., Lim Megan S., Elenitoba-Johnson K.S.J. High prevalence of somatic *MAP2K1* mutations in *BRAF* V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014; 124 (10): 1655–8.
5. Durham B., et al. Unraveling the Molecular Basis of Langerhans and Non-Langerhans Cell Histiocytic Neoplasms through Whole Exome Sequencing. *Blood* 2014; 124 (21): 1887.
6. Diamond E.L., Durham B.H., Haroche J., Yao Z., Ma J., Parikh S.A., et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov* 2016; 6 (2): 154–65.
7. Kemps P.G., Zondag T.C.E., Arnardóttir H.B., Solleveld-Westerink N., Borst J., Steenwijk E.C., et al. Clinico-genomic associations in childhood Langerhans cell histiocytosis: an international cohort study. *Blood Adv* 2023; 7 (4): 664–79.
8. Héritier S., Hélias-Rodzewicz Z., Lapillonne H., Terrones N., Garrigou S., Normand C., et al. Circulating cell-free *BRAFV600E* as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2017; 178 (3): 457–67.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 17.04.2023
Принята к печати 22.05.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

Эффективность стереотаксических методов облучения с последующей метрономной терапией МЕММАТ у детей с олигометастатическим рецидивом медуллобластомы

А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, И.Г. Вилесова, Г.В. Терещенко, А.И. Карачунский

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

Контактная информация:

Сысоев Андрей Евгеньевич,
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: andrey.sysoev2011@yandex.ru

Низкие показатели выживаемости детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) диктуют необходимость поиска терапевтических стратегий, являющихся альтернативными действующим стандартам лечения. Благодаря дозиметрическим характеристикам в целях локального лучевого контроля при олигометастатических рецидивах МБ в педиатрической практике оправдано применение стереотаксических методов облучения. Учитывая сохраняющийся риск метастатической диссеминации, для потенцирования достигаемого облучением ответа и улучшения выживаемости без прогрессии может быть рассмотрена метрономная и молекулярно-направленная антиангиогенная терапия для детей с рецидивирующей/прогрессирующей МБ МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial). Целью работы является описание 2 клинических случаев, демонстрирующих эффективность стратегии последовательного применения стереотаксического облучения и метрономного режима МЕММАТ в лечении олигометастатического рецидива МБ у пациентов детского возраста. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: медуллобластома, рецидив, дети, стереотаксическое облучение, метрономная терапия

Сысоев А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 108–113.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 17.04.2023
Accepted 22.05.2023

The effectiveness of stereotactic irradiation followed by metronomic MEMMAT therapy in children with oligometastatic recurrent medulloblastoma

A.E. Sysoev, L.I. Papusha, E.A. Salnikova, A.V. Nechesnyuk, I.G. Vilesova, G.V. Tereshchenko, A.I. Karachunskiy

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

Correspondence:

Andrey E. Sysoev,
pediatric oncologist, Department
of Adolescent Hematology, Oncology
and Neuro-oncology 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: andrey.sysoev2011@yandex.ru

Low survival rates in children with recurrent medulloblastoma (MB) necessitate the search for new therapeutic approaches as alternatives to the existing treatment standards. Favorable dosimetric characteristics of stereotactic radiation techniques justify the use of such treatments for local radiation control in children with oligometastatic recurrent MB. Given the constant risk of metastatic dissemination and in order to potentiate response to radiation therapy and improve progression-free survival, metronomic molecular-targeted antiangiogenic therapy (MEMMAT, Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial) can be considered in children with recurrent/progressive MB. Here, we report 2 clinical cases that demonstrate the effectiveness of the treatment approach involving stereotactic irradiation followed by the metronomic MEMMAT regimen for oligometastatic recurrent MB in pediatric patients. The patients' parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: medulloblastoma, recurrence, children, stereotactic irradiation, metronomic therapy

Sysoev A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 108–113.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-108-113

Согласно результатам зарубежных исследований, показатели 7-летней общей выживаемости (ОВ) детей с рецидивом медуллобластомы (МБ) составляют менее 10%, несмотря на множество методов лечения, включая повторную резекцию, повторную лучевую терапию, высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [1]. На протяжении десятилетия протокол HIT-REZ 2005 остается

терапевтическим стандартом, однако его низкая эффективность и высокая токсичность диктуют необходимость поиска альтернативных вариантов [2].

Для каждого пациента противорецидивная стратегия определяется индивидуально, исходя из сроков, объема и эффективности инициального лечения, характера осложнений в анамнезе, распространенности рецидива, а также возраста, соматического статуса и функции костного мозга.

В случаях олигометастатического рецидива МБ (количество опухолевых диссеминатов не превышает 5) в целях локального лучевого контроля могут быть применены стереотаксические методы облучения.

Стереотаксическая радиохирургия (СРХ) и фракционированная стереотаксическая радиотерапия (ФСРТ) являются высококонформными методами облучения, применяющимися при опухолях головного мозга, в том числе в случае развития рецидива заболевания после конвенциональной лучевой терапии. СРХ и ФСРТ обеспечивают высокосфокусированную и точную доставку излучения к мишени с крутым дозовым градиентом за пределами последней, что благоприятно сказывается на нормальной паренхиме головного мозга. Из-за указанных дозиметрических характеристик эти методы могут быть использованы у педиатрических пациентов, лечение которых сопряжено с серьезными опасениями развития поздних неврологических, нейроэндокринных и нейрокогнитивных нарушений [3].

СРХ включает доставку однократной высокой дозы облучения к объему мишени с использованием фотонов мегавольтажа, произведенных линейным ускорителем, гамма-лучей от гамма-ножа или протонов, произведенных циклотроном или синхротроном. Поскольку СРХ предполагает лечение за 1 сеанс, для иммобилизации и улучшения точности обычно используется инвазивное устройство жесткой фиксации, такое как стереотаксическая система Leksell для гамма-ножа или головная рама Брауна–Роберта–Уэллса для линейного ускорителя [3].

ФСРТ сочетает в себе физические преимущества стереотаксической доставки излучения и радиобиологические преимущества фракционирования его дозы. Для этого метода используются адаптированный или специальный линейный ускоритель, циклотронная или синхротронная установка. Для ФСРТ возможно применение индивидуальной термопластичной маски. При планировании лечения следует размещать запас вокруг объема мишени, учитывая ежедневные погрешности укладки пациента [3].

У пациентов с рецидивом МБ после краниоспинального облучения (КСО) и облучения задней черепной ямки (ЗЧЯ) СРХ или ФСРТ могут быть применены в качестве «терапии спасения».

В зарубежной литературе имеются ограниченные данные о применении СРХ и ФСРТ при МБ, которые свидетельствуют об эффективности данных методов в локальном контроле опухоли, однако появление в последующем отдаленных метастазов у пациентов с рецидивом заболевания является причиной низких показателей выживаемости [3].

Исходя из сохраняющегося высокого риска метастатической диссеминации после этапа стереотакси-

ческого облучения для потенцирования достигнутого ответа и улучшения выживаемости без прогрессии (ВБП) нами был рассмотрен метромомный режим MEMMAT (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial), механизм действия которого сводится к устойчивому подавлению пролиферации эндотелиальных клеток и образования новых кровеносных сосудов [4].

Режим MEMMAT может выступать альтернативой протоколу HIT-REZ 2005 в случаях отсутствия ответа со стороны опухоли на стандартные противорецидивные блоки Carbo/VP16, предшествующие тяжелой костномозговой недостаточности и обусловленные интенсивной химиотерапией осложнений, вторых рецидивов. Многокомпонентная терапия включает пероральный прием целекоксиба, фенофибрат, вепезида, циклофосфамида и талидомида (при его доступности), а также внутривенные введения бевацизумаба с интравентрикулярными альтернирующими курсами липосомального вепезида и цитарабина. Токсичность MEMMAT в большинстве случаев является управляемой [5].

Цель исследования – описать 2 клинических случая достижения полного ответа (ПО) после комбинированного лечения, включающего стереотаксическое облучение и метромомную терапию MEMMAT у детей 11,6 и 13,7 года с олигометастатическим рецидивом МБ. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены мальчик (11,6 года) и девочка (13,7 года) с рентгенологически подтвержденным олигометастатическим рецидивом МБ. У обоих пациентов в рамках противорецидивного лечения применялись стереотаксические методы облучения и метромомная терапия MEMMAT.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной работе продемонстрирована эффективность стереотаксических методов облучения с последующим применением режима MEMMAT 2 пациентам детского возраста с бифокальным и унифокальным метастатическими рецидивами МБ, рентгенологически установленными при референсе магнитно-резонансной томографии (МРТ) нейрорадиологом НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Указанная стратегия была выбрана с учетом малого количества опухолевых диссеминатов, сроков и объема предшествующего инициального и противорецидивного лечения, отсутствия значимого ответа

со стороны рецидивной опухоли на проведенную терапию, характера осложнений в анамнезе, удовлетворительных функций костного мозга и соматического состояния детей.

В одном случае проведена СРХ (гамма-нож) в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, во втором – ФСРТ в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Тяжелой токсичности, связанной с СРХ и ФСРТ, не наблюдалось.

Одному пациенту лечение с применением режима МЕММАТ проведено в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, второму – в региональной клинике. Катамнестическое наблюдение, анализ медицинской документации и телемедицинских обращений, референсы контрольных МРТ центральной нервной системы позволили адекватно собрать необходимую информацию о составе, длительности, эффективности и переносимости терапии.

На основании данных нейровизуализации, выполненной в регламентированные протоколом МЕММАТ сроки, у обоих детей наблюдался ответ на лечение.

Проведен анализ переносимости лечения МЕММАТ. В обоих случаях отмечалась гематологическая токсичность III–IV степени, которая требовала редукции доз препаратов и перерывов в лечении от нескольких дней до 2 нед, у одного пациента – купируемые дексаметазоном клинические проявления нейротоксичности (головная боль, сонливость, усугубление атаксии и бульбарных нарушений) после курсов интравентрикулярных введений цитостатиков.

Клинический случай №1

Мальчик, 11,6 года, заболевание манифестировало общемозговой симптоматикой и атаксией в возрасте 9 лет. Проведена МРТ головного мозга, выявлена опухоль ЗЧЯ (рисунок 1). Субтотальное удаление образования с последующей верификацией классической МБ выполнено в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. По завершении послеоперационной диагностики установлена стадия R+M3, молекулярно-генетическая группа 4, а также выявлена амплификация гена *MYC*-C, являющаяся неблагоприятным прогностическим маркером.

Объем инициального лечения включал не оказавший положительного эффекта 1 курс SKK, проведенную в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева лучевую терапию в режиме гиперфракционирования (разовая очаговая доза 1 Гр × 2 раза в день, КСО до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр с бустом на метастатическое поражение спинного мозга до СОД 50 Гр и бустом на ЗЧЯ до СОД 60 Гр, а также бустом на ложе инициальной опухоли до СОД 68 Гр), 4 блока поддерживающей химиотерапии (цисплатин/ломустин/винкристин), 12 блоков монокимиотерапии темозоломидом. По завершении терапии достигнут ПО.

Через 5,5 мес от окончания инициального лечения (в возрасте 11,6 года) констатирован метастатический рецидив с появлением 2 опухолевых фокусов в переднем роге левого бокового желудочка, размерами 6,8 × 5,9 мм и в левой лобной доле, размерами 10 × 14 × 6,3 мм (рисунок 2). На фоне стабилизации болезни после 2 блоков Carbo/VP16 в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко пациенту проведена радиохирургическая процедура (гамма-нож) в СОД 20 Гр на каждый опухолевый очаг за 1 фракцию. Спустя 6 нед по результатам контрольной МРТ отмечено сокращение размеров метастатического поражения. Далее была инициирована терапия МЕММАТ (без талидомида). Через 1 год достигнут ПО, в связи с чем специфическое лечение завершено (рисунок 3).

На фоне метрорной терапии наблюдалась управляемая гематологическая токсичность III–IV степени, требующая периодических стимуляций гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемотрансфузий и редукции доз препаратов. Инфекционных осложнений не отмечалось.

Спустя 6,5 мес после отмены терапии МЕММАТ развился второй смешанный рецидив (в ложе первичной опухоли с отдаленными метастазами), который стал причиной летального исхода через 2 мес от его констатации.

Клинический случай №2

Девочка, 13,7 года, заболевание манифестировало зрительными нарушениями в возрасте 12 лет, позже присоединилась атаксия. По данным МРТ головного мозга выявлено объемное образование IV желудочка (рисунок 4). В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева выполнено тотальное удаление опухоли. Верифицирована классическая МБ. Установлена стадия R0M0, молекулярно-генетическая группа WNT. Амплификации генов семейства *MYC* обнаружено не было.

Послеоперационное лечение первичного заболевания включало проведенное в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева облучение в режиме классического фракционирования (разовая очаговая доза 1,8 Гр, КСО до СОД 23,4 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр) и 8 блоков поддерживающей химиотерапии (цисплатин/ломустин/винкристин). После завершения программной терапии констатировано отсутствие признаков заболевания.

Через 5 мес (в возрасте 13,7 года) диагностирован метастатический рецидив с появлением опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка, размерами 8,2 × 7,3 × 7,6 мм (рисунок 5), который первоначально был облучен с применением ФСРТ (3 фракции за 3 дня по 8 Гр до СОД 24 Гр). Спустя 4 нед отмечено уменьшение пато-

Рисунок 1
Кистозно-солидная опухоль IV желудочка головного мозга

Figure 1
A cystic and solid tumor in the 4th ventricle of the brain

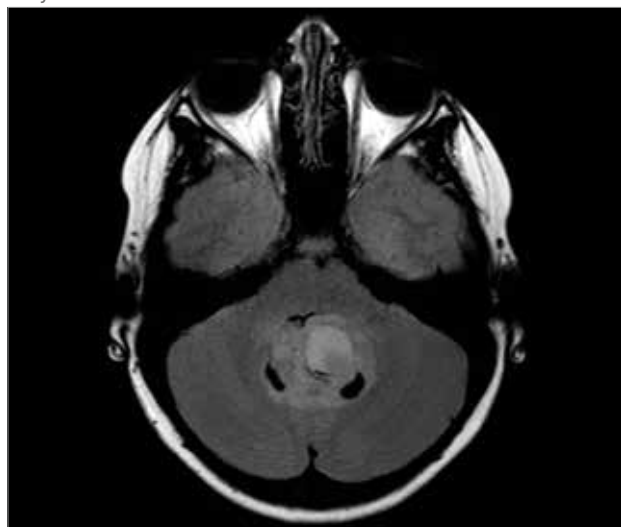


Рисунок 2
Бифокальный рецидив МБ: опухолевый фокус в переднем роге левого бокового желудочка (А) и в левой лобной доле (Б)

Figure 2
A bifocal medulloblastoma (MB) relapse: tumor foci in the anterior horn of the left lateral ventricle (A) and in the left frontal lobe (B)

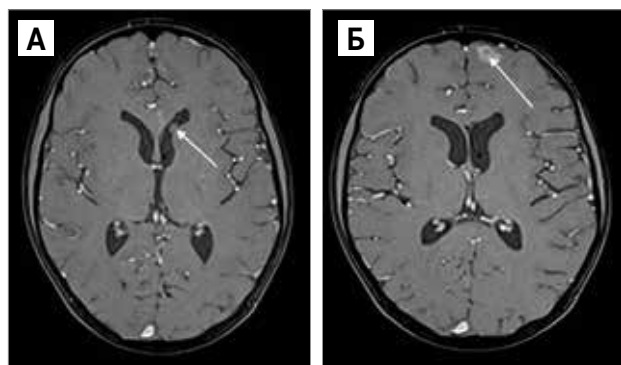
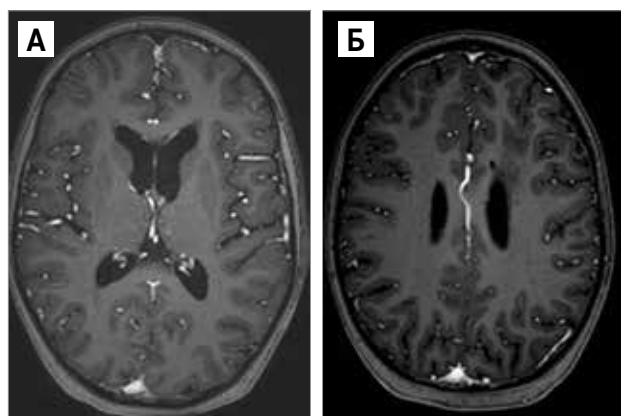


Рисунок 3
Результат лечения пациента с рецидивом МБ: нивелирование опухолевого фокуса в переднем роге левого бокового желудочка (А) и в левой лобной доле (Б)

Figure 3
Treatment results in the patient with relapsed MB: the disappearance of the tumor foci in the anterior horn of the left lateral ventricle (A) and in the left frontal lobe (B)



логического фокуса по результатам контрольной МРТ и инициирована терапия МЕММАТ (без талидомида). Лечение сопровождалось управляемой гематологической токсичностью III–IV степени, требующей периодических стимуляций гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, гемотрансфузий и редукции доз препаратов. Кроме того, после курсов интравентрикулярных введений цитостатиков наблюдались нейротоксические проявления (головная боль, сонливость, усугубление атаксии и бульбарных нарушений), которые купировались дексаметазоном. Как и в клиническом случае №1, инфекционных осложнений не отмечалось.

Через 14 мес от начала терапии МЕММАТ был достигнут ПО (рисунок 6), еще спустя 6 мес – специфическое лечение завершено. Пациентка полгода находится под динамическим наблюдением без признаков заболевания по результатам контрольных МРТ.

Рисунок 4
Объемное образование IV желудочка головного мозга

Figure 4
A space-occupying lesion in the 4th ventricle of the brain

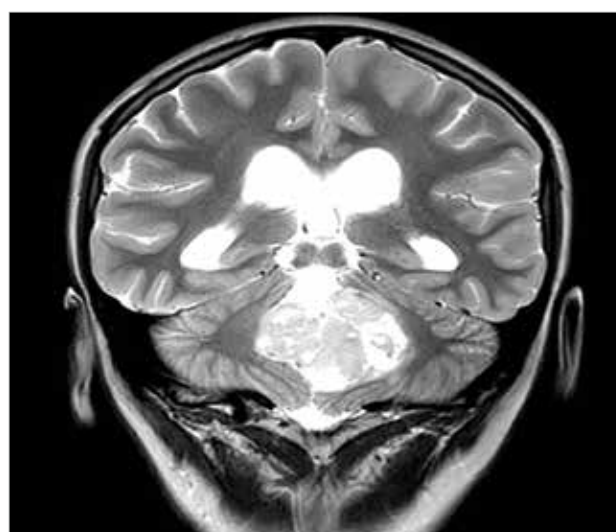


Рисунок 5
Унифокальный рецидив с появлением опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка: А – аксиальное изображение; Б – сагиттальное изображение

Figure 5
A unifocal relapse with a tumor focus in the area of the anterior horn of the left lateral ventricle: A – axial image; B – sagittal image

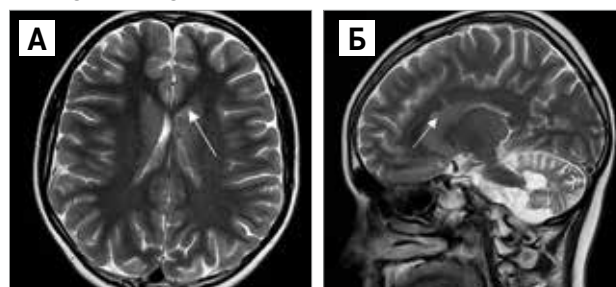
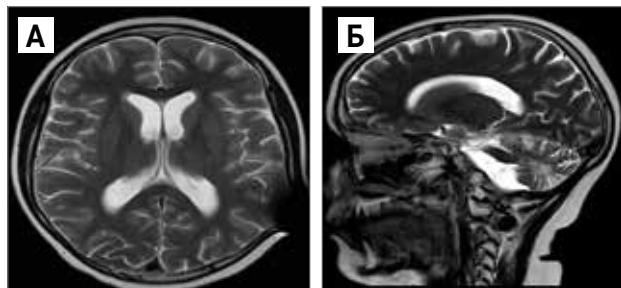


Рисунок 6

Результат лечения – нивелирование опухолевого очага в области переднего рога левого бокового желудочка: А – аксиальное изображение; Б – сагиттальное изображение

Figure 6

Treatment results: the disappearance of the tumor focus in the area of the anterior horn of the left lateral ventricle: А – axial image; Б – sagittal image



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В описанных нами клинических случаях отражена эффективность последовательного применения стереотаксического облучения и метрономного режима МЕММАТ в лечении пациентов детского возраста с олигометастатическим рецидивом МБ.

Благоприятные в отношении нормальной паренхимы головного мозга дозиметрические характеристики СРХ и ФСРТ позволяют использовать данные методы в педиатрической практике, где облучение сопряжено с серьезными опасениями развития поздних неврологических, нейроэндокринных и нейрокогнитивных нарушений [3].

Поскольку после СРХ или ФСРТ сохраняется риск продолженного роста опухоли и метастазирования, тесно связанных с образованием новых кровеносных сосудов, в целях индукции стабилизации болезни и как следствие пролонгации ВБП может быть рассмотрена метрономная и молекулярно-направленная антиангиогенная терапия МЕММАТ, механизм действия которой сводится к подавлению пролиферации эндотелия. Роль мультиагентности данной лечебной опции заключается в попытке предотвратить развитие опухолевой резистентности.

Одним из примеров эффективности режима МЕММАТ являются опубликованные в 2012 г. A. Peurl и соавт. [6] результаты исследования влияния данного метрономного лечения у детей с рецидивными эмбриональными опухолями головного мозга. В исследуемую группу из 16 пациентов вошли 7 детей с рецидивом МБ, среди которых 2 скончались. У одного ребенка прогрессия болезни была констатирована после 6 мес терапии МЕММАТ, а летальный исход – через 10 мес от начала наблюдения. Второй пациент погиб от несчастного случая без признаков прогрессии болезни спустя 23 мес метрономного лечения. Остальные 5 пациентов с МБ оставались

живы 12, 33, 33, 37 и 58 мес от начала наблюдения. Для 7 детей ОВ и бессобытийная выживаемость через 6 мес от инициации терапии МЕММАТ составили 100%, через 12 мес – $85,7 \pm 13\%$ и через 24 мес – $68,6 \pm 19\%$.

Другим примером увеличения показателей ОВ и ВБП выступают опубликованные в октябре 2022 г. I. Slavs и соавт. [7] результаты ретроспективного исследования эффективности применения стратегии МЕММАТ в период с ноября 2006 г. по июнь 2016 г. у 29 пациентов с первыми ($n = 19$) или множественными ($n = 10$) рецидивами МБ из 4 европейских центров (Вена, Стокгольм, Копенгаген и Лилль). Средний возраст на момент начала метрономного лечения составил 10 лет (диапазон 1 год – 27 лет). Генетическая группа МБ была известна в 18 случаях (WNT – 1, SHN – 1, non-WNT/non-SHN – 16). Медиана ОВ после констатации рецидива для всей группы составила 29,5 мес. ОВ через 3 года составила $48,3 \pm 9,3\%$, а через 5 лет – $34,5 \pm 8,8\%$, БПВ – $42,0 \pm 9,5\%$ и $29,4 \pm 9\%$ соответственно. К июлю 2022 г. 9 из 29 пациентов живы от 86 до 164 мес после установления рецидива, по поводу которого и была назначена терапия МЕММАТ. Лечение главным образом проводилось амбулаторно и хорошо переносилось. Среди летальных случаев 5 пациентов скончались не от основного заболевания (несчастные случаи, лейкоemia, септицемия).

В настоящее время продолжается II фаза официального исследования (МЕММАТ; ClinicalTrials.gov, идентификатор: NCT 01356290).

Токсичность стереотаксического облучения и режима МЕММАТ является управляемой, что делает их применение в лечении олигометастатических рецидивов МБ оправданным, особенно у пациентов с костномозговой гипofункцией, обусловленной интенсивной предшествующей химиолучевой терапией.

Случай второго рецидива у мальчика с ранее достигнутым ПО оставляет вопрос о критериях и сроках отмены терапии МЕММАТ открытым.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комбинация стереотаксического облучения и метрономного режима МЕММАТ может оказаться эффективной в лечении пациентов детского возраста с олигометастатическим рецидивом МБ, когда малое количество опухолевых диссеминатов делает возможным их локальный лучевой контроль. Токсичность данных опций является управляемой. Вопрос о критериях и сроках отмены терапии МЕММАТ остается открытым. Для большей достоверности полученных нами данных требуются дальнейший набор пациентов и более длительный период наблюдения.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Sysoev A.E. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-1920-9343>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Salnikova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

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

Vilesova I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

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

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

Литература

1. Sabel M., Fleischhack G., Tippet S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., et al.; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol* 2016; 129 (3): 515–24.
2. Gaab C., Adolph J.E., Tippet S., Mikasch R., Obrecht D., Mynarek M., et al. Local and Systemic Therapy of Recurrent Medulloblastomas in Children and Adolescents: Results of the P-HIT-REZ 2005 Study. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (3): 471. DOI: 10.3390/cancers14030471
3. Lo S.S., Fakiris A.J., Abdulrahman R., Henderson M.A., Chang E.L., Suh J.H., Timmerman R.D. Role of stereotactic radiosurgery and fractionated stereotactic radiotherapy in pediatric brain tumors, Expert Review of Neurotherapeutics 2008; 8 (1): 121–32. DOI: 10.1586/14737175.8.1.121
4. Robison N.J., Campigotto F., Chi S.N., Manley P.E., Turner C.D., Zimmerman M.A., et al. A phase II trial of a multi-agent oral antiangiogenic (metronomic) regimen in children with recurrent or progressive cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (4): 636–42.
5. Peyrl A., Chocholous M., Slavic I., André N., Kieran M.W., Azizi A.A. A Phase II study of metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy for children with recurrent/progressive medulloblastoma MEMMAT (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01356290*.
6. Peyrl A., Chocholous M., Kieran M.W., Azizi A.A., Prucker C., Czech T., et al. Antiangiogenic metronomic therapy for children with recurrent embryonal brain tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (3): 511–7.
7. Slavic I., Mayr L., Stepien N., Gojo J., Aliotti Lippolis M., Azizi A.A., et al. Improved Long-Term Survival of Patients with Recurrent Medulloblastoma Treated with a “MEMMAT-like” Metronomic Antiangiogenic Approach. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (20): 5128. DOI: 10.3390/cancers14205128

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 25.04.2023
Принята к печати 30.05.2023

Контактная информация:

Гасиева Алика Зауровна,
врач-анестезиолог-реаниматолог
отделения анестезиологии и реанимации
с операционным блоком ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dr.algaza@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-114-120

Клинический случай рабдомиосаркомы сердца с его тампонадой

В.А. Денисов, А.З. Гасиева, О.С. Зацаринная, Д.Ю. Качанов, И.Г. Хамин

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

Одним из наиболее опасных осложнений, связанных с агрессивным ростом внутригрудных злокачественных образований, в том числе опухолей сердца, является развитие его тампонады, характеризующейся медленно или быстроразвивающимся сдавлением (жидкостью, кровью, гноем или газом), препятствующим наполнению камер сердца кровью. Клиническими проявлениями развития данного осложнения могут являться тахикардия, прогрессирующая гипотензия, повышение давления в яремных венах, развитие парадоксального пульса (симптом, характеризующийся снижением систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. во время вдоха каждого дыхательного цикла). В данной статье представлен клинический случай пациента с рабдомиосаркомой сердца, осложнившейся развитием его тампонады. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: рабдомиосаркома, опухоль сердца, тампонада сердца, сдавление сердца, обструктивный шок, дренирование перикардимальной полости, перикардиоцентез

Денисов В.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 114–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-114-120

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.04.2023
Accepted 30.05.2023

Rhabdomyosarcoma of the heart presenting with cardiac tamponade: a case report

V.A. Denisov, A.Z. Gasieva, O.S. Zatsarinnaya, D.Yu. Kachanov, I.G. Khamin

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

Cardiac tamponade, characterized by slowly or rapidly developing compression (by fluid, blood, pus or gas) that prevents the heart chambers from filling with blood is one of the most dangerous complications associated with the aggressive growth of intrathoracic malignant tumors, including cardiac tumors. Clinical manifestations of this complication may include tachycardia, progressive hypotension, elevated jugular venous pressure and pulsus paradoxus (a symptom characterized by a decrease in systolic blood pressure by more than 10 mmHg during inspiration). In the present article, we report a clinical case of a patient with rhabdomyosarcoma of the heart complicated by cardiac tamponade. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: rhabdomyosarcoma, cardiac tumor, cardiac tamponade, compression of the heart, obstructive shock, drainage of the pericardial cavity, pericardiocentesis

Denisov V.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 114–20.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-114-120

Correspondence:
Alikha Z. Gasieva,
an anesthesiologist-intensivist
at the Department of Anesthesiology
and Critical Care with a Surgical Unit
of 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: dr.algaza@gmail.com

Тампонада сердца (ТС) представляет собой опасное для жизни сдавление сердца из-за скопления в перикарде жидкости, гноя, крови, сгустков или газа в объеме и с давлением, достаточными для ухудшения сердечного наполнения. Это нарушает нормальную гемодинамику, вызывает гипотензию и может привести к остановке сердца [1–4]. Данное состояние является одной из этиологических причин обструктивного шока, представляющего собой состояние гипоперфузии органов, обусловленное механическими факторами, мешающими наполнению или опорожнению сердца и/или магистральных сосудов [1, 5].

Этиология

ТС может быть осложнением широкого спектра состояний (таблица). Причем, по мнению K. Nitish и

соавт. [3], в 90% случаев причина остается неустановленной.

Классификация

В зависимости от времени возникновения и объема жидкости выделяют острую и подострую ТС (рисунки 1).

Острая ТС возникает в течение нескольких минут при травме, разрыве сердца или аорты или как осложнение инвазивных диагностических или терапевтических процедур. Для развития клиники острой ТС достаточно около 100–250 мл жидкости [6].

Подострая ТС развивается в течение нескольких дней или недель и может быть связана с неопластическим, уремическим или идиопатическим перикардитом. Медленное накопление перикардимального выпота позволяет постепенно увеличивать подат-

ливость перикарда. В результате внутриперикардальное давление увеличивается медленнее, пока не будет достигнута критическая точка. В этих условиях ТС может не возникнуть, пока не накопится 1 л или более, даже у детей [1–3].

Клиническая картина

Классические признаки ТС включают парадоксальный пульс, тахикардию, гипотензию, повышенное давление в яремных венах, приглушение тонов сердца, снижение электрокардиографического напряжения с электрическими альтернациями и увеличенный силуэт сердца на рентгенограмме грудной клетки [1–3].

Таблица

Этиология ТС (на основании рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) [1])

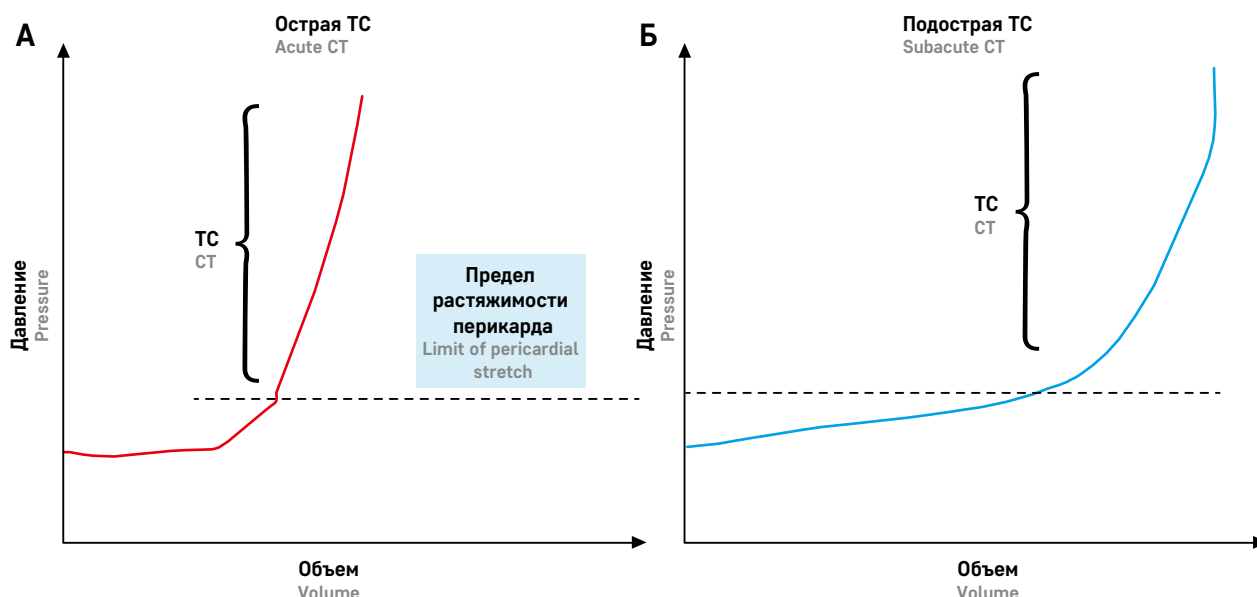
Table

The etiology of cardiac tamponade (CT) (based on the European Society of Cardiology (ESC) guidelines [1])

Частые причины Common causes	Нечастые причины Uncommon causes
Перикардит Pericarditis Туберкулез Tuberculosis Ятрогенные причины (инвазивные процедуры, операции на сердце) Iatrogenic causes (invasive procedures, cardiac surgery) Травма Injury Новообразования Neoplasms	Коллагеновые сосудистые заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, склеродермия) Collagen vascular diseases (systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, scleroderma) Радиационно-индуцированные заболевания Radiation-induced diseases Постинфарктный период Postinfarction period Уремия Uremia Расслоение аорты Aortic dissection Бактериальная инфекция Bacterial infection Пневмоперикард Pneumopericardium

Рисунок 1
Острая (А) и подострая (Б) ТС [7]

Figure 1
Acute (A) and subacute (B) CT [7]



ESC рекомендует ключевым диагностическим признаком считать парадоксальный пульс [1, 2].

При подостром течении ТС могут предшествовать признаки, связанные с перикардальным выпотом. Они включают в себя кашель, слабость, утомляемость, анорексию, сердцебиение, одышку при физической нагрузке, переходящую в ортопноэ, боль в груди и/или чувство переполнения [3, 5]. Дополнительные случайные симптомы (из-за местного сдавливания той или иной анатомической структуры) могут включать тошноту (диафрагма), дисфагию (пищевод), хрипоту (возвратный гортанный нерв) и икоту (диафрагмальный нерв) [1].

Стоит отметить, что физикальное обследование может быть абсолютно нормальным у пациентов без нарушений гемодинамики [1, 5].

Диагностика

Диагноз ТС подтверждается проведением электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии грудной клетки и эхокардиографии (Эхо-КГ) [2, 4]. При нестабильном клиническом статусе проведение Эхо-КГ показано в срочном порядке.

Эхокардиографические симптомы ТС включают большой перикардальный выпот (> 20 мм в диастолу), часто с «раскачивающимся» сердцем, заметно расширенную ($> 2,5$ см) нижнюю полую вену без респираторно-фазовых изменений, поздний диастолический/ранний систолический коллапс свободной стенки правого предсердия, ранний диастолический коллапс правого желудочка и преувеличенные дыхательные вариации ($> 25\%$) скорости митрального притока (рисунк 2). При наличии этих

признаков даже при отсутствии выраженного гемодинамического коллапса необходимо срочное инвазивное вмешательство [7].

Компьютерная и магнитно-резонансная томографии не являются методом выбора за исключением случаев, когда проведение доплеровской Эхо-КГ невозможно [1, 2].

Тактика ведения

Лечение ТС включает дренирование перикардиальной полости. Срочность вмешательства определяется клинической картиной, тяжестью состояния, изменением гемодинамического статуса с течением времени, соотношением риска и пользы процедуры, а также данными Эхо-КГ.

Рабочая группа ESC [1] предложила алгоритм для выбора тактики терапии ТС. Схема представлена на рисунке 3.

Показаниями к неотложному хирургическому лечению ТС являются гемоперикард из-за расслоения аорты типа А, разрыв свободной стенки желудочка при остром инфаркте миокарда, травма или гнойный выпот у нестабильных пациентов с сепсисом, а также осумкованные выпоты, которые недоступны для пункционного дренирования [4, 5].

Рисунок 2

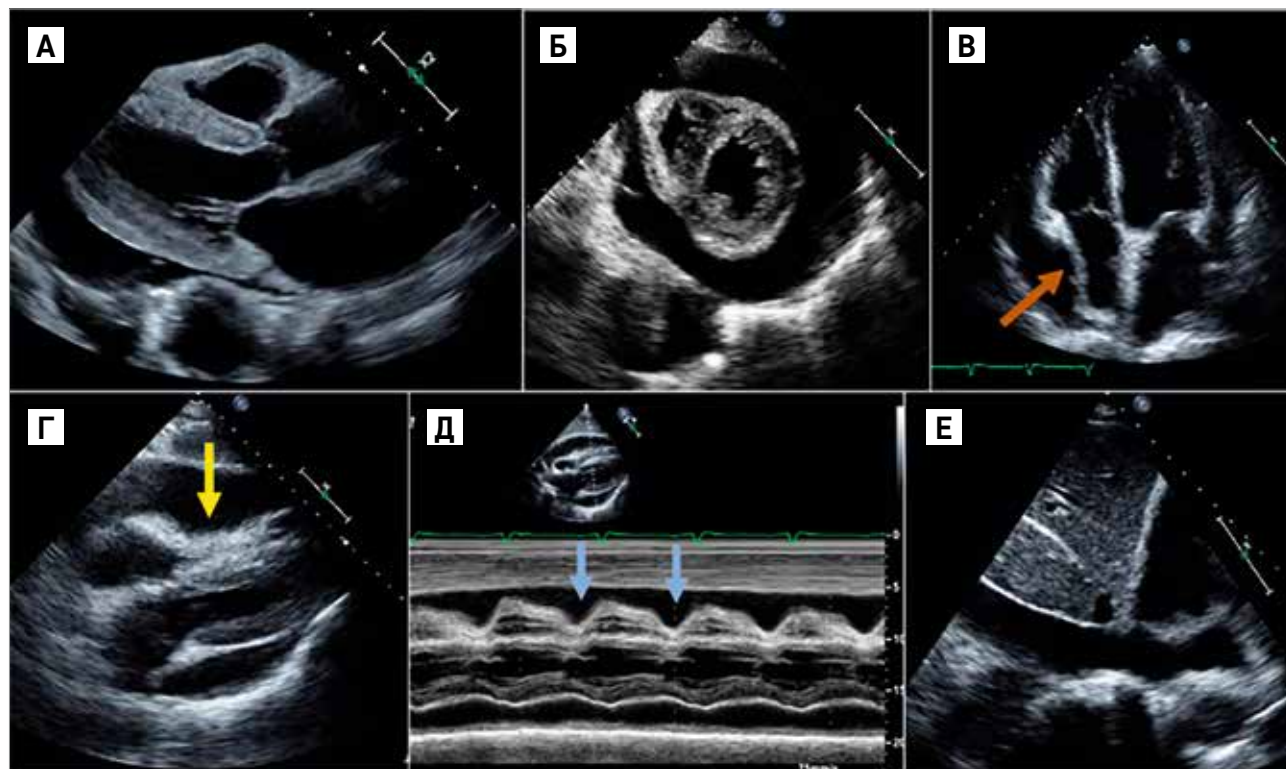
Эхокардиографические признаки ТС [7]

А, Б – перикардиальный выпот; В – систолический коллапс правого предсердия (оранжевая стрелка); Г, Д – визуализация диастолического коллапса свободной стенки правого желудочка в двухмерном режиме (желтая стрелка) и одномерном режиме (синие стрелки); Е – расширенная полость нижней полой вены

Figure 2

Echocardiographic signs of pericardial tamponade [7]

А, Б – pericardial effusion; В – right atrial systolic collapse (orange arrow); Г, Д – two-dimensional (yellow arrow) and one-dimensional (blue arrows) view of the diastolic collapse of the right ventricular free wall; Е – dilated inferior vena cava



В качестве хирургических методов могут быть предложены следующие варианты:

- стернотомия;
- переднебоковая торакотомия слева;
- торакоскопия с выполнением техники перикардимального окна [4].

Нестабильным пациентам, реагирующим на инфузионную и кардиотоническую поддержку, показано срочное дренирование в течение нескольких часов [4].

Пациентам с гемодинамической нестабильностью, рефрактерной к кардиотонической терапии, развитием обструктивного шока, угрозой развития остановки сердца процедура проводится экстренно, непосредственно у постели больного без промедления [4, 5].

Одновременно с дренированием перикарда могут быть выполнены коррекция анемии (гемотрансфузия) и нарушений гемостаза (протамин, свежезамороженная плазма) [5].

Рекомендации по выполнению перикардиоцентеза

Для эффективного и безопасного выполнения манипуляции перикардиоцентеза рекомендуется положение пациента на спине, как можно ближе к краю кровати, с приподнятой головой под углом 0–45°, в зависимости от респираторного статуса пациента [4, 7].

Процедуру следует выполнять под контролем Эхо-КГ, за исключением необходимости проведения в экстренном порядке [4, 5]. Рекомендовано получить данные об уровне тромбоцитов и показателях коагулограммы [7].

По мнению авторов руководств, наиболее предпочтителен субкисфоидаальный доступ [4, 7]. N. Flint и R.J. Siegel не рекомендуют подреберный доступ, если печень или другие внутренние органы находятся на пути иглы [7].

Угол вкола иглы составляет приблизительно 45°. Как только кончик иглы пройдет за задний край костей грудной клетки (при прохождении приблизительно 2,5 см), угол контакта между иглой и кожей уменьшают до 15°.

Предпочтительно использование местных анестетиков. Внутривенная седация не является выбором в связи с риском вазовагусной реакции и выраженной гипотензии. При возникновении вазовагусной реакции рекомендовано введение атропина.

При проведении процедуры необходим мониторинг ЭКГ, сатурации, а также измерение артериального давления каждые 1–2 мин. При выполнении процедуры рекомендуется установка электрода ЭКГ на иглу. Появление комплексов ЭКГ с элевацией сегмента ST свидетельствует о контакте иглы с миокардом [4, 7].

Длительное дренирование

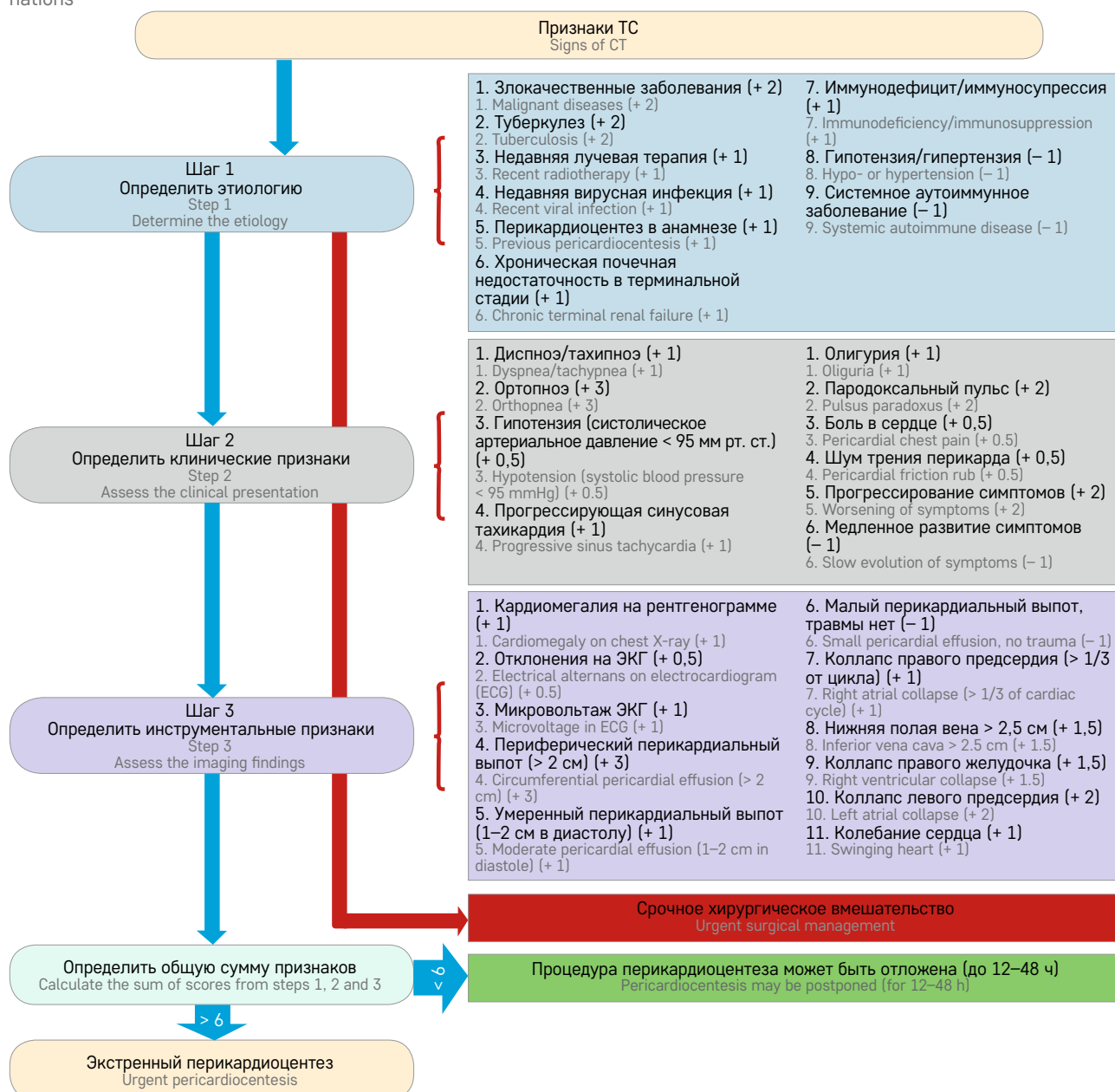
Ряд авторов [4, 5, 7] предпочитают использовать длительное дренирование для лечения неопластиче-

Рисунок 3

Выбор тактики терапии ТС в зависимости от этиологии и данных проведенного обследования

Figure 3

The choice of treatment strategy according to the etiology of cardiac tamponade CT and the results of the performed examinations



ских, идиопатических выпотов, а также выпотов большого объема (> 1 л).

Пролонгированное дренирование перикардиальной полости проводится до тех пор, пока объем выпота, получаемого при прерывистой аспирации перикарда (каждые 4–6 ч), не уменьшится до < 25 – 30 мл/сут. Р. Ирвин и соавт. [4] рекомендуют использовать методу установки дренажа по Сельдингеру – в полость перикарда устанавливается проводник. По проводнику выполняются бужирование и постановка дренажного катетера. Катетер подшивается к коже и соединяется с дренажным резервуаром через трехходовой «кран-переходник». Резервуар фиксируется ниже уровня сердца на 30–35 см.

Осложнения

Несмотря на относительно хорошую переносимость процедуры, манипуляция может сопровождаться рядом осложнений, такими как разрыв или перфорация миокарда, крупных кровеносных сосудов; пневмоторакс; аритмии, инфекционные осложнения; свищи внутренней грудной артерии; отек легких; циркуляторный коллапс и острая дисфункция правого и левого желудочков; вагусные реакции; транзиторная тяжелая острая систолическая недостаточность левого желудочка [5, 7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Б., 4 года, поступил в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в сопровождении реанимационной бригады с направляющим диагнозом: множественные образования перикарда, гидроперикард.

Из анамнеза: ребенок от 3-й беременности, 3-х родов, со слов матери во время беременности у плода отмечалась тахикардия и аритмия. На 2-м скрининге заподозрен врожденный порок сердца. Роды на 39-й неделе гестации путем экстренного кесарева сечения.

Вес при рождении 3300 г, рост 51 см. Из родильного зала переведен в отделение реанимации новорожденных. С 4-х суток жизни у пациента отмечены нарушения сердечного ритма (эктопическая предсердная тахикардия). Также подтвержден диагноз: открытое овальное окно. Сердечная недостаточность IIA степени. В течение первого месяца жизни лечился в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой г. Москвы. По данным холтеровского мониторирования отмечались частые эпизоды многоочаговой суправентрикулярной тахикардии ($> 11\,000$), явления атриовентрикулярной блокады (2:1), паузы в виде расширения интервала RR (до 1250 мс). На Эхо-КГ описывались незначительные участки фиброза в толще миокарда правого желудочка. На фоне терапии амиодароном (15 мг/кг/сут)

была достигнута положительная динамика, однако нарушения ритма сохранялись.

Антиаритмическая терапия проводилась в течение 2 мес и была самостоятельно прекращена родителями. В дальнейшем за медицинской помощью не обращались.

В июне 2022 г. ребенок перенес острый тонзиллит с фебрильной лихорадкой, явлениями гастроэнтерита, в динамике появились одышка, бледность кожи, тахикардия. Был экстренно госпитализирован в кардиологическое отделение по месту жительства с диагнозом: кардиомиопатия. Врожденный порок сердца? 18.07.2022 переведен в отделение реанимации.

По данным проведенного обследования были выявлены ультразвуковые признаки массивного гидроперикарда, а также 2 новообразования с четкими контурами повышенной эхогенности: 70×30 мм и 68×50 мм. Фракция выброса 62%. По данным мультиспиральной компьютерной томографии: картина объемного образования перикарда с инвазией стенки левого предсердия.

При поступлении в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (26.07.2022) состояние пациента расценено как тяжелое за счет наличия новообразований в полости перикарда, массивного гидроперикарда, угрозы ТС. Ребенок предъявлял жалобы на утомляемость, слабость, снижение аппетита, одышку при нагрузке.

При объективном осмотре отмечен сформированный «сердечный горб». Тоны сердца отчетливые, аритмичные.

При рентгенографии органов грудной клетки (рисунки 4) отмечено увеличение тени средостения (кардиоторакальный индекс – 61%).

На ЭКГ (рисунки 5): частые единичные наджелудочковые экстрасистолы. На длинной ленте ЭКГ частая предсердная экстрасистолия (как единичная, так и парная), зарегистрировано несколько неустойчивых пробежек суправентрикулярной тахикардии. Суммарный вольтаж комплекса QRS тяготеет к нижней границе нормы (18 мм при норме > 15 мм). Преобладание потенциалов миокарда правого желудочка. Пограничное увеличение продолжительности интервала QTc до 0,45 с.

По данным проведенной магнитно-резонансной томографии описана картина опухолевого солидного образования в полости перикарда, исходящего из основания сердца, с инфильтрацией миокарда межпредсердной и межжелудочковой перегородок, с циркулярным охватом восходящей аорты и легочного ствола, с вовлечением висцерального перикарда и проращением к париетальному перикарду.

По данным Эхо-КГ: в полости перикарда не менее 500 мл жидкости с угрозой развития ТС (рисунки 6).

В первые часы от момента поступления ребенку произведены экстренная пункция и дренирование

перикарда, одномоментно аспирировано 163 мл жидкости. В последующие дни дробно получено 890 мл гемолизированного выпота.

02.08.2022 выполнена операция в объеме: тора-
коскопия. Биопсия новообразования сердца. Дрени-
рование перикарда. Дренажирование левой плевральной
полости. Ранний послеоперационный период протекал
без особенностей. Искусственная вентиляция легких
не проводилась. Перикардиальный дренаж удален
03.08.2022 (на 9-е сутки) после контрольной Эхо-КГ.

С 04.08.2022 в состоянии ребенка отмечено ухуд-
шение за счет появления дыхательной недостаточности,
нарастания астенического, абдоминального болевого
синдромов (вероятно, за счет внутрипеченочного веноз-
ного застоя, конгестивной гепатопатии).

При проведении контрольной мультиспиральной
компьютерной томографии грудной клетки, брюшной
полости, малого таза с контрастом (05.08.2022)
сохраняется массивное опухолевое образование
сердца, преимущественно перикарда, распростра-
няющееся от основания сердца с вовлечением легоч-
ного ствола и восходящего отдела аорты вдоль левых
отделов сердца к верхушке. Отмечено увеличение
размеров опухолевого образования сердца более чем
в 3 раза за 3 нед – $11 \times 10,4 \times 11,5$ см, 684 см^3 (ранее
 $8,1 \times 8,4 \times 5,7$ см, $201,6 \text{ см}^3$). Образование негомо-
генно накапливает контрастный препарат, умеренно
гиповаскулярной структуры. В полости перикарда –
выпот, толщиной до 1,9 см. Перикард утолщен. Отмеча-
ется консолидация S2, 6–10 левого легкого с положи-
тельной бронхограммой, с уменьшением в объеме (ранее
не отмечалось). Небольшой участок консолидации в S6,
9 правого легкого. Легочный интерстиций не изменен.
Печень значительно увеличена (вертикальный размер –
145 мм). Контрастирование паренхимы негомо-
генное, отмечается перфузия по типу «мускат-
ного ореха». Определяется расширение печеночных
вен.

По данным биопсии в доставленном мате-
риале определяются фрагменты солидной опухоли
с некрозами (рисунки 7). Неопластическая ткань
представлена полями и разнонаправленными
пучками из веретеновидных и овоидных клеток со
средним ядерно-цитоплазматическим соотноше-
нием. Ядра овальной формы, содержат глыбчатый
или гиперхромный хроматин. Цитоплазма экс-
центричная, слабоэозинофильная. Просматриваются
фигуры митозов. Иммуногистохимическое исследо-
вание: клетки опухоли позитивны к антителам Desmin,
Myf4, MyoD, отрицательные реакции с антителами
Calponin, SMA. Пролиферативная активность по
уровню экспрессии Ki-67 составляет 20%. Выставлен
диагноз: рабдомиосаркома сердца.

Проведен консилиум специалистов: в связи с
диагностированным бурным ростом опухоли, ухуд-

Рисунок 4

Рентгенограмма органов грудной клетки пациента Б.
в прямой проекции

Figure 4

Chest X-ray of the patient B. in the frontal view



Рисунок 5

ЭКГ пациента Б., синими стрелками отмечены эктра-
систолии

Figure 5

ECG of the patient B.; the blue arrows indicate extrasystoles

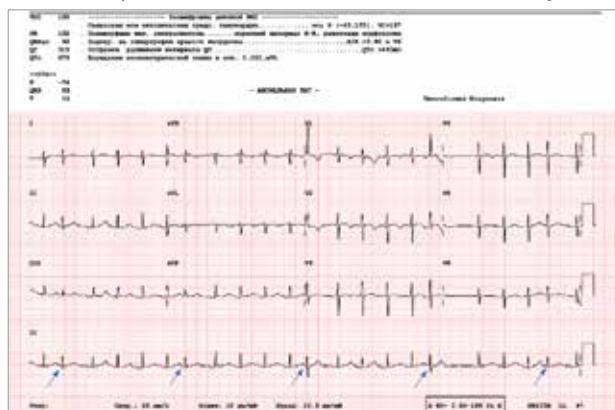


Рисунок 6

Эхо-КГ пациента Б., оранжевыми стрелками указаны
узлы новообразования, красная стрелка – свободная
жидкость внутри сердечной сумки

Figure 6

Echocardiogram of the patient B., the orange arrows indi-
cate the tumor masses, the red arrow indicates free fluid
inside the heart sac

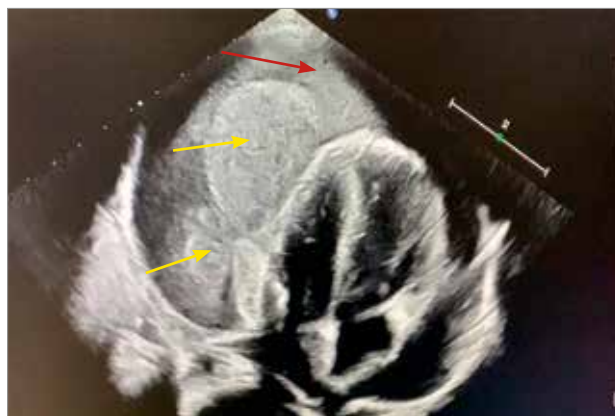
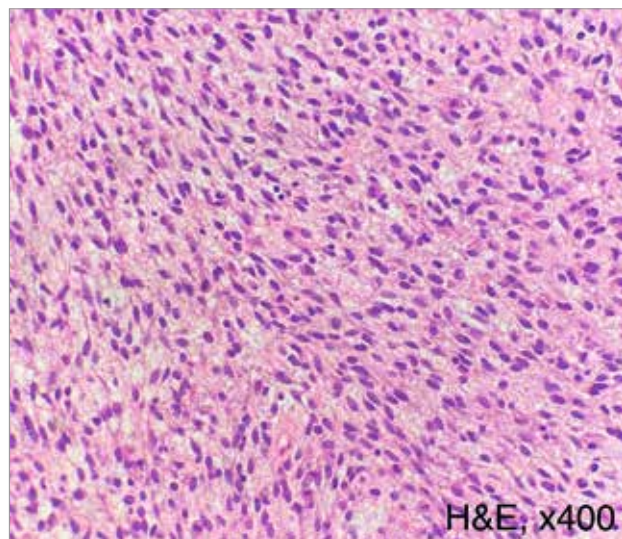


Рисунок 7

Биопсия пациента Б. Окраска гематоксилином и эозином, × 400

Figure 7

Biopsy of the patient B. Hematoxylin and eosin staining, × 400



шением на этом фоне состояния пациента, предварительным гистологическим заключением о наличии у пациента рабдомиосаркомы принято решение о начале специфической терапии.

На фоне стандартной сопроводительной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии начат курс полихимиотерапии по схеме I²VA (протокол CWS-2009):

- винкристин 1,5 мг/м²/сут внутривенно струйно, Д1 (разовая доза = суммарная доза = 1,1 мг);
- актиномицин 1,5 мг/м²/сут внутривенно струйно, Д1 (разовая доза = суммарная доза = 1,1 мг);
- ифосфамид 300 мг/м²/сут внутривенно за 3 ч (разовая доза = 2130 мг, суммарная доза = 4260 мг)

Блок полихимиотерапии пациент перенес удовлетворительно.

На 2-е сутки проведения полихимиотерапии отмечена отрицательная динамика за счет прогрессии сердечной недостаточности в виде учащения транзиторных нарушений ритма (пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия до 200/мин, желудочковый ритм). Начата терапия амиодароном (10–15 мг/кг/сут). Также к терапии добавлен гепарин

в дозе 25 Ед/кг/ч после выполнения контрольной Эхо-КГ. На фоне проводимой терапии гемодинамика стабилизировалась.

В ходе последующего лечения пациенту проведено 9 блоков полихимиотерапии по протоколу CWS-2009. Лечение осложнялось развитием ряда инфекционных осложнений, включая COVID-19.

На фоне антиаритмической терапии (амиодарон внутривенно 15–10 мг/кг/сут) достигнута положительная динамика в виде отсутствия длительных приступов пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии, уменьшения представленности суправентрикулярной экстрасистолии. Дозировка снижена до 5 мг/кг/сут.

09.12.2022 на контрольной компьютерной томографии отмечено уменьшение опухоли на 70% в сравнении с результатами от 05.08.2022.

По результатам проведенной телемедицинской консультации с ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (30.12.2022), учитывая локализацию, распространенность и злокачественный характер опухоли, – оперативное лечение пациента невозможно.

В настоящее время пациент проходит курс протонной терапии в условиях МИБС г. Санкт-Петербурга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай демонстрирует редкую форму онкологической патологии у педиатрического пациента с наличием жизнеугрожающего состояния, обусловленного высоким риском развития ТС.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Zatsarinna O.S. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2670-547X>

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

Khamin I.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8264-2258>

Литература

- Adler Y., Charron P., Imazio M., Badano L., Barón-Esquivias G., Bogaert J., et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2015; 36 (42): 2921–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv318
- Hoit B.D. Cardiac tamponade. Uptodate 2022.
- Sharma N.K., Waymack J.R. Acute Cardiac Tamponade. StatPearls Publishing; 2022.
- Ирвин Р., Керли Ф., Риппе Дж. Процедуры и техники в неотложной медицине. Просвещение–Бином; 2014.
- Ristić A.D., Imazio M., Adler Y., Anastasakis A., Badano L.P., Brucato A., et al. Triage strategy for urgent management of cardiac tamponade: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J 2014; 35 (34): 2279–84. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu217
- Barry P., Morris K., Ali T. Paediatric Intensive Care. Oxford University Press; 2010.
- Flint N., Siegel R.J. Echo-Guided Pericardiocentesis: When and How Should It Be Performed? Curr Cardiol Rep 2020; 22 (8): 71. DOI: 10.1007/s11886-020-01320-2

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-121-126

Опыт протезирования нижней полой и подвздошных вен при местно-распространенной нефробластоме, осложненной опухолевым тромбозом

Д.Г. Ахаладзе¹, П.М. Павлушин^{2, 3}, А.В. Грамзин^{2, 3}, В.Н. Цыганок², Д.Ю. Качанов¹, К.В. Гостева², В.А. Татаринцев², И.А. Греков²

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

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

Опухолевый тромбоз нижней полой вены при нефробластоме в детском возрасте – относительно редкое осложнение основного заболевания, которое требует мультидисциплинарного подхода в лечении с привлечением множества специалистов. Данное состояние встречается у 10% детей с опухолью Вильмса, однако случаи распространения опухолевого тромба до устья печеночных вен и краниальнее встречаются существенно реже. Неоадъювантная химиотерапия в большинстве случаев позволяет значительно сократить размер опухолевого тромба, что может исключить необходимость ревизии нижней полой вены. Учитывая редкость данного клинического состояния, не до конца определена хирургическая тактика при опухолевом тромбозе нижней полой вены у детей. В статье представлено клиническое наблюдение комплексного лечения ребенка с местно-распространенной нефробластомой правой почки IV стадии, опухолевым тромбозом нижней полой вены, который распространялся в большей степени каудально к месту слияния подвздошных вен. В неоадъювантной терапии применяли 6-недельный блок AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубин), локальный контроль в объеме нефрэктомии с протезированием терминальных отделов общих подвздошных вен, нижней полой вены до подпеченочного отдела и имплантацией левой почечной вены с последующим тромбозом протеза в раннем послеоперационном периоде без гемодинамически значимых нарушений. На момент написания статьи период наблюдения за пациентом составил 12 мес, констатирована ремиссия болезни. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нефробластома, опухоль Вильмса, опухолевый тромбоз, нижняя полая вена, протезирование, дети

Ахаладзе Д.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 121–6. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-121-126

Prosthetic replacement of the inferior vena cava and common iliac veins in a child with locally advanced Wilms tumor complicated by tumor thrombosis

D.G. Akhaladze¹, P.M. Pavlushin^{2, 3}, A.V. Gramzin^{2, 3}, V.N. Tsyganok², D.Yu. Kachanov¹, K.V. Gosteva², V.A. Tatarintsev², I.A. Grekov²

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

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk

³Novosibirsk State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk

Tumor thrombosis of the inferior vena cava in children with nephroblastoma is a relatively rare complication that requires a multimodal approach to treatment and involves many specialists. This condition occurs in 10% of children with Wilms tumor but cases when a tumor thrombus extends to the orifices of the hepatic veins and more cranially, are much less common. In most patients, neoadjuvant chemotherapy can significantly reduce the size of a tumor thrombus, which may eliminate the need for revision surgery of the inferior vena cava. Due to the rarity of this clinical condition, the optimal surgical strategy for tumor thrombosis of the inferior vena cava in children has not been fully defined yet. Here, we present a clinical case of a child with locally advanced stage 4 Wilms tumor of the right kidney and tumor thrombosis of the inferior vena cava that extended mostly in the caudal direction, to the confluence of the iliac veins. The patient received 6 weeks of neoadjuvant therapy with AVD (actinomycin D, vincristine, doxorubicin) and underwent nephrectomy for local control, with prosthetic replacement of the terminal sections of the common iliac veins as well as of the inferior vena cava up to its subhepatic segment, and implantation of the left renal vein. In the early postoperative period, the child developed thrombosis of the prosthesis, without hemodynamically significant abnormalities. At the time of writing, the patient had been followed up for 12 months and was considered to be in remission. 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: nephroblastoma, Wilms tumor, tumor thrombosis, inferior vena cava, prosthetic replacement, children

Akhaladze D.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 121–6. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-121-126

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 28.08.2023

Принята к печати 25.09.2023

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

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 28.08.2023

Accepted 25.09.2023

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

Нефробластома в детском возрасте – одна из наиболее часто встречающихся солидных опухолей. Агрессивный, достаточно быстрый рост и высокий метастатический потенциал данного новообразования обуславливают частую встречаемость распространенных форм нефробластомы [1–3]. Одним из наиболее сложных для клинического ведения вариантов местно-распространенного процесса является опухолевый тромбоз нижней полой вены (НПВ), который встречается до 10% случаев и зачастую при высоком краниальном распространении требует нестандартных подходов в терапии [4–6]. Впервые данная клиническая ситуация, окончившаяся летальным исходом, была описана G. Anselmi и соавт. в 1970 г. [7]. Первый успешный случай удаления подобного опухолевого тромба, распространяющегося до правого предсердия, был описан в 1973 г. коллективом авторов во главе с D.A. Murphy [8]. В тактике лечения большое значение уделяется степени распространенности опухолевого тромбоза, которая обуславливает как вариант клинического состояния у ребенка, которое может в том числе потребовать ургентного циторедуктивного хирургического вмешательства, так и необходимость применения симультанных операций с привлечением хирургов разных специальностей [9–11]. Однако на современном этапе ввиду относительной лимитированности случаев опухолевого тромбоза при детской нефробластоме не всегда однозначно определена хирургическая тактика в лечении данной когорты пациентов, что, в свою очередь, может приводить к выбору неверной лечебной тактики, ухудшающей выживаемость, или значимо снизить качество жизни детей в потенциально курабельных случаях [12, 13]. Нами представлено клиническое наблюдение комплексного лечения ребенка 4 лет с распространенной нефробластомой правой почки IV стадии, осложненной опухолевым тромбозом НПВ. Тромб преимущественно распространялся каудально к месту слияния подвздошных вен. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Анамнестические данные

Болезнь дебютировала болью в животе в апреле 2022 г. Родители ребенка за медицинской помощью не обращались. В мае того же года обратило на себя внимание увеличение живота, что и стало первым поводом для консультации педиатра по месту жительства. Ситуация расценена как функциональное расстройство желудочно-кишечного тракта, дополнительных обследований не проводили.

В июне 2022 г. к боли в животе присоединилась фебрильная лихорадка. Родители обратились за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение по месту жительства. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) в проекции правой почки обнаружено гипозоногенное объемное образование с неровными, нечеткими контурами, неоднородной структуры, размерами 180 × 100 мм. Пациент был направлен в Новосибирскую областную больницу.

При обследовании по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, ОБП, забрюшинного пространства, малого таза с внутривенным болюсным контрастированием выявлено крупное новообразование правой почки, размерами 84 × 72 × 64 мм, с наличием субстрата (92 × 58 × 10 мм) в забрюшинном пространстве справа, без признаков внутрисосудистого распространения опухоли. Обнаружены единичные очаги в нижних долях обоих легких, а также гидроторакс справа в скудном количестве (рисунки 1). Иных метастатических очагов при комплексном онкологическом поиске выявлено не было.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) ОБП с внутривенным контрастированием обнаружены объемное образование в паренхиме правой почки с наличием забрюшинных патологических конгломератов (также справа), очаги в паренхиме базальных отделов обоих легких, малый двусторонний гидроторакс (рисунки 2).

Неoadъювантная химиотерапия

Учитывая полученные данные, у ребенка констатирована IV стадия болезни и начата предопераци-

Рисунок 1

Инициальная МСКТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием. Желтыми стрелками обозначена опухоль

Figure 1

Baseline multi-slice computed tomography (MSCT) of the abdominal cavity with intravenous bolus injection of the contrast agent. The tumor is indicated by yellow arrows

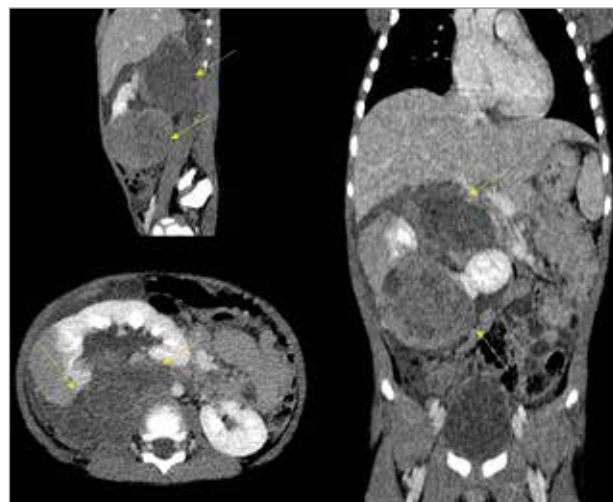
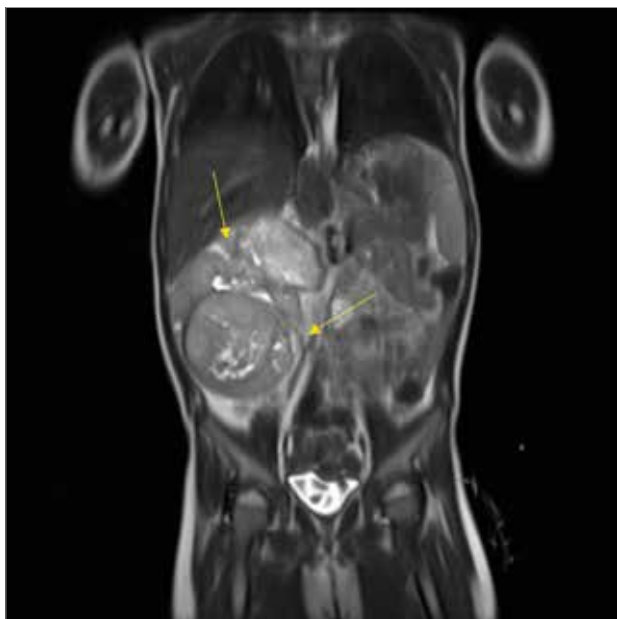


Рисунок 2

Инициальная МРТ ОБП. Желтыми стрелками обозначена опухоль

Figure 2

Baseline magnetic resonance tomography (MRI) of the abdominal cavity. The tumor is indicated by yellow arrows



онная химиотерапия по протоколу SIOP RTSG-2016 Umbrella, курс по схеме AVD (актиномицин Д, винкристин, доксорубицин) длительностью 6 нед. После первого введения химиопрепаратов отмечено течение нейтропенической лихорадки. Вторая неделя лекарственного лечения протекала без особенностей. После введения препаратов в рамках третьей недели терапии отмечена фебрильная лихорадка, назначена антибактериальная терапия. На пятой неделе также зафиксирована фебрильная лихорадка, а также незначительные катаральные явления. Выполнено исследование на SARS-CoV-2 2019 – получен положительный результат, в связи с этим ребенок был изолирован, проводилась неспецифическая симптоматическая терапия. После шестой недели терапии также отмечено течение аплазии кроветворения, проведена стимуляция лейкопозза. Повторные исследования на SARS-CoV-2 2019 отрицательные. По результатам предоперационного МСКТ органов грудной клетки отмечается полный регресс метастатических очагов в легких. По результатам МСКТ и МРТ ОБП с внутривенным болюсным контрастированием размеры опухолевой массы с минимальным увеличением в динамике – до 95 × 65 мм.

Хирургический этап лечения

Этап хирургического лечения проведен на базе Новосибирской областной клинической больницы специалистами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Под общим обезболиванием выполнена срединная лапаротомия. При ревизии брюшной полости данных за канцероматоз

не получено. Новообразование размерами в craneо-каудальном направлении до 100 мм исходило из лоханки правой почки. При помощи монополярной и биполярной электрокоагуляции правая почка вместе с опухолью мобилизована. При дополнительной ревизии выявлена инвазия опухоли в НПВ с окклюзией ее просвета на дистанции от слияния общих подвздошных вен (ОПВ) до уровня впадения левой почечной вены. Дистальнее тромботические массы не определялись. С учетом возраста ребенка, протяженности опухолевого тромбоза принято решение о протезировании НПВ и дистальных сегментов ОПВ с формированием неоконфлюенса. Выполнена мобилизация НПВ вплоть до средних сегментов ОПВ. Перевязаны и поочередно пересечены правый мочеточник и правая почечная артерия. Выполнена проба с пережатием ОПВ – ребенок перенес удовлетворительно. В средней трети ОПВ наложены сосудистые зажимы, ОПВ пересечены с обеих сторон. Далее выполнено протезирование ОПВ ксенографтом при помощи монофиламентной нерассасывающейся нити 6/0 с формированием неоконфлюенса ОПВ на “back table”. На подпеченочный отдел НПВ и правую почечную вену наложен сосудистый зажим Satinsky. Опухоль отсечена от вен, удалена единым блоком. Дистально ксенографт косо-поперечно анастомозирован с подпеченочным сегментом НПВ монофиламентной нерассасывающейся нитью 5/0. Левая почечная вена имплантирована в ксенопротез «конец-в-бок» монофиламентной нерассасывающейся нитью 6/0. Ксенопротез заполнен физиологическим раствором, ретроградно запущен кровоток, все анастомозы состоятельны (рисунки 3). Выполнена биопсия лимфатических узлов паракавальной группы и аортокавального промежутка. Вмешательство завершено дренированием брюшной полости.

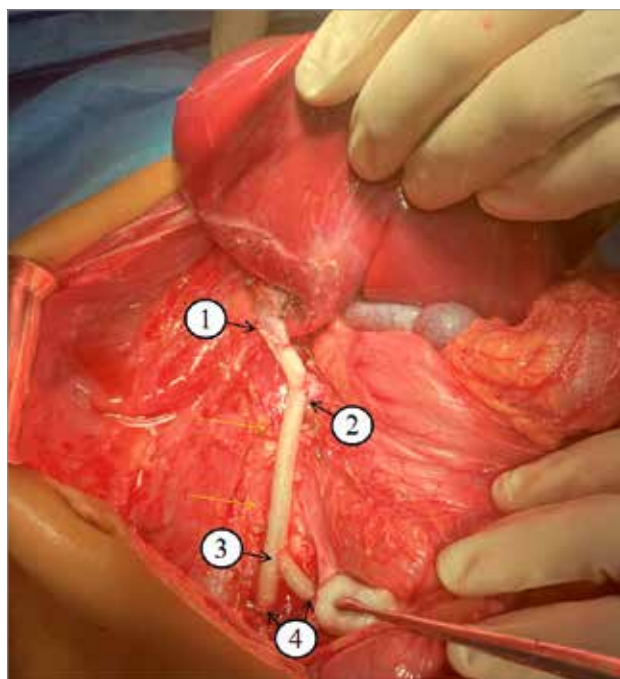
Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, ребенок получал антибактериальную, спазмолитическую, гастропротективную, инфузионную, антикоагулянтную терапию. На 3-и сутки послеоперационного периода отмечался эпизод лимфореи, купированный консервативно (отмена энтеральной нагрузки, назначение антисекреторной терапии). При проведении ультразвуковой доплерографии протезированного сегмента НПВ функция протеза оставалась удовлетворительной. На 8-е послеоперационные сутки начата смена антикоагулянтной терапии с гепарина на низкомолекулярные гепарины, а на 9-е послеоперационные сутки зарегистрирован протяженный тромбоз протеза НПВ по результатам доплерографии, МСКТ с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ органов брюшной полости (рисунки 4). При этом отсутствовали какие-либо клинические проявления данного состояния, дополнительной терапии не потребовалось.

Рисунок 3

Протезирование НПВ. Желтыми стрелками обозначен ксенопротез: 1 – анастомоз с подпеченочным сегментом НПВ; 2 – анастомоз с левой почечной веной; 3 – межпротезный анастомоз; 4 – анастомозы с ОПВ

Figure 3

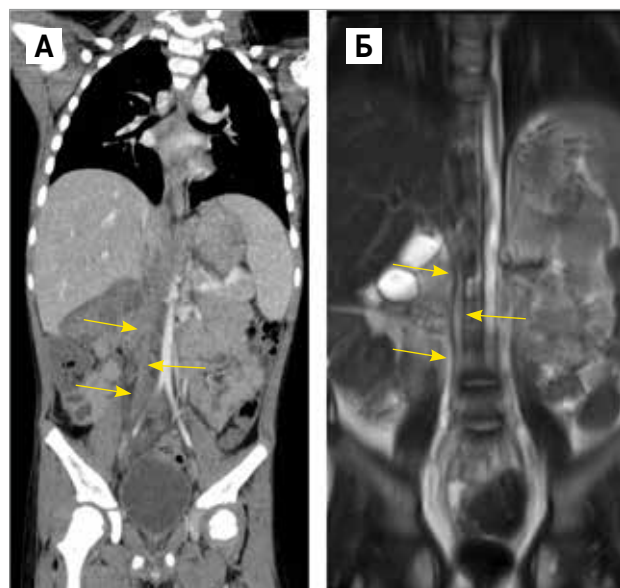
Prosthetic replacement of the inferior vena cava (IVC). The xenograft is indicated by yellow arrows: 1 – anastomosis between the xenograft and the subhepatic segment of the IVC; 2 – anastomosis between the graft and the left renal vein; 3 – anastomosis between the grafts; 4 – anastomoses between the graft and the common iliac veins

**Рисунок 4**

Послеоперационные МСКТ (венозная фаза) (А) и МРТ (Б) ОБП. Желтыми стрелками обозначен тромбированный ксенопротез

Figure 4

Post-surgical imaging: A – MSCT of the abdominal cavity (venous phase) and B – MRI of the abdominal cavity. The thrombosed xenograft is indicated by yellow arrows



По результатам гистологического исследования в референс-центре НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева определен регрессивный тип нефробластомы с выраженным лечебным патоморфозом, гистологически группа промежуточного риска, послеоперационная локальная стадия I.

Адьювантная химиотерапия

С учетом полученных интраоперационных и гистологических данных ребенку начата послеоперационная химиотерапия по протоколу SIOP RTSG Umbrella 2016 по схеме AVD 250 (27 нед). В послеоперационном периоде длительное время сохранялась изолированная гиперAMILАЗЕМИЯ без клинических и лучевых изменений со стороны поджелудочной железы, в связи с чем начало терапии было отложено на 3 нед. Выполненное радикальное хирургическое вмешательство, подтвержденное результатами планового гистологического исследования, при котором верифицирована локальная стадия I, в рамках рекомендаций протокола позволило отказаться от проведения лучевой терапии. Через 3 мес после оперативного вмешательства у ребенка развилась клиника спаечной кишечной непроходимости, в связи с чем пациент был госпитализирован в детское хирургическое отделение Новосибирской областной больницы. Консервативная терапия без эффекта, выполнено повторное оперативное вмешательство в объеме релапаротомии, адгезиолизиса. Послеоперационный период протекал без осложнений и через 7 дней продолжена адьювантная химиотерапия. Послеоперационную химиотерапию перенес удовлетворительно, по окончании которой данных за продолжающийся рост получено не было. По основной болезни у пациента констатирована ремиссия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опухолевая инвазия НПВ в детской онкологии остается сравнительно редким состоянием, которое чаще развивается как осложнение прогрессии опухолей почек, наиболее часто – опухоли Вильмса. Однако опухолевый тромбоз или инвазия НПВ могут быть следствием прогрессирования и других опухолей, таких как почечно-клеточный рак, адренокортикальный рак, гепатобластома или гепатоцеллюлярный рак. Кроме того, описаны наблюдения опухолевого тромбоза НПВ при новообразованиях органов малого таза [14, 15]. Наличие опухолевого тромба в просвете НПВ всегда осложняет лечение и требует комплексного подхода. Проведение неoadьювантной химиотерапии в ряде случаев позволяет сократить размер опухолевого тромбоза [16, 17].

Предоперационное обследование – критически важная часть планирования оперативного вмешательства, однако компьютерная томография не всегда позволяет оценить проходимость НПВ у детей, в связи с чем чувствительность данного метода в диагностике опухолевого тромбоза НПВ может достигать лишь 67% [18]. Одним из вариантов предоперационного планирования является классифицирование опухолевого тромбоза по степеням в зависимости от уровня краниального распространения опухоли. Существует достаточное количество подобных классификаций, однако наиболее принципиальным считается поражение печеночных вен, когда на хирургическом этапе лечения требуются трансплантационные технологии, в частности использование искусственного кровообращения в целях ревизии камер сердца [19–21]. Открытым остается вопрос невозможности экстракции опухолевого тромба ввиду его инвазии в стенку НПВ, что ставит перед хирургом необходимость решения вопроса протезирования различных отделов НПВ либо кавэктомии без последующей реконструкции нативного пути венозного оттока. Нерешенным остается и вопрос вида протеза ввиду выраженного кальциевого обмена у детей, а также низких скоростей кровотока в системе НПВ, что обуславливает высокую частоту кальцификации и тромбирования протезов соответственно [22, 23]. В литературе имеются исследования о выполнении кавэктомии без последующих реконструктивных вмешательств при опухолевом тромбозе ниже уровня печеночных вен. Медленный рост опухолевого тромба позволяет частично компенсировать ребенку отток крови из нижних отделов туловища через коллатерали, что дает возможность выполнить подобные вмешательства без протезирования магистрального сосуда [24, 25].

Анализ литературы демонстрирует, что на сегодняшний день стратегия интра- и/или послеоперационной антикоагулянтной терапии у детей не разработана [26]. В настоящем клиническом наблюдении отмечалось нехарактерное и редкое распространение опухолевого тромба, в том числе в ретроградном направлении. В описанном наблюдении поводом к реконструкции НПВ явилась отрицательная проба при временной остановке венозного возврата на уровне ниже печеночных вен. Появление признаков венозной гиперемии единственной левой почки послужило показанием к протезированию НПВ и имплантации левой почечной вены в бок протеза. Отсутствие нарушения функции почки в послеоперационном периоде даже после констатации тромбоза протеза дает основание полагать, что протезирование сосуда дало время развиться коллатеральному венозному оттоку от левой почки и без осложнений перенести венозный тромбоз.

Выполнение протезирования НПВ от уровня средней трети ОПВ до уровня подпеченочного сегмента НПВ было также продиктовано необходимостью сохранить эфферентный кровоток от нижних конечностей по основному пути, учитывая предстоящие химиотерапевтическое лечение и возможную лучевую терапию. В момент перехода с гепарина на низкомолекулярные гепарины для длительного применения произошел тромбоз протеза, который ввиду наличия сформировавшихся к тому времени коллатералей не проявился клинически и был установлен лишь лучевыми методами исследования, при этом подтвержден удовлетворительный кровоток в сосудах единственной левой почки по результатам доплерографии. На момент написания статьи период наблюдения составил 12 мес. Ребенок окончил курс полихимиотерапии и была зарегистрирована ремиссия болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тромбоз НПВ у детей с опухолью Вильмса в детской онкохирургии – редкое, тяжелое состояние, требующее всестороннего предоперационного планирования, мультимодального подхода с привлечением множества специалистов, а также возможности выполнения оперативного вмешательства смешанными хирургическими бригадами: гепатопанкреатобилиарных и сердечно-сосудистых хирургов. Данные операции должны проводиться в многопрофильных медицинских центрах или с привлечением ведущих специалистов в данной области. Наш опыт показывает возможность успешного межцентрового планирования комплексного лечения онкологических пациентов с привлечением специалистов из ведущих онкоцентров и техническую возможность отключения НПВ из кровотока при медленно развивающемся опухолевом тромбозе, который позволяет сформироваться коллатеральному кровотоку, без клинически и гемодинамически значимых последствий для пациента.

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>

Pavlushin P.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6684-5423>

Gramzin A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7338-7275>

Tsyganok V.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1176-6741>

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

Tatarintsev V.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-0415-1397>

Grekov I.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8352-7943>

Литература

- Cabezalí Barbancho D., Guerrero Ramos F., López Vázquez F., Aransay Bramtot A., Gómez Fraile A. Laparoscopic approach for Wilms tumor. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2014; 24: 22–5. DOI: 10.1097/SLE.0b013e31829cebf1
- Malkan A.D., Loh A., Bahrami A., Navid F., Coleman J., Green D.M., et al. An Approach to Renal Masses in Pediatrics. *Pediatrics* 2015; 135 (1): 142–58. DOI: 10.1542/peds.2014-1011
- Pritchard-Jones K., Graf N., van Tinteren H., Craft A. Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: implications for primary care for children. *Arch Dis Child* 2016; 101: 417–20. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309212
- Ахаладзе Д.Г., Шаталов К.В., Арнаутова И.В., Меркулов Н.Н., Качанов Д.Ю., Заргинава Г.Г. и др. Тромбоз нижней полой вены и правого предсердия при эмбриональных опухолях у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2021; 20 (3): 108–15. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-108-115
- Рябов А., Поляков В., Сухарев А., Казанцев А., Волобуев А., Матинян Н. и др. Удаление протяженного опухолевого тромба нижней полой вены при билатеральной нефробластоме. *Врач* 2010; 1: 43–6.
- Emir S. Wilms tumor with intravascular tumor thrombus. *Transl Pediatr* 2014; 3 (1): 29–33. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.03
- Anselmi G., Suárez J.A., Machado I., Moleiro F., Blanco P. Wilms' tumour propagated through the inferior vena cava into the right heart cavities. *Br Heart J* 1970; 32 (4): 575–8. DOI: 10.1136/hrt.32.4.575
- Murphy D.A., Rabinovitch H., Chevalier L., Virmani S. Wilms tumor in right atrium. *Am J Dis Child* 1973; 126 (2): 210–1. DOI: 10.1001/archpedi.1973.02110190184015
- McMahon S., Carachi R. Wilms' tumor with intravascular extension: A review article. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19 (4): 195–200. DOI: 10.4103/0971-9261.141998
- Lin W.C., Chen J.H., Westphalen A., Chang H., Chiang I.-P., Chen C.H., et al. Primary Renal Rhabdomyosarcoma in an Adolescent With Tumor Thrombosis in the Inferior Vena Cava and Right Atrium: A Case Report and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (21): e3771. DOI: 10.1097/MD.0000000000003771
- Xu S., Sun N., Zhang W.P., Song H.C., Huang C.R. Management of Wilms tumor with intravenous thrombus in children: a single center experience. *World J Pediatr* 2019; 15 (5): 476–82. DOI: 10.1007/s12519-019-00272-0
- Loh A., Bishop M., Krasin M., Davidoff A.M., Langham M.R. Jr. Long-term physiologic and oncologic outcomes of inferior vena cava thrombosis in pediatric malignant abdominal tumors. *J Pediatr Surg* 2015; 50 (4): 550–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.044
- Sekhon V., Suryavanshi M. Nephroureterectomy with inferior vena caval thrombectomy in post-chemotherapy Wilms' tumour in a child – From the eyes of the surgeon! *J Pediatr Urol* 2018; 14 (4): 351–2. DOI: 10.1016/j.jpuro.2018.06.005
- Zamperlini-Netto G., Zanette A., Wehbi E., Williams S., Grant R.M., Brandao L.R. PO-60 – Renal tumors with extensive vascular disease: management challenges in a pediatric series from the Hospital for Sick Children. *Thromb Res* 2016; 140 Suppl 1: S198–9. DOI: 10.1016/S0049-3848(16)30193-1
- Шаталов К.В., Ким Э.Ф., Арнаутова И.В., Филин А.В., Гамисония А.М., Зотов Д.В. и др. Первый случай успешной резекции гепатобластомы правой доли печени, осложненной опухолевым тромбозом нижней полой вены и правого предсердия у ребенка 1 года 8 месяцев. Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания 2017; 18 (S6): 11.
- Elayadi M., Hammad M., Sallam K., Ahmed G., Ahmed S., Ibrahim A., et al. Management and outcome of pediatric Wilms tumor with malignant inferior Vena cava thrombus: largest cohort of single-center experience. *Int J Clin Oncol* 2020; 25 (7): 1425–31. DOI: 10.1007/s10147-020-01667-0
- Boam T.D., Gabriel M., Shukla R., Losty P.D. Impact of neoadjuvant chemotherapy on thrombus viability in patients with Wilms tumour and caval extension: systematic review with meta-analysis. *BJS Open* 2021; 5 (3): zrab020. DOI: 10.1093/bjsopen/zrab020
- Al Diab A., Hirmas N., Almousa A., Abu-Hijlih R., Aljlouni F., Sultan I., Ghandour K. Inferior vena cava involvement in children with Wilms tumor. *Pediatr Surg Int* 2017; 33 (5): 569–73. DOI: 10.1007/s00383-016-4034-7
- Castro-Santa E., Siles-Viquez H.D., Castro-Solano K., Brenes-González J., Matamoros M.A. First Resection of a Cavoatrial Renal Tumor Thrombus in a Pediatric Patient in Central America Based on a Multistage Surgical Safety Strategy Combining Liver Transplant Techniques and Cardiac Surgery. *Case Rep Oncol* 2021; 14 (1): 47–55. DOI: 10.1159/000512824
- Qureshi S.S., Bhagat M., Smriti V., Murli D., Baheti A., Yadav S., et al. Intravascular extension of Wilms tumor: Characteristics of tumor thrombus and their impact on outcomes. *J Pediatr Urol* 2021; 17 (1): 69.e1–e8. DOI: 10.1016/j.jpuro.2020.10.003
- Tekin A., Yağmur İ., Ergün O., Fatih Ayık M., Atay Y., Ulman İ., Avanoğlu A. Excision of the atrial Wilms' tumor thrombus without sternotomy, atriotomy and cardiovascular By-pass. *Turk J Pediatr* 2019; 61 (3): 436–9. DOI: 10.24953/turkjped.2019.03.019
- Grimaldi C., Bertocchini A., Crocoli A., de Ville de Goyet J., Castellano A., Serra A., et al. Caval replacement strategy in pediatric retroperitoneal tumors encasing the vena cava: a single-center experience and review of literature. *J Pediatr Surg* 2019; 54 (3): 557–61. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.06.008
- Bader M.I., Abdelaal K., Rogers T., Arul S.G. A surgical approach to Wilms' tumour with retrohepatic vena caval extension. *Pediatr Surg Int* 2013; 29 (3): 229–32. DOI: 10.1007/s00383-013-3263-2
- Ceccanti S., Büyükkunal C., Emre S., Masselli G., Schiavetti A., Cozzi D.A. Resection of Inferior Vena Cava Without Reconstruction for Intravascular Intrusion of Wilms Tumor. *Urology* 2021; 149: e29–33. DOI: 10.1016/j.urology.2020.11.004
- Гургенидзе Н.Н., Попов Г.И., Кутенков А.А., Трушин А.А., Зайцева А.Н., Швецов А.Н. и др. Реконструктивная хирургия сосудов в детской онкологии: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022; 9 (4): 53–63. DOI: 10.21682/2311-1267-2022-9-4-53-63
- Ахаладзе Д.Г., Шаталов К.В., Джиджихия К.М., Рабаев Г.С., Твердов И.В., Качанов Д.Ю. и др. Нефрэктомия с резекцией и протезированием нижней полой вены у пациентки в возрасте одного года с нефробластомой левой почки и опухолевым тромбом нижней полой вены и правого предсердия. Флебология 2022; 16 (4): 296–303. DOI: 10.17116/flebo202216041296

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-127-133

Интракраниальные мезенхимальные опухоли со слиянием генов *FET–CREB*

В.А. Дегтярев¹, А.В. Панферова¹, М.А. Зайцева¹, А.Е. Друй^{1, 2}, К.Ю. Синиchenkova¹, Ю.М. Мареева¹, В.Ю. Рошин¹, А.В. Артемов¹, Л.И. Папуша¹

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

²ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Интракраниальные мезенхимальные опухоли с перестройкой генов семейств FET и CREB впервые были описаны в классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2021 г. На сегодняшний день однозначно не определены критерии диагностики и терапии данного вида образований. В настоящей работе представлено 2 исключительно редких клинических случая пациентов подросткового возраста с интракраниальными мезенхимальными опухолями с наличием перестройки генов семейств FET и CREB, которые проходили лечение и обследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: нейроонкология, подростки, химерный транскрипт *FET–CREB*, нейрохирургия, лучевая терапия

Дегтярев В.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 127–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-127-133

Intracranial mesenchymal tumors with *FET–CREB* fusion

V.A. Degtyarev¹, A.V. Panferova¹, M.A. Zaitseva¹, A.E. Druy^{1, 2}, K.Yu. Sinichenkova¹, Yu.M. Mareeva¹, V.Yu. Roshchin¹, A.V. Artemov¹, L.I. Papusha¹

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

Intracranial mesenchymal tumors with rearrangements of the genes of the FET and CREB families were first described in the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. At the moment, the criteria for the diagnosis and treatment of these tumors have not been unambiguously defined. This article presents two exceptionally rare clinical cases of adolescent patients with IMT with the presence of gene rearrangement of the FET and CREB gene families, who were treated and examined at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: neuro-oncology, adolescents, chimeric transcript *FET–CREB*, neurosurgery, radiotherapy

Degtyarev V.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 127–33. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-127-133

Интракраниальные мезенхимальные опухоли (ИМО) с перестройкой генов семейств FET и CREB впервые были включены в 5-е издание классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения 2021 г. в качестве провизорной нозологической формы [1]. Данные опухоли характеризуются значительной морфологической вариативностью, обладая при этом низкой митотической активностью, не имеют специфических рентгенологических особенностей, но отличаются наличием специфических хромосомных перестроек, приводящих к объединению фрагментов генов семейства PTK-связывающих белков FET (*EWSR1* и *FUS*) с фрагментами генов, кодирующих факторы транскрипции CREB (*ATF1*, *CREB1* и *CREM*). Ранее ИМО рассматривались как необычная локализация ангиоматозной фиброзной гистиоцитомы

или миксоидной мезенхимальной опухоли, однако ряд отличий определяет необходимость выделения данных заболеваний в отдельный вид опухолей ЦНС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе представлено 2 исключительно редких клинических случая пациентов подросткового возраста с ИМО с наличием перестройки генов семейств FET и CREB, которые проходили лечение и обследование в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

На диагностическом этапе у обоих пациентов применялись общеклинический, рентгенологиче-

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Поступила 01.08.2023
Принята к печати 04.09.2023

Контактная информация:

Дегтярев Виталий Александрович, 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: degtyarev.vitaly@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.08.2023

Accepted 04.09.2023

Correspondence:

Vitaly A. Degtyarev, a pediatric oncologist at the Department of Adolescent Hematology/Oncology and Neuro-oncology of 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: degtyarev.vitaly@yandex.ru

ский, гистологический и молекулярно-генетические методы исследования. Пробоподготовку проводили с использованием набора реагентов RNA Exome (Illumina, США) с последующим секвенированием библиотеки вариантом парно-концевого чтения 2×100 на приборе NextSeq500 (Illumina, США) и анализом в DRAGEN RNA software на геном hg38. Обоим пациентам проведено оперативное лечение, кроме того, один из них получал лучевую терапию. Основные клинические характеристики пациентов представлены в таблице.

Клинический случай №1

Мальчик, 11 лет, предъявлял жалобы на периодическую лихорадку до $38,5^{\circ}\text{C}$, головокружение, тошноту и рвоту, повышение артериального давления до 145/80 мм рт. ст.

При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга в левой лобной доле обнаружено четко ограниченное образование объемом $12,2 \text{ см}^3$, накапливающее контрастное вещество, с зонами перифокального отека (рисунок 1).

Опухоль была тотально удалена (рисунок 2). При гистологическом исследовании ткани образования

выявлены короткие пучки из овоидных и веретеновидных клеток с ядрами овоидной формы и слабозозинофильной цитоплазмой, строма клеток с неравномерным распределением коллагена и участками миксоматоза, отмечался скудный реактивный фон из лимфоцитов и гистиоцитов, с низкой митотической активностью клеток и отсутствием некрозов (рисунок 3).

При иммуногистохимическом исследовании определялась экспрессия Vimentin, Desmin, CD99, CD68, EMA. Экспрессия INI1 была сохранена во всех клетках опухоли. Уровень экспрессии Ki-67 составлял менее 10%. Таким образом, дифференциальный диагноз проводился между воспалительной миофибробластической опухолью и менингиомой с низкой пролиферативной активностью. Секвенирование PNH позволило выявить химерный транскрипт *EWSR1::CREB1*. Таким образом, на основании полученных данных был установлен диагноз: ИМО с перестройкой *EWSR1::CREB1*. С учетом тотального удаления образования, отсутствия морфологических признаков злокачественности опухоли и однозначных рекомендаций по терапии данного вида опухоли пациент оставлен под динамическим наблюдением. На контрольных МРТ через 23 мес наблюдения сохраняется полный ответ (рисунок 4).

Таблица

Клиническая характеристика пациентов, включенных в исследование

Table

Clinical characteristics of patients included in the study

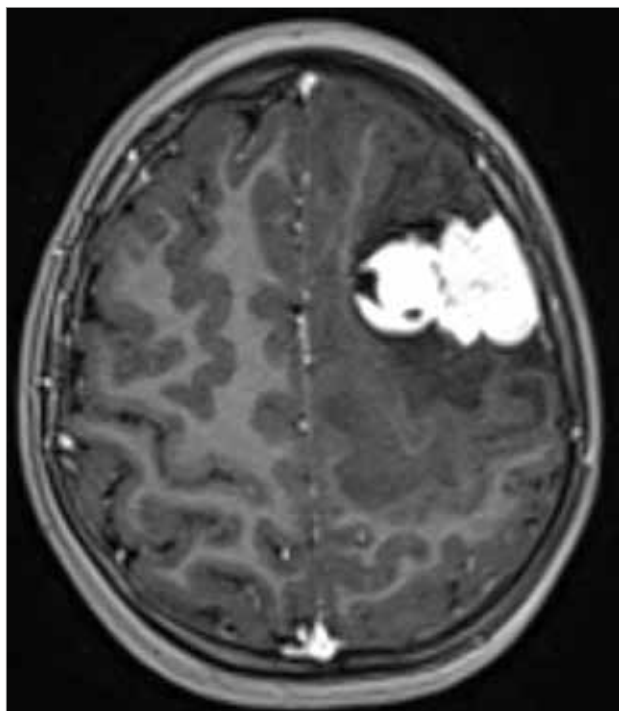
Характеристика Characteristics	Пациент №1 Patient 1	Пациент №2 Patient 2
Пол Sex	Мужской Male	Мужской Male
Возраст на момент постановки диагноза, годы Age at diagnosis, years	11	17
Симптоматика Symptoms	Общемозговая симптоматика, артериальная гипертензия, гипертермия Cerebral symptoms, arterial hypertension, hyperthermia	Общемозговая симптоматика, артериальная гипертензия, гипертермия Cerebral symptoms, arterial hypertension, hyperthermia
Локализация, размер образования Site, size of the tumor	Левая лобная доля головного мозга, $V = 12,2 \text{ см}^3$ The left frontal lobe of the brain, $V = 12.2 \text{ cm}^3$	Продолговатый мозг, предмостовая цистерна, $V = 6,8 \text{ см}^3$ The medulla oblongata, prepontine cistern, $V = 6.8 \text{ cm}^3$
Метастатическое распространение Metastatic spread	Не обнаружено Not found	Не обнаружено Not found
Операция Surgery	Тотальная резекция Total resection	Оценка затруднительна The assessment is difficult
Дифференциально-диагностический ряд Differential diagnoses	Воспалительная миофибробластическая опухоль, менингиома, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Inflammatory myofibroblastic tumor, meningioma, angiomatoid fibrous histiocytoma	Менингиома, рабдомиосаркома, гемангиоперитиома, миофибробластическая опухоль, ангиоматоидная фиброзная гистиоцитома Meningioma, rhabdomyosarcoma, hemangiopericytoma, myofibroblastic tumor, angiomatoid fibrous histiocytoma
Иммунофенотип Immunophenotype	Vimentin, Desmin, CD99, CD68, EMA, INI1	Desmin, CD99, ALK (D5F3), EMA, INI1
Индекс пролиферации Ki-67, % Ki-67 proliferation index, %	< 10	< 10
Молекулярно-генетический маркер Molecular genetic marker	<i>EWSR1::CREB1</i>	<i>EWSR1::CREB1</i>
Рецидив Relapse	Не зафиксирован Not recorded	Через 3 мес после операции 3 months after the surgery
Лучевая терапия Radiotherapy	Не проводилась No	При рецидиве суммарная очаговая доза: на ложе опухоли – до 54 Гр; на остаточную опухоль – до 59,4 Гр In case of relapse, the total radiation dose was up to 54 Gy to the tumor bed; up to 59.4 Gy to the residual tumor
Химиотерапия Chemotherapy	Не проводилась No	Не проводилась No

Рисунок 1

Пациент №1, инициальное МРТ-исследование с контрастным усилением, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 1

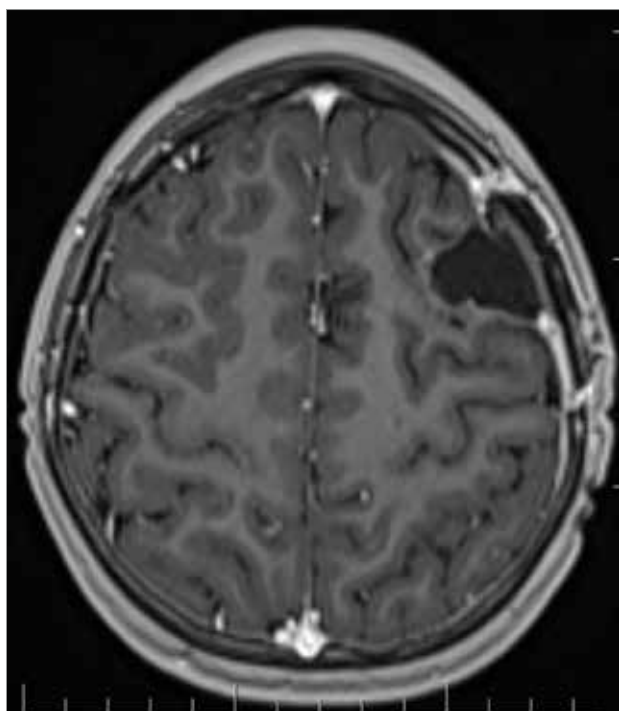
Patient 1, initial contrast-enhanced MR imaging, T1-weighted image, axial view

**Рисунок 2**

Пациент №1, раннее послеоперационное МРТ-исследование с контрастным усилением не выявило признаков остаточной опухоли, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 2

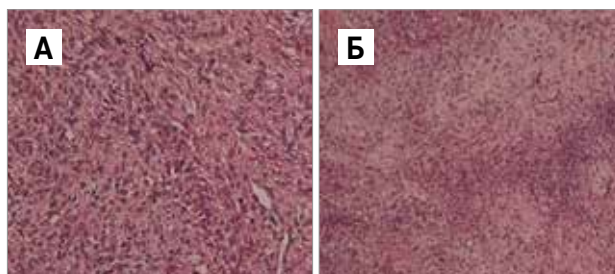
Patient 1, early postoperative contrast-enhanced MR imaging showed no signs of residual tumor, T1-weighted image, axial view

**Рисунок 3**

Пациент №1, гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 100$; Б – $\times 400$

Figure 3

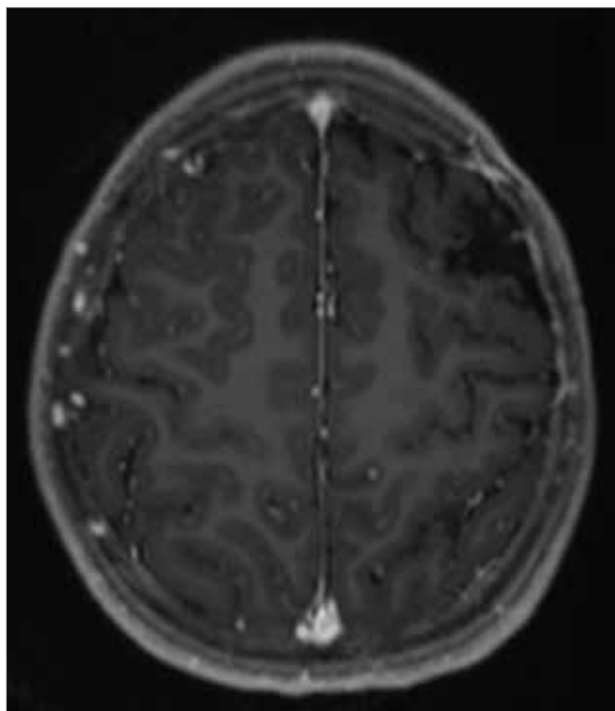
Patient 1, the histological structure of the tumor, hematoxylin and eosin staining: А – $\times 100$; Б – $\times 400$

**Рисунок 4**

Пациент №1, контрольное МРТ-исследование с контрастным усилением через 23 мес наблюдения выявило отсутствие признаков прогрессии опухоли, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 4

Patient 1, a control contrast-enhanced MR image obtained after 23 months of follow-up showed no signs of tumor progression, T1-weighted image, axial view



Клинический случай №2

Юноша, 17 лет, предъявлял жалобы на сохраняющийся в течение нескольких месяцев субфебрилитет, головные боли и периодические подъемы артериального давления, максимально до 150/90 мм рт. ст. На МРТ головного мозга определялось образование, локализующееся в предмостовой цистерне, исходящее из продолговатого мозга, объемом до 6,8 см³, неоднородно накапливающее контрастное вещество (рисунок 5).

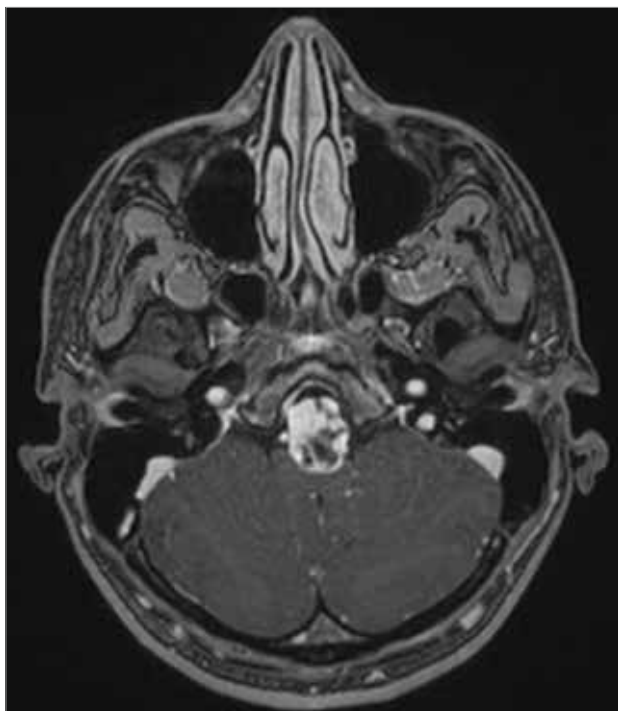
Проведена резекция экзофитной опухоли продолговатого мозга. В связи с тем, что МРТ выполнена

Рисунок 5

Пациент №2, инициальное МРТ-исследование с контрастным усилением, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 5

Patient 2, initial contrast-enhanced MR imaging, T1-weighted image, axial view

**Рисунок 6**

Пациент №2, послеоперационное МРТ-исследование с контрастным усилением не позволило достоверно исключить наличие остаточной опухоли, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 6

Patient 2, postoperative contrast-enhanced MR imaging did not reliably exclude the presence of residual tumor, T1-weighted image, axial view



в поздние послеоперационные сроки, достоверно исключить наличие остаточного компонента опухоли не представлялось возможным, однако четкий опухолевый очаг не визуализировался (рисунки 6).

Гистологические характеристики удаленной опухоли, как и в первом случае, были неспецифичны и могли соответствовать анапластической менингиоме, рабдомиосаркоме, гемангиоперицитоме и воспалительной миофибробластической опухоли: мonomорфные клетки веретеновидной формы, содержащие глыбчатый хроматин и небольшое количество эозинофильной цитоплазмы; очаги некроза не определялись; строма с очаговым миксоматозом; в межклеточном пространстве определялось умеренное количество плазматических клеток и лимфоцитов (рисунки 7).

При иммуногистохимическом исследовании клетки были позитивны к Desmin, CD99, ALK (D5F3), EMA и сохраняли экспрессию INI1. Аналогично первому случаю, индекс пролиферации Ki-67 не превышал 10%.

Как и в первом случае, секвенирование РНК позволило обнаружить экспрессию химерного транскрипта *EWSR1::CREB1*, на основании чего был установлен интегральный гистомолекулярный диагноз: ИМО с перестройкой *EWSR1::CREB1*. Было принято решение воздержаться от проведения дальнейшей терапии и оставить пациента под динамическим наблюдением. Однако через 3 мес после оперативного вмешательства на контрольной МРТ была отмечена отрицательная динамика в виде появления контраст-позитивного очага в вентральном отделе продолговатого мозга слева (рисунки 8).

Прогрессия заболевания потребовала проведения лучевой терапии на ложе удаленной опухоли в суммарной очаговой дозе 54 Гр с бустом на область рецидива до суммарной очаговой дозы 59,4 Гр. На момент написания статьи пациент жив без признаков прогрессии заболевания с периодом наблюдения 20 мес. На контрольных МРТ сохраняются постлучевые изменения в продолговатом мозге (рисунки 9).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Большинство перестроек генов тесно связаны с характерными гистоморфологическими особенностями и используются в качестве надежного диагностического критерия, а в ряде случаев и как эффективная терапевтическая мишень. Однако некоторые из генетических аномалий не являются специфичными изменениями для определенного вида опухолей и могут быть обнаружены в образованиях, имеющих различное происхождение, локализацию и клиническое течение. Примером является

реаранжировка генов семейства FET (*EWSR1*, *FUS*) с фактором транскрипции семейства CREB (*ATF1*, *CREB1*, *CREM*) (рисунк 10), охватывающая широкий клинико-патологический спектр [2]. Наиболее часто данный тип генетической аберрации встречается в экстракраниальных мягкотканых опухолях, таких как ангиоматозная фиброзная гистиоцитома, светлоклеточная саркома, мезотелиома [3]. Дифференциальный диагноз за счет неспецифичности

Рисунок 7

Пациент №2, гистологическое строение опухоли, окраска гематоксилином и эозином: А – $\times 100$; Б – $\times 400$

Figure 7

Patient 2, the histological structure of the tumor, hematoxylin and eosin staining: A – $\times 100$; B – $\times 400$

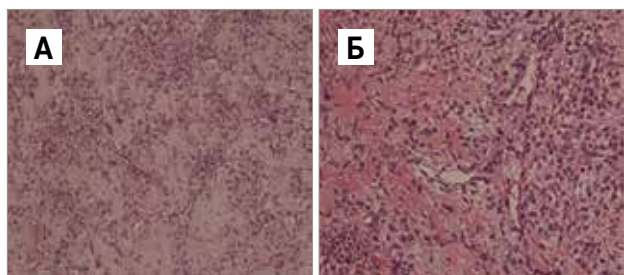


Рисунок 8

Пациент №2, контрольное МРТ-исследование с контрастным усилением, выполненное через 3 мес после операции, выявило прогрессию заболевания в виде появления контраст-позитивного очага в продолговатом мозге, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 8

Patient 2, a control contrast-enhanced MR image obtained 3 months after the surgery revealed disease progression in the form of the appearance of a contrast-enhancing lesion in the medulla oblongata, T1-weighted image, axial view



рентгенологических и гистологических характеристик также необходимо проводить с менингиомой, гемангиоперицитомой, другими видами сарком. ИМО с наличием химерного транскрипта FET–CREB долгое время рассматривались как вариант необычной локализации опухолей мягких тканей с аналогичными перестройками, однако ряд отличий определяет необходимость их выделения в отдельную нозологическую единицу [4].

Рисунок 9

Пациент №2, контрольное МРТ-исследование с контрастным усилением, выполненное через 20 мес наблюдения, выявило отсутствие продолженного роста опухоли, T1-взвешенное изображение, аксиальная проекция

Figure 9

Patient 2, a control contrast-enhanced MR image obtained after 20 months of follow-up revealed no continued tumor growth, T1-weighted image, axial view

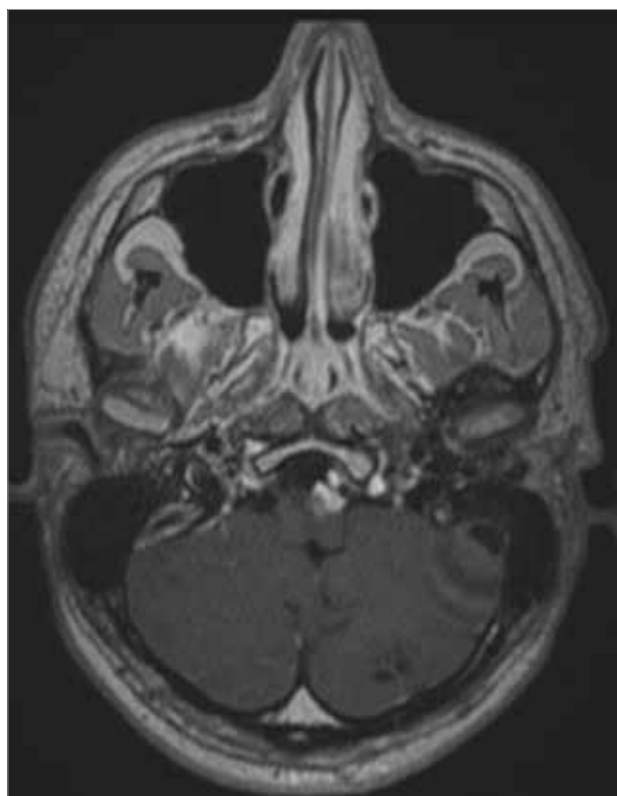
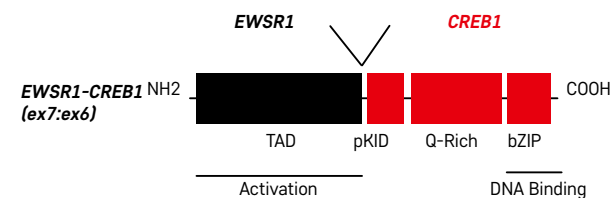


Рисунок 10

Схема химерного онкопротеина EWSR1::CREB1, образующегося в результате перестройки соответствующих генов. Отмечены домены активации транскрипции (Activation) и связывания ДНК (DNA Binding)

Figure 10

A schematic picture of the EWSR1::CREB1 fusion oncoprotein resulting from the rearrangement of the corresponding genes. The transcription activation and DNA binding domains are marked



Гистологическая и иммуногистохимическая картина данных образований неспецифична: клетки мономорфны, округлой или веретенообразной формы со слегка атипичными овальными или полигональными везикулярными ядрами и эозинофильной цитоплазмой с нечеткими границами. Встречаются редкие фигуры митозов, некрозы, как правило, отсутствуют. Клетки экспрессируют CD68, CD99 и EMA, сохраняется INI, а экспрессия ALK чаще всего не встречается. Проллиферативная активность по Ki-67 не превышает 10% [5–7]. В описываемых нами случаях клетки также имели овоидную и веретенообразную форму, без наличия некрозов, индекс пролиферации Ki-67 был менее 10% (рисунки 3, 7). В обоих случаях отмечена яркая экспрессия Desmin, что не наблюдается при ангиоматозной фиброзной гистиоцитоме и менингиоме. Остальные иммуногистохимические характеристики были без отличительных особенностей.

Согласно доступным в литературе клиническим наблюдениям, интракраниальные новообразования с перестройками FET–CREB локализуются преимущественно экстрааксиально, имея связь с мозговыми оболочками, реже определяется внутрижелудочковая, мозжечковая и парастволовая локализации. При рентгенологическом исследовании отмечается активное накопление контрастного вещества и четкое ограничение от здоровой паренхимы мозга, не исключен перифокальный отек [8]. В то же время мягкотканые опухоли с идентичными молекулярными драйверами в основном локализуются в тканях конечностей и туловища и очень редко метастазируют в ЦНС [9, 10]. В одном из наших случаев была наиболее частая экстрааксиальная локализация опухоли, в другом – более редкое расположение образования в парастволовой области. Обе опухоли на МРТ имели четкое отграничение от окружающих тканей и активно накапливали контрастное вещество.

Учитывая редкость патологии и неспецифическую морфологическую и рентгенологическую картину опухоли, определяющим в постановке диагноза явилось молекулярно-генетическое исследование: выявление специфического химерного транскрипта с помощью секвенирования РНК позволило верифицировать диагноз.

Клинические признаки заболевания описаны в исследовании 2020 г., включающем 38 пациентов с интракраниальными опухолями с перестройкой генов семейств FET и CREB. Было установлено, что это заболевание имеет широкий диапазон возраста манифестации (4 года – 70 лет, медиана 17 лет) и чаще встречается у женщин (соотношение по полу: мужской:женский – 1:2,16). В большинстве случаев опухоли локализовались конвексимально

($n = 14$), в области серпа – у 6 пациентов, в желудочковой системе – у 7, образование парамозжечковой локализации было отмечено у 8 больных, в области основания черепа – у 2 и в спинном мозге – у 1. Из 38 исследуемых опухолей 15 имели вариант химерного гена *EWSR1::ATF1*, 13 – *EWSR1::CREB1*, 9 – *EWSR1::CREM* и 1 – *FUS::CREM*. Вариант химерного гена не оказал значимого влияния на показатели выживаемости пациентов. Однако было отмечено, что 3 человека с наличием перестройки *EWSR1::ATF1* имели экстракраниальные метастатические очаги (грудные лимфатические узлы) с развитием фатальной прогрессии опухоли. Наилучшие показатели выживаемости были характерны для пациентов, кому проведено радикальное удаление образования. Медиана общей выживаемости составила 60 мес, а выживаемости без прогрессирования – 28 мес. При невозможности удалить опухоль тотально или при случившемся рецидиве заболевания применялась лучевая терапия, что сопровождалось увеличением общей выживаемости. Полихимиотерапия комбинацией препаратов, применяемых для лечения мягкотканых сарком (винкристин, доксорубин, ифосфамид, этопозид), проводилась в 3 случаях и не показала эффективности и увеличения общей выживаемости, однако характеризовалась системными токсическими эффектами [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе представлено описание 2 клинических случаев чрезвычайно редкой ИМО с перестройкой гена *EWSR1*, относящегося к семейству РНК-связывающих факторов FET, и гена *CREB1*, принадлежащего семейству факторов транскрипции CREB. Опухоли были выявлены у пациентов подросткового возраста и характеризовались схожими клиническими проявлениями.

С учетом неспецифичной гистологической, иммуногистохимической и рентгенологической картины проведение молекулярно-генетического исследования явилось основным методом верификации диагноза, который был сформулирован на основании выявления специфического химерного транскрипта *EWSR1::CREB1*. На основании литературных данных было показано, что с учетом схожести клинико-морфологических характеристик с экстракраниальными опухолями с перестройками генов *FET–CREB* оправдано проводить поиск экстракраниальных образований в качестве первичного очага для исключения вторичного характера поражения головного мозга.

Описанные клинические данные свидетельствуют о благоприятном прогнозе при радикальном удалении

опухоли. При невозможности радикального удаления опухоли или при локальном рецидиве оправдано применение лучевой терапии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Degtyarev V.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9722-4590>

Panferova A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8580-3499>

Zaytseva M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2015-5790>

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

Sinichenkova K.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1661-4205>

Papusha L.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Литература

- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D. et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021; 23 (8): 1231–51. DOI: 10.1093/neuro-onc/noab106
- Dermawan J.K., Vanoli F., Heriou L., Sung Y.-S., Zhang L., Singer S., et al. Comprehensive genomic profiling of EWSR1/FUS::CREB translocation-associated tumors uncovers prognostically significant recurrent genetic alterations and methylation-transcriptional correlates. *Mod Pathol* 2022; 35 (8): 1055–65. DOI: 10.1038/s41379-022-01023-9
- Kao Y.C., Sung Y.S., Zhang L., Chen C.-L., Vaiyapuri S., Rosenblum M.K., Antonescu C.R. EWSR1 Fusions With CREB Family Transcription Factors Define a Novel Myxoid Mesenchymal Tumor With Predilection for Intracranial Location. *Am J Surg Pathol* 2017; 41 (4): 482–90. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000788
- Bale T.A., Oviedo A., Kozakewich H., Giannini C., Davineni P.K., Ligon K., Alexandrescu S. Intracranial myxoid mesenchymal tumors with EWSR1-CREB family gene fusions: myxoid variant of angiomatoid fibrous histiocytoma or novel entity? *Brain Pathol* 2018; 28: 183–91. DOI: 10.1111/bpa.12504
- Poyuran R., Shah S.P., Kesavapisharady K., Chandrasekharan K., Narasimhaiah D. Intracranial mesenchymal tumour with EWSR1 gene rearrangement: the first report of intracranial mesenchymal tumour with FET-CREB fusion from India. *Pathology* 2022; 54 (7): 945–8. doi:10.1016/j.pathol.2022.02.007
- Tauziède-Espariat A., Sievers P., Larousserie F., Benzakoun J., Guillemot D, Pierron G., et al. An integrative histopathological and epigenetic characterization of primary intracranial mesenchymal tumors, FET:CREB-fused broadening the spectrum of tumor entities in comparison with their soft tissue counterparts. *Brain Pathol* 2022; 32 (1): e13010. DOI: 10.1111/bpa.13010
- Vizcaino M.A., Giannini C., Chang H.T., Kipp B.R., Fritchie K., Vaubel R. Intracranial angiomatoid fibrous histiocytoma with rhabdoid features: a mimic of rhabdoid meningioma. *Brain Tumor Pathol* 2021; 38 (2): 138–44. DOI: 10.1007/s10014-020-00389-5
- Sloan E.A., Gupta R., Koelsche C., Chiang J., Villanueva-Meyer J.E., Alexandrescu S., et al. Intracranial mesenchymal tumors with FET-CREB fusion are composed of at least two epigenetic subgroups distinct from meningioma and extracranial sarcomas. *Brain Pathol* 2022; 32: e13037. DOI: 10.1111/bpa.13037
- Saito K., Kobayashi E., Yoshida A., Araki Y., Kubota D., Tanzawa Y., et al. Angiomatoid fibrous histiocytoma: a series of seven cases including genetically confirmed aggressive cases and a literature review. *BMC Musculoskeletal Disord* 2017; 18 (1): 31. DOI: 10.1186/s12891-017-1390-y
- Koelsche C., Schrimpf D., Stichel D., Sill M., Sahm F., Reuss D.E., et al. Sarcoma classification by DNA methylation profiling. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 498. DOI: 10.1038/s41467-020-20603-4
- Sloan E.A., Chiang J., Villanueva-Meyer J.E., Alexandrescu S., Eschbacher J.M., Wang W., et al. Intracranial mesenchymal tumor with FET-CREB fusion – A unifying diagnosis for the spectrum of intracranial myxoid mesenchymal tumors and angiomatoid fibrous histiocytoma-like neoplasms. *Brain Pathol* 2021; 31: e12918. DOI: 10.1111/bpa.12918

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 20.06.2023
Принята к печати 17.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-134-143

Врожденная веретенноклеточная рабдомиосаркома грудной стенки у пациента 1 месяца

Н.Г. Ускова, Н.А. Выставкина, С.Р. Талыпов, Д.Г. Ахаладзе, Т.В. Страдомская,
В.Ю. Рошин, Д.Ю. Качанов, Н.С. Грачев

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

Контактная информация:

Ускова Наталья Геннадьевна,
канд. мед. наук, старший научный
сотрудник отдела торакоабдоминальной
хирургии, врач-детский хирург отделения
онкологии и детской хирургии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nataliayuskova@gmail.com

В настоящей статье представлен редкий клинический случай пациента грудного возраста с врожденной веретенноклеточной рабдомиосаркомой, продемонстрирован комбинированный подход в терапии, описано выполненное реконструктивно-пластическое оперативное вмешательство, проанализированы ближайшие и отдаленные результаты проведенного лечения с акцентом на поздних ортопедических осложнениях, приведена подробная литературная справка по теме публикации. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: врожденная веретенноклеточная рабдомиосаркома, дети, дети грудного возраста, грудная стенка, ребра, резекция, реконструкция, пластика, сколиоз

Ускова Н.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 134–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-134-143

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 20.06.2023

Accepted 17.07.2023

Congenital chest wall spindle cell rhabdomyosarcoma in a one-month-old patient

N.G. Uskova, N.A. Vystavkina, S.R. Talypov, D.G. Akhaladze, T.V. Stradomskaya, V.Yu. Roshchin,
D.Yu. Kachanov, N.S. Grachev

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

This article presents a rare clinical case of an infant with congenital spindle-cell rhabdomyosarcoma, demonstrates a combined approach to the patient's therapy, describes in detail the performed reconstructive plastic surgery, analyzes the short-term and long-term results of the treatment with an emphasis on late orthopedic complications, provides a detailed literary review on the topic of the publication. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: congenital spindle-cell rhabdomyosarcoma, children, infants, chest wall, ribs, resection, reconstruction, plastic surgery, scoliosis

Uskova N.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 134–43.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-134-143

Correspondence:
Natalya G. Uskova,
Cand. Med. Sci., a senior researcher of
Thoracoabdominal Surgery Group, a pediatric
surgeon at the Department of Oncology
and Pediatric Surgery, 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: nataliayuskova@gmail.com

Злокачественные новообразования грудной стенки у детей встречаются редко, составляя менее 2% всех солидных опухолей в педиатрической популяции пациентов [1–3]. Наиболее распространенным гистологическим вариантом является саркома Юинга. Рабдомиосаркома (РМС) встречается значительно реже и составляет около 5–8% всех солидных опухолей [2, 4–6]. Стандартным в лечении опухолей мягких тканей с вовлечением костных структур является комплексный подход, заключающийся в проведении полихимиотерапии (ПХТ), хирургического вмешательства и лучевой терапии. Хирургическое лечение заключается в резекции опухоли в пределах здоровых тканей, что зачастую приводит к формированию обширного полнослойного (кожно-подкожно-жирового и костно-мышечного) дефекта. В подобных случаях жизненно важным

для пациента является не только восстановление целостности кожных покровов, но и реконструкция каркасной функции грудной стенки, обеспечение ее стабильности и ригидности для защиты легких и сердца [7].

В педиатрической практике при проведении реконструктивно-пластических оперативных вмешательств с устранением обширных пострезекционных дефектов грудной стенки крайне важно учитывать потенциал будущего роста пациентов, особенно младшей возрастной группы. Нарушение целостности скелета у ребенка неизбежно ведет к формированию деформаций, отклонению позвоночного столба от вертикальной оси и, как следствие, к локальному изменению гемодинамики, трофики тканей и органов. Замещение пострезекционных дефектов искусственными имплантатами, не обладающими потенциалом

роста, может привести к отставанию оперированной области в росте и развитии.

В связи со всеми упомянутыми факторами описанная проблема становится более многогранной, требует индивидуального и тщательно проанализированного подхода.

В настоящее время выбор материалов для пластики костно-мышечных дефектов весьма ограничен. Отечественные и зарубежные авторы упоминают в своих исследованиях такие материалы, как титановые пластины или полипропиленовые сетки, либо их комбинацию. Последующее устранение дефекта резецированного участка происходит с помощью кожно-мышечных или кожно-фасциальных лоскутов, или, если это возможно, путем первичного закрытия местными тканями без использования какого-либо импланта.

В настоящей работе описывается клиническое наблюдение ребенка 1 месяца с врожденной веретеноклеточной РМС (ВРМС) грудной стенки, которому было проведено комбинированное лечение, включавшее ПХТ и обширную резекцию с последующей реконструкцией дефектов грудной и брюшной стенок, учитываются отдаленные результаты хирургического лечения, а также приводится анализ зарубежных научных публикаций, затрагивающих указанную проблему. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Мальчик, 1 месяц, из анамнеза заболевания известно, что антенатально, на 32-й неделе внутриутробного развития, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) у плода выявлено объемное образование передней поверхности грудной и брюшной стенок. После рождения наличие новообразования подтвердилось при клиническом осмотре. Ребенок обследован в стационаре по месту жительства. Проведено комплексное лабораторно-инструментальное обследование:

- уровни онкомаркеров (альфа-фетопротеин, нейрон-специфическая енолаза, лактатдегидрогеназа) в пределах нормы;
- рентгенография грудной клетки: органы грудной клетки (ОГК) без особенностей, отмечается деформация/аномалия развития V–IX ребер справа (рисунок 1);
- УЗИ грудной стенки: в мягких тканях правой боковой поверхности грудной стенки определяется неоднородное образование с нечеткими контурами, неоднородной структуры, повышенной эхогенности, с кровотоком, охватывающее несколько

Рисунок 1

Рентгенография ОГК в прямой проекции в вертикальном положении: обращает на себя внимание изменение формы и структуры V–IX ребер справа

Figure 1

An erect chest X-ray in the frontal view: there are changes in the form and structure of the V–IX ribs on the right



ребер, переходящее на переднюю поверхность брюшной стенки справа. Образование деформирует внутреннюю поверхность грудной стенки, но не прорастает ее. Общие размеры образования не менее 30 × 50 × 60 мм;

- мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) ОГК, органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства с внутривенным (в/в) контрастированием: грудная клетка справа с деформацией и вдавлением VI–X ребер за счет наличия в грудной стенке с переходом на брюшную стенку мягкотканного образования неправильно-веретенообразной формы, расположенного преимущественно снаружи от ребер, с неровными и местами нечеткими контурами, размерами 32 × 64 × 88 мм, объемом 94 см³ (рисунок 2). В подмышечных областях визуализируются немногочисленные лимфатические узлы размерами до 10 мм. Заключение: МСКТ-признаки опухоли грудной и брюшной стенок справа. Деформация VI–X ребер справа. Умеренная подмышечная лимфаденопатия справа.

Пациент госпитализирован в отделение онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в возрасте 1 месяца 8 дней. При клиническом осмотре по правой поверхности грудной и брюшной стенок визуально и пальпаторно определяется несмещаемое объемное образование дисковидной формы, каменистой плотности, длиной 8 см, с вероятной инфильтрацией кожи, с втяжением кожи по типу «центрального рубца» (рисунок 3). Пальпация образования безболезненная. Определяется деформация грудной и брюшной стенок за счет образования. Имеет место выбухание брюшной

Рисунок 2

МСКТ ОГК и ОБП с в/в контрастированием, венозная фаза сканирования

А – коронарная проекция, срез на уровне бифуркации трахеи; Б – аксиальная проекция, срез на уровне отхождения чревного ствола от аорты. Массивное мягкотканное объемное образование грудной и брюшной стенок справа с инфильтрацией VI-X ребер справа

Figure 2

Venous-phase contrast-enhanced multislice computed tomography scans of the chest and abdominal cavity
A – coronal section at the level of the tracheal bifurcation; B – axial section at the level of the origin of the celiac artery from the aorta. A bulky soft-tissue space-occupying mass of the chest and abdominal walls on the right infiltrating the VI-X ribs on the right

**Рисунок 3**

Фотография туловища пациента справа: пунктирной линией обозначены визуально определяемые границы опухоли, стрелкой указана зона «центрального рубца»

Figure 3

A photograph of the patient's trunk on the right: a dashed line shows visually defined tumor boundaries, the arrow indicates the "central scar area"



стенки слева, вероятно, за счет смещения внутренних органов.

Пациенту выполнена биопсия опухоли и регионарных (подмышечных) лимфатических узлов справа. Заключение гистологического исследования: ВРМС, реактивные изменения в лимфатических узлах. Ребенку установлен диагноз: ВРМС мягких тканей грудной стенки справа, T2bN0M0, IIIa стадия по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study).

Пациенту начата неoadъювантная ПХТ по протоколу Немецкого общества детских гематологов и онкологов CWS guidance, версия 2009 г. [8], для группы высокого риска – проведены 2 курса терапии по схеме VAC (винкристин, актиномицин Д, циклофосфамид) с редукцией доз препаратов и заменой ифосфамида на циклофосфамид с учетом возраста. В рамках контрольного обследования после 2-го курса по данным УЗИ мягких тканей отмечена положительная динамика в виде уменьшения объема образования с 94 до 73 см³ (на 22%). Проведен 3-й курс ПХТ по схеме I²VA (винкристин, актиномицин Д, ифосфамид) с редукцией доз с учетом возраста пациента. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) мягких тканей туловища с в/в контрастированием после 3-го курса отмечена дальнейшая положи-

тельная динамика в виде уменьшения объема опухоли до 60,5 см³ (на 14%). С учетом сокращения объема опухоли на 36% от инициального после 3 курсов и хорошей переносимости ПХТ по решению междисциплинарного консилиума дальнейшая терапия продолжена без редукции доз препаратов.

Пациенту проведены 4-й и 5-й курсы ПХТ по схеме I²VA. При контрольной МРТ подтверждена стабилизация процесса (объем образования прежний – 60,5 см³). Согласно рекомендациям протокола CWS guidance, версия 2009 г. [8], после неоадьювантной ПХТ пациенту показано проведение этапа локального контроля в виде хирургического лечения. Однако с учетом распространенности опухолевого процесса оперативное вмешательство в объеме R0-резекции могло носить потенциально калечащий характер. Учитывая возраст ребенка, проведение этапа лучевой терапии в рамках локального контроля было признано невозможным. Принято решение о продолжении ПХТ в целях возможного дополнительного регресса опухоли.

Пациенту проведены 6, 7 и 8-й курсы терапии по схеме I²VA. По данным контрольной МРТ после 8-го курса ПХТ прогрессирования опухолевого процесса не отмечено, объем образования прежний – 60,5 см³.

Междисциплинарным консилиумом принято решение о проведении оперативного вмешательства с выполнением интраоперационного гистологического экспресс-исследования для оценки краев резекции и попыткой минимизации резекции здоровых тканей.

В возрасте 7,5 месяца пациенту выполнено оперативное вмешательство в объеме торакофренолапаротомии справа, резекции грудной и брюшной стенок с опухолью и с VI–X ребрами единым блоком, пластики дефекта синтетической пластиной из политетрафторэтилена (ПТФЭ).

В ходе операции окаймляющими разрезами выполнено иссечение постбиопсийного рубца, в проекции опухоли в зоне «центрального рубца» проведено иссечение участка кожи на площади 10 × 8 мм. Материал отправлен на гистологическое экспресс-исследование в целях исключения опухолевой инфильтрации кожи и подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) – атипичных клеток не выявлено. Принято решение о сохранении кожи и ПЖК в проекции опухоли. Произведен S-образный разрез кожи длиной 18 см. Кожа с ПЖК отсепарована краниально, рубцовые сращения с подлежащими тканями разделены с помощью монополярной коагуляции. На срочное гистологическое исследование отправлен фрагмент рубцовой ткани (край резекции по коже) – атипичных клеток не выявлено. Проведена торакофренолапаротомия по 10-му межреберью. Диафрагма интактна, отделена от грудной и брюшной стенок

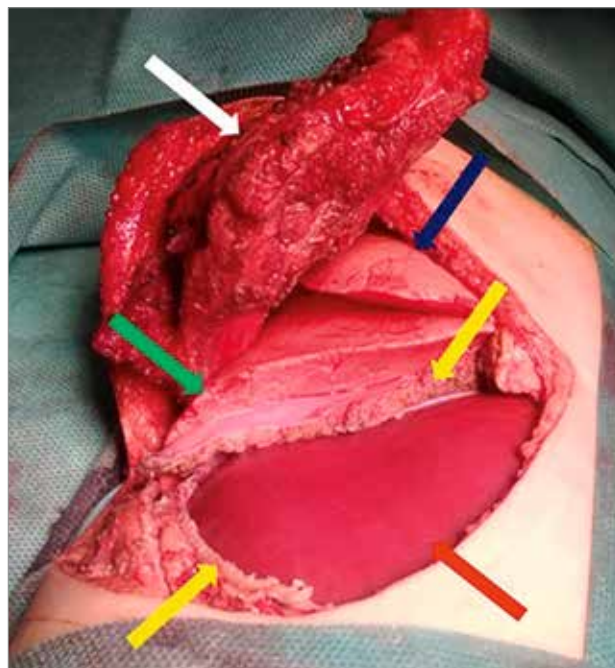
с помощью монополярной коагуляции. Грудная и брюшная стенки в проекции передней половины VI–X ребер изменены: отмечаются уплотнение, утолщение мягких тканей, взбухание межреберных промежутков, деформация ребер, пролабирование межреберных промежутков интраторакально без нарушения целостности париетальной плевры. Правое легкое интактно. Выпота, спаечного процесса в плевральной полости нет. С помощью реберных кусачек проведена резекция VI–X ребер, монополярным коагулятором выполнена резекция участка диафрагмы и брюшной стенки (рисунок 4).

Опухоль удалена единым блоком, визуально в пределах неизмененных тканей. Гемостаз достигнут биполярной коагуляцией и аппликацией воска. На гистологическое экспресс-исследование отправлены фрагменты межреберных мышц 5-го межреберного промежутка (верхний внутренний край резекции), передних зубчатых мышц (верхний наружный край резекции) – атипичных клеток не выявлено. В рамках реконструкции пострезекционного дефекта (рисунок 5) выполнено подшивание диафрагмы к мышцам боковой и передней поверхностей брюшной стенки, за счет чего объем плевральной полости справа несколько

Рисунок 4

Этап резекции грудной и брюшной стенок (интраоперационная фотография): белой стрелкой обозначена опухоль, синей – средняя доля правого легкого, зеленой – нижняя доля правого легкого, желтыми – диафрагма, красной – печень

Figure 4
The stage of resection of the chest and abdominal walls (an intraoperative image): the white arrow indicates the tumor, the blue arrow indicates the middle lobe of the right lung, the green arrow indicates the lower lobe of the right lung, the yellow arrows point to the diaphragm, the red arrow indicates the liver



увеличен. Целостность брюшной полости восстановлена.

К верхушке плевральной полости через контрапертуру установлен страховочный дренаж Ch15. Проведена пластика дефекта пластиной из ПТФЭ толщиной 0,1 см. Пластина обрезана по размеру дефекта, подшита по его периметру к межреберным мышцам, широчайшей мышце спины, хрящевым отрезкам VI–IX ребер, мышцам боковой поверхности брюшной стенки узловыми швами Prolen 3/0 (рисунок 6).

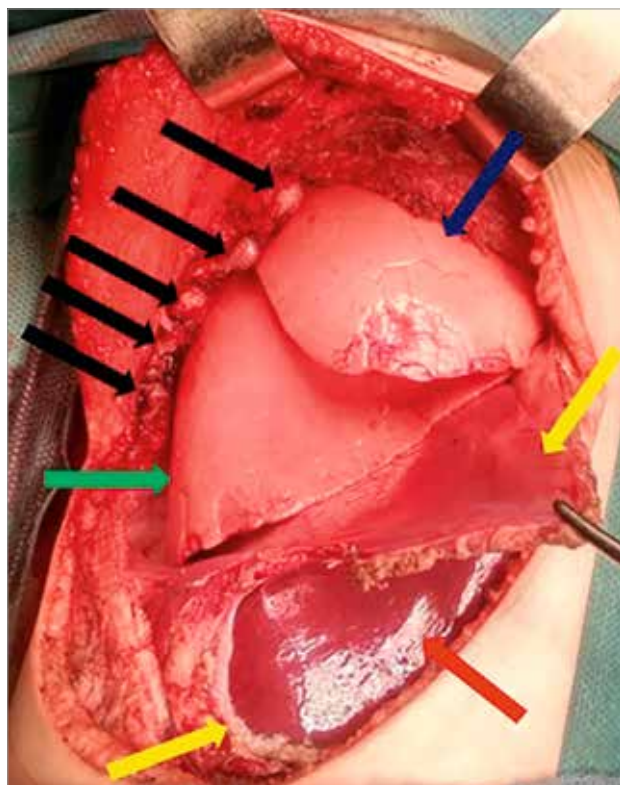
Над пластиной установлен страховочный дренаж Ch10, выведен через контрапертуру. Рана послойно ушита, на кожу в области резекции наложен внутрикожный косметический шов, в области биопсии – узловые швы. Объем интраоперационной кровопотери составил 50 мл. Плевральный дренаж присоединен к банке Боброва, налажена пассивная аспирация, дренаж над пластиной подключен к активной аспирации по Редону.

Рисунок 5

Пострезекционный дефект грудной и брюшной стенок (интраоперационная фотография): черными стрелками обозначены задние отрезки резецированных VI–X ребер справа, синей – средняя доля правого легкого, зеленой – нижняя доля правого легкого, желтыми – диафрагма (тракция на зажиме), красной – печень

Figure 5

The postresection defect of the chest and abdominal walls (an intraoperative image): the black arrows indicate the posterior segments of the resected VI–X ribs on the right, the blue arrow indicates the middle lobe of the right lung, the green arrow indicates the lower lobe of the right lung, the yellow arrows indicate the diaphragm (traction using the forceps), the red arrow points to the liver



Заключение планового гистологического исследования операционного материала: ВРМС, посттравматический патоморфоз IV степени, края резекции интактны.

Послеоперационный период протекал без осложнений на фоне стандартной сопроводительной терапии. Плевральный дренаж удален на 5-е послеоперационные сутки, дренаж из мягких тканей над пластиной – на 8-е сутки. Местно отмечено полное заживление первичным натяжением (рисунок 7).

Пациенту проведен 9-й курс ПХТ по схеме I²VA по протоколу [8]. На контрольной МСКТ ОГК и ОБП с в/в контрастированием объемных патологических образований достоверно не выявлено. В целях поддержания статуса ремиссии ребенку выполнена метронормальная химиотерапия по схеме винорелбин/циклофосфамид в течение 6 мес.

Рисунок 6

Пластика пострезекционного дефекта пластиной из ПТФЭ завершена (интраоперационная фотография)

Figure 6

Reconstruction of the postresection defect using a polytetrafluoroethylene patch is completed (an intraoperative image)



Рисунок 7

Фотография туловища пациента на 11-е послеоперационные сутки

Figure 7

A photograph showing the patient's trunk on day 11 after the surgery



В настоящее время пациент находится в ремиссии по основному заболеванию и продолжает динамическое наблюдение у детского онколога и детского хирурга-ортопеда по месту жительства. На момент осмотра через 3 года 8 мес после оперативного вмешательства (февраль 2023 г.) у ребенка отмечается выраженная деформация грудной клетки справа (рисунк 8). При этом сколиотическая деформация позвоночного столба у пациента выражена минимально (угол Кобба 9 град., рисунок 9), что мы связываем с проведением регулярных занятий лечебной физической культурой в домашних условиях и реабилитационных мероприятий в условиях лечебно-реабилитационного центра «Русское поле» НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди сарком мягких тканей у детей наиболее часто встречающимся типом является РМС, составляющая 5–8% всех детских опухолей. Примерно в 0,4–2% случаев РМС может быть врожденной, однако чаще диагностируется в возрасте 5–10 лет [9–11]. Наиболее часто с учетом гистологических и молекулярно-биологических критериев среди РМС выделяют эмбриональную (ЭРМС) и альвеолярную (АРМС) РМС [9].

ЭРМС встречается чаще, чем АРМС, обычно диагностируется у пациентов раннего и дошкольного возраста и, как правило, характеризуется более благоприятным прогнозом. АРМС встречается реже (примерно в 20% случаев), диагностируется у детей школьного и подросткового возраста, имеет крайне агрессивное клиническое течение и неблагоприятный прогноз [9].

ВРМС первоначально была описана как вариант, встречающийся у пациентов младшей возрастной группы и характеризующийся равномерной пролиферацией удлинённых веретенообразных клеток. Исследователи сходились во мнении, что клетки подобного строения имитируют гладкомышечные волокна, а преобладающими локализациями этого варианта считались паратестикулярная область и область головы и шеи. Сложилось мнение, что у взрослых ВРМС имеет более агрессивное клиническое течение по сравнению с пациентами детского возраста [9, 12, 13].

Позднее был выявлен склерозирующий подтип РМС [9, 12]. Эта опухоль, строение которой характеризуется наличием мелких клеток с минимальной рабдомиобластной дифференцировкой, располагающихся в тяжах склеротической стромы, имеет морфологическую связь с ВРМС [9, 12, 13].

Начиная с классификации Всемирной организации здравоохранения 2013 г., склерозирующий

Рисунок 8

Внешний вид пациента спереди (А) и сзади (Б) через 3 года 8 мес после оперативного лечения

Figure 8

The patient's appearance from the front (A) and from the back (B) 3 years and 8 months after the surgery



Рисунок 9

Рентгенограмма в прямой проекции в вертикальном положении: признаки S-образного сколиоза грудного и поясничного отделов позвоночника I степени через 3 года 8 мес после оперативного лечения

Figure 9

An erect X-ray in the frontal view: there are signs of S-shaped scoliosis of the first degree of the thoracic and lumbar spine 3 years and 8 months after the surgery



вариант и ВРМС рассматриваются как единый тип РМС [9, 14], сопряженный с мутациями в гене *MYO1*, возникающий у детей старшего возраста и молодых людей, с очень агрессивным клиническим поведением. Таким образом, обновленная классификация РМС включала 4 гистологических типа: ЭРМС (60% случаев), АРМС (20% случаев), ВРМС (10% случаев) и плеоморфную РМС (10% случаев) [1, 15, 16].

В особую категорию были выделены инфантильные РМС, имеющие такое же строение, как и ВРМС. Первоначально подгруппа инфантильных РМС была описана в 1993 г. под названием рабдомиофибросаркомы [17]. Из-за своей редкости эти клиниче-

ские случаи мало принимались во внимание до 2013 г., когда профессор J.M. Mosquera и его коллеги идентифицировали повторяющиеся реаранжировки гена *NCOA2* (коактиватора ядерных рецепторов) в небольшом подмножестве веретенообразных клеток при врожденных/инфантильных РМС с участием генов *SRF* и *TEAD1* [18]. В 2016 г. профессор R. Alaggio и ее коллеги сообщили о дополнительных слияниях генов при инфантильной ВРМС (*TEAD1-NCOA2*, *VGLL2-CITED2* и *VGLL2-NCOA2*) [19].

На сегодняшний день установлены и охарактеризованы только 3 клеточные линии ВРМС, полученные из остаточной опухоли после неoadъювантной ПХТ. Одна из них соответствует инфантильной форме, выделенной в 2021 г. M. Colletti и соавт. у 4-месячного ребенка [9].

У описанного нами пациента в процессе специфической терапии дополнительные молекулярно-генетические исследования не проводились. Однако при подготовке настоящей публикации был выполнен анализ ткани опухоли методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией, который не выявил мутации *MYOD1* L122R как маркера агрессивного течения заболевания.

В лечении всех типов РМС применяется комбинированный и комплексный подход, заключающийся в проведении ПХТ, хирургического вмешательства и у части пациентов – лучевой терапии. В рамках лекарственного лечения обычно используется комбинация таких препаратов, как винкристин, циклофосфамид, актиномицин Д, доксорубин, ифосфамид, этопозид и карбоплатин, при этом конкретные комбинации цитостатических препаратов различаются в зависимости от группы риска и наличия отдаленных метастазов, а также возраста пациента [1, 8, 20].

Объем и характер хирургического лечения пациентов с РМС определяются индивидуально и зависят от локализации опухоли и вовлеченности в процесс жизненно важных структур, однако во всех случаях следует стремиться к радикальной (R0) резекции новообразования. Исключение составляют пациенты, у которых существует значительный риск функциональных или косметических осложнений (например, пациенты с РМС сложной анатомической локализации в области головы, шеи, туловища с вовлечением опорно-двигательного аппарата, крупных сосудов) [1, 21].

Большинство детей с локализованными формами РМС в настоящее время достигают полного ответа при своевременном комплексном лечении. В то же время примерно у 1/3 пациентов возникают рецидивы или прогрессия РМС [1, 4, 22, 23]. Выживаемость при рецидиве/прогрессии РМС низкая, поэтому в настоящее время крайне важным является поиск новых стратегий терапии [1, 5, 24].

У описанного нами пациента выполнение радикального хирургического вмешательства с достижением чистых краев резекции позволило отказаться от проведения лучевой терапии, не ухудшив при этом прогноз заболевания.

Анализ доступных публикаций, посвященных первичным мягкотканым опухолям грудной стенки в педиатрической популяции, показал скудность данных по этой теме и малую освещенность указанной проблемы в целом и касательно пациентов раннего возраста в частности.

В 2021 г. A. Gangopadhyay и соавт. проведено крупное ретроспективное исследование, включавшее 57 пациентов как детского возраста, так и взрослых с костными и мягкоткаными саркомами грудной стенки, которым проводилось комбинированное химиотерапевтическое и хирургическое лечение [7]. На основании проведенного анализа полученных данных авторы пришли к следующим основополагающим выводам: 1) подход к терапии опухолей грудной стенки должен быть мультидисциплинарным; 2) тактика в отношении резекции опухоли в рамках локального контроля должна быть по возможности агрессивной для достижения резекции R0; 3) резекция грудной стенки всегда должна сопровождаться плановой реконструкцией мягких тканей и костных структур для обеспечения их стабильности и снижения количества осложнений.

К подобным выводам пришли также O. Wald и соавт. [25], которые проанализировали результаты лечения 25 пациентов с первичными саркомами грудной стенки в возрасте от 5 лет до 91 года. Еще одним заключением, которое сделали авторы, стало следующее: успех хирургического лечения, особенно реконструктивного этапа, напрямую связан с опытом операционной бригады и повышается в случае, если подобные операции в рамках одного медицинского центра выполняются одной и той же командой хирургов.

Исследователи из Техасского университета онкологии в статье “Chest wall reconstruction after tumor resection” [26], которая построена на историческом экскурсе в лечение опухолей грудной стенки, а также на анализе современного опыта терапии этой группы заболеваний, сделали следующие не менее важные выводы: 1) изучение данных предоперационной визуализации для корректного определения объема резекции должно быть тщательным и прицельным; 2) реконструкция должна производиться до достижения стабильности каркаса грудной стенки и защиты подлежащих органов, а также преследовать цель сохранить дыхательную функцию и предотвратить западение лопатки или иные осложнения; 3) необходимо достижение приемлемого косметического результата с учетом дальнейшего роста и развития

пациента; 4) идеальный материал для реконструкции грудной клетки должен быть достаточно податливым, чтобы принимать форму грудной клетки, достаточно жестким, чтобы предотвращать парадоксальное ее движение и защитить внутригрудные органы, долговечным, обеспечивать адгезию мягких тканей, не должен вызывать аллергических реакций, не быть токсичным и канцерогенным, должен быть биологически инертным, способным расти вместе с ребенком или приспособливаться к его росту, а также рентген-негативным; 5) укрытие дефекта может быть обеспечено первичным закрытием местными мягкими тканями, а также путем использования кожных трансплантатов, местных лоскутов, кожно-мышечных или кожно-фасциальных лоскутов на ножке, свободных лоскутов или комбинацией этих подходов.

Авторы исследования также проанализировали ранние и поздние осложнения хирургического лечения. Ранние включали в себя гематомы, серомы, раневую инфекцию и расхождение швов, плевральный выпот, пневмонию, а также отторжение сетки из-за неверно выбранного материала или погрешностей в технике реконструкции. Среди поздних осложнений наблюдались развитие сколиоза и других костных деформаций, связанный с ними болевой синдром, ограничение физической активности и рестриктивный легочный дефицит [26].

Масштабное ретроспективное исследование, проведенное в 2021 г. в Мемориальном онкологическом центре им. Слоана-Кеттеринга J.A. Saltsman и соавт., было посвящено анализу результатов лечения детей и подростков после резекции опухолей грудной стенки и включало в себя оценку выживаемости и частоты развития таких отдаленных осложнений, как сколиоз и деформация грудной клетки [2]. Авторами были проанализированы результаты хирургического лечения 76 пациентов моложе 21 года с первичными и метастатическими опухолями грудной стенки за 30-летний период. Среди вошедших в исследование пациентов 21% были с мягкоткаными саркомами. Среднее число резецированных смежных ребер составило 3 (1–5). При хирургической реконструкции в 57% случаев была использована композитная сетка Marlex, в 28% случаев – ПТФЭ Gore-Tex; у 14% пациентов было возможно первичное укрытие дефекта собственными мягкими тканями. Общая 5-летняя выживаемость во всей когорте пациентов составила 61% (медиана 50–75%). Резекция в пределах здоровых тканей (R0) была достигнута у 74 (97%) пациентов, R1 – у 2 (3%). Оба пациента с резекцией R1 подверглись second-look-операции. К ранним послеоперационным осложнениям была отнесена инфекция раны и мягких тканей, которая развилась у 3 (4%) пациентов, что потребовало удаления синтетического импланта и пересадки лоскута широ-

чайшей мышцы спины. За все время наблюдения ни у одного пациента не было отмечено нестабильности грудной клетки. В течение периода наблюдения от 0,2 года до 9 лет (медиана 2 года) после резекции и реконструкции грудной стенки у 19 (25%) пациентов развился сколиоз. На основании анализа данных авторы сделали вывод о том, что ни один фактор не стал статистически значимым в прогнозировании развития сколиоза. Однако они выявили статистически незначимую тенденцию к увеличению частоты возникновения сколиоза у пациентов с большим количеством удаленных ребер (4–5 против 1–3, $p = 0,17$), а также у пациентов с резекцией в области дорсальной поверхности грудной клетки по сравнению с резекцией по вентральной поверхности ($p = 0,055$). Возраст, пол, размер опухоли, лучевая терапия, метод реконструкции и резекция других окружающих структур статистически значимо не влияли на развитие сколиоза. Во многих более ранних международных исследованиях была отмечена прямая зависимость между возрастом пациента и риском развития сколиоза [2, 27–29], однако J.A. Saltsman и соавт. такой зависимости не обнаружили. Шестерым пациентам из 19 со сколиозом в дальнейшем потребовалось проведение хирургической коррекции деформации позвоночного столба. Авторы пришли к следующему выводу: возраст пациента до 13 лет на момент резекции и реконструкции грудной стенки явился единственным фактором, который повлиял на необходимость проведения коррекции в случае развития сколиоза ($p = 0,03$) [2, 30]. Во всех случаях корригирующая операция была выполнена по поводу прогрессирующего сколиоза со значительной деформацией и болевым синдромом.

Некоторые исследователи данной проблемы полагают, что реконструкция грудной стенки с использованием неригидных материалов (пластина из ПТФЭ или биологическая сетка) улучшает функциональные результаты [31, 32], однако J.A. Saltsman и соавт. не обнаружили влияния метода реконструкции на развитие сколиоза. M.P. Glotzbecker и соавт. было высказано предположение о том, что реконструкция грудной стенки с использованием более мягких протезов изменяет контур грудной клетки и податливость в большей степени, чем реконструкция с применением жестких материалов, что, в свою очередь, может увеличить риск развития сколиоза [33].

В представленном клиническом наблюдении использование мягкого синтетического импланта (пластины из ПТФЭ) с учетом возраста пациента показалось нам наиболее целесообразным. Несмотря на наличие факторов риска развития сколиоза (ранний возраст на момент проведения операции и

обширная резекция грудной стенки, включавшая 5 ребер), через 3 года 8 мес после вмешательства у пациента отмечаются минимальные рентгенологические признаки деформации позвоночного столба при сохранении ригидности и адекватной каркасной функции грудной клетки.

Для дальнейшего углубленного изучения вопросов резекции и реконструкции грудной стенки у пациентов детского возраста необходимо проведение мультицентровых исследований, вероятно, экспериментального характера со стандартизацией размеров пострезекционных дефектов грудной стенки, с возможностью проведения сравнения использования доступных мягких и жестких имплантов и долгосрочной фиксации отдаленных онкологических и ортопедических результатов проведенного оперативного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные опухоли грудной стенки относительно редки в детской популяции и представлены различными видами новообразований, хирургический этап лечения которых является одним из важнейших в комбинированной/комплексной терапии. В ряде

различных международных исследований показано, что резекция грудной стенки с последующей реконструкцией дефекта безопасна и эффективна у детей и подростков, при этом возможно использование вариативных комбинаций методов реконструкции. Риск развития сколиоза и деформации скелета у этих пациентов относительно высок, поэтому в послеоперационном периоде они должны в обязательном порядке находиться под динамическим наблюдением врача-ортопеда и регулярно проходить комплексные реабилитационные мероприятия.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Vystavkina N.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8032-9428>

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

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

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

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

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

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Mulita F., Parchas N., Germanos S., Papadoulas S., Maroulis I. Case report of a local recurrence of spindle cell embryonal rhabdomyosarcoma. *Med Arch* 2020; 74 (3): 240–2. DOI: 10.5455/medarh.2020.74.240-242
- Saltsman J.A., Danzer E., Hammond W.J., Rhee D., Berhe S., Monteagudo J., et al. Survival and scoliosis following resection of chest wall tumors in children and adolescents: a single-center retrospective analysis. *Ann Surg* 2021; 274 (2): e167–73. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003495
- Soyer T., Karnak I., Ciftci A.O., Senocak M.E., Tanyel F.C., Büyükpamukcu N. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood. *Pediatr Surg Int* 2006; 22 (2): 135–9. DOI: 10.1007/s00383-005-1537-z
- Hayes-Jordan A., Stoner J.A., Anderson J.R., Rodeberg D., Weiner G., Meyer W.H., et al. The impact of surgical excision in chest wall rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (5): 831–6. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.12.021
- La Quaglia M.P. Chest wall tumors in childhood and adolescence. *Semin Pediatr Surg* 2008; 17 (3): 173–80. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2008.03.007
- Lopez C., Correa A., Vaporciyan A., Austin M., Rice D., Hayes-Jordan A. Outcomes of chest wall resections in pediatric sarcoma patients. *J Pediatr Surg* 2017; 52 (1): 109–14. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.10.035
- Gangopadhyay A., Nandy K., Puj K., Sharma M., Jayaprakash D., Salunke A., et al. Primary chest wall sarcoma; a single institution experience of 3 years. *Cancer Treat Res Commun* 2021; 27: 100326. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100326
- [Electronic resource] CWS-guidance. URL: <https://fnkc.ru/fnkc/docs/CWS-2009.pdf>. (accessed 22.01.2023).
- Colletti M., Galardi A., Miele E., Di Paolo V., Russo I., De Stefanis C., et al. Establishment and characterization of a cell line (S-RMS1) derived from an infantile spindle cell rhabdomyosarcoma with SRF-NCOA2 fusion transcript. *Int J Mol Sci* 2021;

- 22 (11): 5484. DOI: 10.3390/ijms 22115484
10. Russo I., Di Paolo V., Gurnari C., Mastronuzzi A., Del Bufalo F., Di Paolo P.L., et al. Congenital rhabdomyosarcoma: a different clinical presentation in two cases. *BMC Pediatr* 2018; 18: 166. DOI: 10.1186/s12887-018-1128-5
11. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21654
12. Mentzel T., Kuhnen C. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults: clinicopathological and immunohistochemical analysis of seven new cases. *Virchows Arch* 2006; 449 (5): 554–60. DOI: 10.1007/s00428-006-0284-4
13. Nascimento A.F., Fletcher C.D.M. Spindle cell rhabdomyosarcoma in adults. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 (8): 1106–13.
14. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. (eds.). *WHO classification of tumours of soft tissue and bone*. 4th ed., vol. 5. IARC; Lyon, France; 2013.
15. Dagher R., Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist* 1999; 4 (1): 34–44.
16. Zhang J., Walsh M.F., Wu G., Edmonson M.N., Gruber T.A., Easton J., et al. Germline mutations in predisposition genes in pediatric cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (24): 2336–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1508054
17. Lundgren L., Angervall L., Stenman G., Kindblom L.G. Infantile rhabdomyofibrosarcoma: a high-grade sarcoma distinguishable from infantile fibrosarcoma and rhabdomyosarcoma. *Hum Pathol* 1993; 24 (7): 785–95. DOI: 10.1016/0046-8177(93)90017-b
18. Mosquera J.M., Sboner A., Zhang L., Kitabayashi N., Chen C.-L., Sung Y.-S., et al. Recurrent *NCOA2* gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52 (6): 538–50. DOI: 10.1002/gcc.22050
19. Alaggio R., Zhang L., Sung Y.-S., Huang S.-C., Chen C.-L., Bisogno G., et al. A Molecular study of pediatric spindle and sclerosing rhabdomyosarcoma: identification of novel and recurrent *VGLL2*-related fusions in infantile cases. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (2): 224–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000538
20. Singh A.P., Gupta A.K., Jindal A., Mangal K. Retroperitoneal spindle cell variant of embryonal rhabdomyosarcoma in a child. *Med J DY Patil Vidyapeeth* 2019; 12 (2): 177–9. DOI: 10.4103/mjdrdypu.mjdrdypu_61_18
21. Incarbone M., Pastorino U. Surgical treatment of chest wall tumors. *World J Surg* 2001; 25 (2): 218–30. DOI: 10.1007/s002680020022
22. Crist W.M., Anderson J.R., Meza J.L., Fryer C., Raney R.B., Ruymann F.B., et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with non-metastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19 (12): 3091–102. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.12.3091
23. Stevens M.C.G., Rey A., Bouvet N., Ellershaw C., Flamant F., Habrand J.L., et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOP Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol* 2005; 23 (12): 2618–28. DOI: 10.1200/JCO.2005.08.130
24. Pappo A.S., Anderson J.R., Crist W.M., Wharam M.D., Breitfeld P.P., Hawkins D., et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 3487–93. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.11.3487
25. Wald O., Islam I., Amit K., Ehud R., Eldad E., Omer O., et al. 11-year experience with Chest Wall resection and reconstruction for primary Chest Wall sarcomas. *J Cardiothorac Surg* 2020; 15 (1): 29. DOI: 10.1186/s13019-020-1064-y
26. Sandler G., Hayes-Jordan A. Chest wall reconstruction after tumor resection. *Semin Pediatr Surg* 2018; 27 (3): 200–6. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2018.05.008
27. DeRosa G.P. Progressive scoliosis following chest wall resection in children. *Spine (Phila Pa 1976)* 1985; 10 (7): 618–22. DOI: 10.1097/00007632-198509000-00005
28. Kawakami N., Winter R.B., Lonstein J.E., Denis F. Scoliosis secondary to rib resection. *J Spinal Disord* 1994; 7 (6): 522–7.
29. Scalabre A., Parot R., Hammeury F., Cunin V., Jouve J.-L., Chotel F. Prognostic risk factors for the development of scoliosis after chest wall resection for malignant tumors in children. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96 (2): e10. DOI: 10.2106/JBJS.L.01535
30. Chui C.H., Billups C.A., Pappo A.S., Rao B.N., Spunt S.L. Predictors of outcome in children and adolescents with rhabdomyosarcoma of the trunk--the St Jude Children's Research Hospital experience. *J Pediatr Surg* 2005; 40 (11): 1691–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.07.042
31. Guillén G., García L., Marhuenda C., Pellisé F., Molino J.A., Fontecha C.G., et al. Thoracic wall reconstruction with bioabsorbable plates in pediatric malignant thoracic wall tumors. *J Pediatr Surg* 2017; 52 (3): 377–81. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.08.018
32. Lin S.R., Kastenberger Z.J., Bruzoni M., Albanese C.T., Dutta S. Chest wall reconstruction using implantable cross-linked porcine dermal collagen matrix (Permacol). *J Pediatr Surg* 2012; 47 (7): 1472–5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.05.002
33. Glotzbecker M.P., Gold M., Puder M., Hresko M.T. Scoliosis after chest wall resection. *J Child Orthop* 2013; 7 (4): 301–7. DOI: 10.1007/s11832-013-0519-2

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 15.09.2023
Принята к печати 14.11.2023

Контактная информация:

Калимуллин Булат Азатович,
врач-детский онколог отделения
трансплантации гемопоэтических
стволовых клеток ГАУЗ «Детская
республиканская клиническая больница»
Минздрава Республики Татарстан
Адрес: 420138, Казань,
Оренбургский тракт, 140
E-mail: diongiran@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-144-150

Клинический случай синдрома растущей тератомы у подростка с герминогенной опухолью яичка

Б.А. Калимуллин¹, И.В. Осипова¹, В.Ю. Шапиро¹, С.Р. Талыпов², А.М. Митрофанова²

¹ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

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

Синдром растущей тератомы (СРТ) – состояние, характеризующееся парадоксальным увеличением размеров опухоли на фоне или после химиотерапевтического и/или хирургического лечения по поводу герминогенноклеточных опухолей. СРТ ввиду своей относительной редкости может ошибочно интерпретироваться как прогрессирование заболевания. Однако снижение уровня онкомаркеров альфа-фетопротеина (α-ФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови, парадоксальное увеличение размеров опухоли на фоне полихимиотерапии и верифицированный гистологический диагноз зрелой тератомы после удаления опухоли подтверждают СРТ. Приводим описание клинического наблюдения пациента, у которого наблюдается снижение уровня онкомаркеров α-ФП и ХГЧ в крови на фоне лечения, парадоксальное увеличение размеров опухоли спустя 5 мес после завершения полихимиотерапии при нормальных уровнях α-ФП, ХГЧ при гистологически подтвержденном диагнозе, что демонстрирует СРТ. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Ключевые слова: синдром растущей тератомы, дети, подростки, герминогенноклеточная опухоль, эмбриональная карцинома, зрелая тератома

Калимуллин Б.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 144–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-144-150

© 2023 by «D. Rogachev NMCRPHO»

Received 15.09.2023

Accepted 14.11.2023

Growing teratoma syndrome in an adolescent with a testicular germ cell tumor: a case report

B.A. Kalimullin¹, I.V. Osipova¹, V.Yu. Shapiro¹, S.R. Talypov², A.M. Mitrofanova²

¹Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

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

Growing teratoma syndrome (GTS) is a condition characterized by a paradoxical increase in tumor size during or after chemotherapy and/or surgical treatment for germ cell tumors. Due to its relative rarity, GTS may be misinterpreted as disease progression. However, a decrease in tumor markers (alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG)) in the blood, a paradoxical increase in tumor size during chemotherapy, and a verified histological diagnosis of mature teratoma after the tumor removal confirm GTS. Here we report a clinical case of a patient in whom we observed a decrease in tumor markers (AFP and hCG) in the blood during treatment, a paradoxical increase in the tumor size and normal AFP and hCG levels 5 months after the end of chemotherapy and a histologically verified diagnosis. These clinical features are consistent with the diagnostic criteria of GTS. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

Key words: growing teratoma syndrome, children, adolescents, germ cell tumor, embryonal carcinoma, mature teratoma

Kalimullin B.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 144–50.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-144-150

Синдром растущей тератомы (СРТ) – состояние, характеризующееся парадоксальным увеличением размеров опухоли на фоне или после химиотерапевтического и/или хирургического лечения по поводу герминогенноклеточных опухолей (ГКО).

Сами по себе ГКО составляют менее 3% всех злокачественных новообразований у детей и у подростков достигают менее 0,1 случая на 100 000 детей [1]. Частота развития СРТ у этих пациентов, по разным источникам, составляет от 2,5 до 11,7% [2–5]. Отмечено, что частота синдрома повышается по мере возрастания незрелости клеток тератомы и составляет 28,8% при G3-варианте тератомы [6].

Данный синдром впервые был описан в 1982 г. С.С. Logothetis и соавт. [2], хотя подобные клинические случаи были отмечены и ранее. Самое первое сообщение о «созревании» опухоли сделал D.W. Smithers из Онкологической клиники Лондона в 1969 г. [7]. Затем начали появляться статьи с описанием феномена химиотерапевтической ретроконверсии. И только в 2004 г. Н. Amsalem и соавт. пришли к заключению, что химиотерапевтическая ретроконверсия и СРТ являются проявлениями одного и того же процесса.

Е.С. Bentivegna и соавт. провели анализ 196 случаев незрелой тератомы в период с 1983 по 2014 г. У 38 (19%) пациентов в последу-

ющем развился СРТ. Средний возраст при диагностике составлял 26 лет (диапазон 8 лет – 41 год), а средняя задержка между диагнозом незрелой тератомы и СРТ – 7 мес (диапазон 3–84 мес). Полная циторедуктивная терапия была проведена только 25 пациентам [8].

В 2015 г. О.Г. Желудкова и соавт. описали СРТ у пациента с интракраниальной ГКО. ГКО составляют всего 0,4% среди всех опухолей головного мозга.

В Онкологическом центре им. М.Д. Андерсона были изучены случаи СРТ у пациентов с герминогенной опухолью яичка в период с 1980 по 2003 г. По полученным данным, частота СРТ среди пациентов с герминогенной опухолью яичка составляет 2,2% [9].

Таким образом, СРТ был описан при любых локализациях герминогенных опухолей [10].

СРТ ввиду своей относительной редкости может ошибочно интерпретироваться как прогрессирование заболевания. Однако снижение уровня онкомаркеров альфа-фетопротеина (α -ФП) и хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в крови, парадоксальное увеличение размеров опухоли на фоне полихимиотерапии (ПХТ) и верифицированный гистологический диагноз зрелой тератомы после удаления опухоли подтверждают СРТ [11, 12].

Известно, что зрелая тератома является химио- и радиорезистентной опухолью, единственной терапевтической опцией которой является хирургическое лечение.

Прогноз при СРТ зависит от нескольких факторов: знания феномена, соблюдения сроков обследования пациента при проведении химиотерапии, раннего выявления парадоксального ответа на химиотерапию, тотального удаления опухоли. При полностью резецированной тератоме прогноз, как правило, благоприятный – 5-летняя выживаемость считается равной 89–90% [13]. Наличие остаточной опухоли или метастазов после частичного удаления имеет плохой прогноз, так как растущая опухоль нечувствительна ни к лучевой терапии, ни к химиотерапии [14]. Раннее выявление феномена СРТ и раннее удаление опухоли являются крайне важными для излечения пациента.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У мальчика в возрасте 16,5 года первыми признаками заболевания явились боли в спине в сентябре 2021 г. Ситуация по месту жительства расценена как остеохондроз, по поводу чего в декабре 2021 г. подросток получил лечение в дневном стационаре по месту жительства. Через 4 мес от дебюта заболевания пациент заметил образование в левой околоключичной области. Тогда же при обследовании по месту жительства на компьютерных томограммах

органов грудной клетки обнаружены объемные образования в мягких тканях надключичной области слева, множественные очаги в легких. На рентгеновских компьютерных томограммах (РКТ) органов брюшной полости, малого таза, мошонки выявлены объемные образования в верхнем этаже брюшной полости с каудальным распространением и в мошонке.

Больной был направлен в Детскую республиканскую клиническую больницу г. Казани.

Объективный статус при первичном поступлении: температура тела 36,7°C, частота дыхательных движений – 18/мин, частота сердечных сокращений – 90/мин, артериальное давление – 120/85 мм рт. ст. Состояние пациента тяжелое за счет опухолевого синдрома. Сознание ясное. Самочувствие не нарушено. Ребенок правильного телосложения, питание нормальное. Очаговой симптоматики нет. Кожные покровы умеренной бледности, на лице и теле акне. Видимые слизистые бледные, чистые. В зеве чисто. В левой надключичной области визуализируется округлое образование, пальпаторно плотное, диаметром до 25 мм. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Суставы внешне не изменены, движения в полном объеме. Носовое дыхание свободное. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот правильной формы, мягкий, безболезненный, патологические образования не пальпируются. Печень пальпируется краем +2 см, селезенка не пальпируется. Стул оформлен. Диурез адекватный. Наружные половые органы сформированы по мужскому типу. Мошонка увеличена за счет плотного опухолевидного образования, вероятнее всего, исходящего из левого яичка, размерами до 16 × 12 см. Размеры правого яичка 4 × 3 см. Кожа мошонки незначительно гиперемирована.

Лабораторно при поступлении незначительный лейкоцитоз 11 тыс/мкл, повышение лактатдегидрогеназы до 1255 Ед/л, уровень α -ФП 3714,0 МЕ/мл, ХГЧ 9136,0 мЕд/мл. Функциональные пробы печени и почек без отклонений.

На компьютерной томографии с контрастным усилением определяется конгломерат сливных забрюшинных лимфатических узлов 151 × 81 × 140 мм (890 см³), протяженностью от уровня Th11 до уровня L5, муфтообразно охватывающий брюшную аорту, сосуды почек, интимно прилежит к воротам печени, поджелудочной железе, к синусам почек, без достоверных признаков инвазии, оттесняет и сдавливает мочеточники с обеих сторон, оттесняет кишечник (рисунки 1).

Мошонка резко увеличена в размерах, в полости определяется образование неоднородной структуры 84 × 83 × 87 мм с наличием кистозных компонентов

и единичных кальцинатов, при внутривенном контрастировании неоднородно накапливает контраст – более вероятно, левое яичко. Правое яичко оттеснено кверху, $46 \times 35 \times 41$ мм. В полости мошонки определяется жидкость (рисунок 2).

В обоих легких полисегментарно определяются множественные рассеянные очаги уплотнения, максимально справа в S3 – 16×14 мм (единичные с воздушными полостями – распад?), максимально слева в S9 – 21×20 мм (рисунок 3).

Сцинтиграфических признаков очагового поражения костей не выявлено.

В костном мозге опухолевых клеток не обнаружено.

Оперативное лечение в объеме орхофуникулэктомии слева, биопсия правого яичка выполнены в феврале 2022 г.

Проведены гистологическое и иммуногистохимическое исследования препаратов в федеральном центре. Микроскопическое описание: в доставленном

Рисунок 1

РКТ органов брюшной полости, малого таза от 02.2022: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза

РКТ-данные за метастазы в забрюшинных лимфатических узлах, гидронефроз левой почки, снижение выделительной функции почек

Figure 1

X-ray computed tomography (CT) of the abdomen and the lesser pelvis performed in February 2022: А – native phase; Б – arterial phase; В – venous phase

CT signs of retroperitoneal lymph node metastases, hydronephrosis of the left kidney, and impaired excretory function of the kidneys



Рисунок 2

РКТ мошонки от 02.2022, артериальная фаза

РКТ-данные за образование в полости мошонки (больше за опухоль левого яичка), гидроцеле

Figure 2

X-ray CT of the scrotum performed in February 2022, arterial phase

CT signs of a mass in the scrotum (more suggestive of a tumor of the left testicle), scrotal hydroceles



Рисунок 3

РКТ органов грудной клетки от 01.2022: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза

Множественные рассеянные очаги уплотнения в обоих легких. Свободная жидкость в плевральных полостях не определяется. Трахея и крупные бронхи проходимы. Лимфатические узлы средостения не увеличены, определяются бронхопульмональные лимфатические узлы справа до 19×17 мм. Сердце и крупные сосуды без особенностей

Figure 3

X-ray CT of the chest performed in January 2022: А – native phase; Б – arterial phase; В – venous phase

There are multiple areas of induration in both lungs. There is no free fluid in the pleural cavities. The trachea and the larger bronchi are patent. The mediastinal lymph nodes are unenlarged; there are bronchopulmonary lymph nodes on the right up to 19×17 mm in size. The heart and major vessels are unremarkable



материале фрагменты ткани яичка с ростом многокомпонентного новообразования. Опухоль сформирована хрящевой, соединительной, гладкомышечной, жировой тканями. Видны кисты, выстланные кишечным и респираторным эпителием, местами – многослойным плоским ороговевающим эпителием с подлежащими придатками кожи. Во многих полях зрения видны фокусы роста крупноклеточной аденоматоидной опухоли из анаплазированных элементов с гиперхромными ядрами. Очаговая инвазия в белочную оболочку. В отдельных полях видны PAS-позитивные глобулы. Проведено иммуногистохимическое исследование с CD30, AFP, panCK, oct3/4, Sall4. Аденоматоидный компонент опухоли экспрессирует Sall4, panCK, oct3/4, CD30. В одном из блоков (1-7-1044) виден фрагмент ткани яичка обычного строения. Два фрагмента костного мозга без признаков опухолевого поражения. Заключение: ГКО более одного гистологического типа: эмбриональная карцинома в зрелой тератоме, pT2bN1M1, IIIB стадия по классификации LUGANO.

Учитывая повышение значений α -ФП и ХГЧ в крови, следует предположить о возможном наличии в новообразовании фокусов опухоли желточного мешка и хориокарциномы, которые не были выявлены гистологически.

Согласно федеральным клиническим рекомендациям, утвержденным в 2020 г., пациент получил 4 курса ПХТ по схеме PEI (этопозид 100 мг/м² в 1–3-е сутки, цисплатин 20 мг/м² в 1–5-е сутки, ифосфамид 1500 мг/м² в 1–5-е сутки). Сроки проведения – февраль–апрель 2022 г. Тайминги соблюдены. Переносимость терапии удовлетворительная. Схема терапии представлена на рисунке 4.

Динамика: клинически отмечается регресс надключичного образования к началу 2-го курса терапии.

Уровень ХГЧ нормализовался к 3-му курсу PEI, α -ФП снижался в динамике до минимального (рисунк 5).

Согласно протоколу, после 3 курсов ПХТ проведена контрольная визуализация. В легких отмечается положительная динамика в виде отсутствия визуализации ранее описанных очагов. Сохраняется визуализация единичных мелких очагов. Буллы в правом и левом легком. В брюшной полости сохраняется визуализация патологической ткани забрюшинного пространства в виде конгломерата узлов неоднородной плотности с участками, не накапливающими контраст (полости распада?), и с очагами уплотнения, общими размерами 167 × 61 × 106 мм (561 см³).

В связи с положительной динамикой на фоне лечения решено провести 4-й курс PEI.

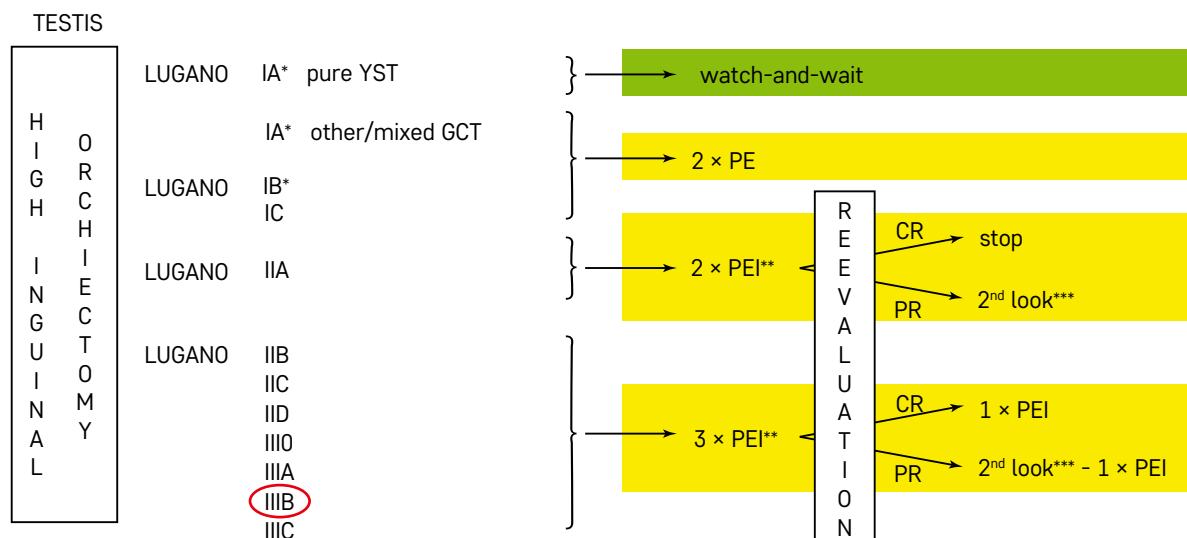
После 4-го курса ПХТ в брюшной полости сохраняется визуализация ранее описанных очагов, без изменения размеров, без достоверного накопления контрастного препарата (рисунк 6). Уровень α -ФП 113,9 МЕ/мл, ХГЧ 0,417 мЕд/мл (апрель 2022 г.).

Заключение врачебного консилиума федерального центра от 05.2022: учитывая гистологический тип опухоли, инициальное распространение опухолевого процесса, агрессивное течение и неблагоприятный прогноз, рекомендовано проведение РКТ-визуализации в более ранние сроки.

Согласно полученным рекомендациям в конце мая 2022 г. было проведено контрольное обследование.

Рисунок 4
Схема терапии. Протокол MAKEI-2005 [15]

Figure 4
A treatment scheme. The MAKEI-2005 protocol [15]



По данным РКТ – без динамики. Уровень α -ФП 20,86 МЕ/мл, ХГЧ < 0,1 мЕд/мл (30.05.2022).

Врачебным консилиумом федерального центра от 05.2022 в связи с отсутствием отрицательной динамики со стороны метастатических очагов, нормализовавшимся уровнем β -ХГЧ и продолженным снижением уровня α -ФП показано активное динамическое наблюдение по месту жительства.

Учитывая данные рекомендации федерального центра, от хирургического вмешательства на тот момент решено воздержаться.

В сентябре 2022 г. при плановом осмотре на РКТ отмечается отрицательная динамика в виде умерен-

ного увеличения размеров образования забрюшинного пространства, объем 592 см³ (рисунок 7).

В декабре 2022 г. пациент находился в хирургическом отделении федерального центра.

На позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии всего тела с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (референсные зоны SUV_{max}: печень – 2,1; пул крови – 1,2) от 12.2022 определяется патологическая метаболическая активность гетерогенных конгломератов лимфатических узлов (SUV_{max} = 2), расположенных выше и ниже диафрагмы (превертебрально справа на уровне Th11–L2-позвонков и забрюшинно); отрицательная динамика по сравнению

Рисунок 5

Динамика уровня маркеров α -ФП и ХГЧ во время терапии и дальнейшего наблюдения. Отмечаются стабильное снижение и нормализация значений α -ФП и ХГЧ на фоне лечения.

Figure 5

Changes in tumor markers (alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG)) during treatment and follow-up. There is a constant decline/normalization in AFP and hCG levels during treatment.

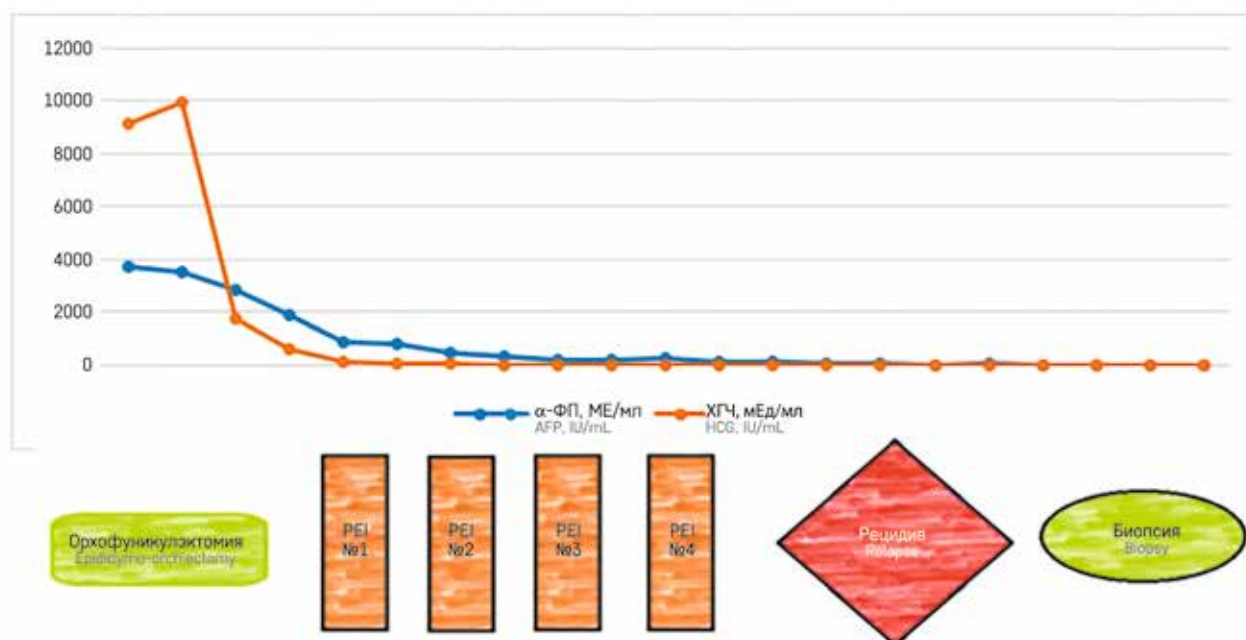


Рисунок 6

РКТ органов брюшной полости от 04.2022: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза. В сравнении с предыдущим исследованием (от 02.2022) динамика патологических изменений умеренно положительная. Сохраняется визуализация патологической ткани забрюшинного пространства в виде конгломерата узлов неоднородной плотности с уменьшением размеров в динамике. Небольшое расширение чашечно-лоханочной системы левой почки, отек паранефральной клетчатки слева, снижение экскреторной функции почек. Коллатеральные извитые венозные сосуды в околопочечной клетчатке слева.

Figure 6

X-ray CT of the abdominal cavity performed in April 2022: A – native phase; B – arterial phase; B – venous phase. The new findings suggest a moderate improvement in comparison with the results of the previous investigation performed in February 2022. The abnormal tissue in the retroperitoneal space visualized as a conglomerate of nodes of heterogeneous density is still present, however it has decreased in size. The CT shows mild dilation of the pelvicalyceal system of the left kidney, perinephric fat stranding on the left, and impaired excretory function of the kidneys. There are collateral convoluted venous vessels in the perirenal fat on the left.



с предыдущим исследованием (от 09.2022). Объем образования забрюшинного пространства 1064 см³. Аналогичное образование вдоль пищевода, распространяясь через пищеводное отверстие диафрагмы, объем 51 см³.

Уровень α -ФП 14,1 МЕ/мл, ХГЧ < 1,2 мЕд/мл (12.2022).

15.12.2022 выполнено оперативное вмешательство: торакоскопия справа, эксцизионная биопсия опухоли заднего средостения. Гистологическое заключение: зрелая тератома.

На РКТ от 01.2023, выполненных с контрастным усилением по месту жительства, сохраняется конгломерат забрюшинных лимфатических узлов неоднородной плотности за счет кистозного компонента, общими размерами до 184 × 64 × 109 мм. При внутривенном контрастном усилении незначительно накапливает контраст солидным компонентом. Муфтообразно охватывает аорту, чревный ствол и почечные сосуды, доходит латерально до ворот почек, слева частично распространяется вдоль структур чашечно-лоханочной системы – без достоверных признаков инвазии в органы (рисунок 8).

В феврале 2023 г. пациенту проведена еще одна операция с циторедуктивной целью – резекция

внутрибрюшных опухолевых узлов. Удалено до 70% опухолевой массы.

Гистологическое заключение от 02.2023: очагово на поверхности визуализируется восковидная опухоль желтовато-серого цвета. На разрезе в большем фрагменте солидно-кистозная опухоль, солидный компонент за счет желтовато-розовой волокнистой ткани, кисты с гладкими внутренними стенками диаметром до 5,0 см, между кистозным и солидным компонентами визуализируется желтый тяж, напоминающий кору надпочечника. В среднем фрагменте на разрезе солидно-кистозное образование серовато-розового цвета, кисты заполнены прозрачным или желтоватым содержимым, местами слизистым. По периферии опухоли мелкоузловые очаги хрящевидной плотности. В толще зрелого компонента в отдельных очагах визуализируется веретеноклеточная ткань, сформированная разнонаправленными пучками из крупных и среднего размера элементов. Цитоплазма обильная, эозинофильная, местами с просветлениями. Ядра округлые и овоидные, местами изогнутые, встречаются гигантские гиперхромные. Митотическая активность крайне высокая – 18 фигур митозов на 10 полей зрения при увеличении ×400. Веретеноклеточный компонент экспрессирует INI1, bcl2, H3K27me, Caldesmon,

Рисунок 7

РКТ органов брюшной полости от 09.2022: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза. По сравнению с предыдущим исследованием (от 05.2022) сохраняется образование (конгломерат лимфатических узлов) забрюшинного пространства, отмечается умеренное увеличение размеров. Умеренно выраженный гидронефроз левой почки.

Figure 7

X-ray CT of the abdominal cavity performed in September 2022: A – native phase; Б – arterial phase; В – venous phase. In comparison with the findings of the previous investigation performed in May 2022, the mass (the lymph node conglomerate) of the retroperitoneal space is still present, a moderate increase in its size is observed. There is moderate hydronephrosis of the left kidney.

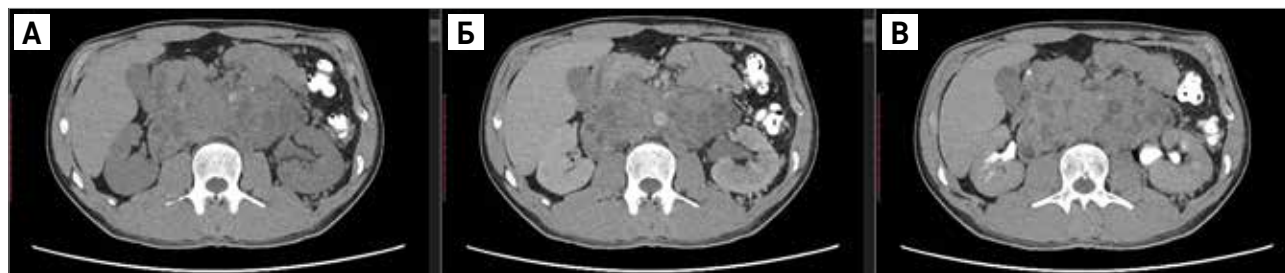


Рисунок 8

РКТ органов брюшной полости от 01.2023: А – нативная фаза; Б – артериальная фаза; В – венозная фаза. По сравнению с предыдущим исследованием (от 09.2022) – с отрицательной динамикой, сохраняется конгломерат забрюшинных лимфатических узлов с увеличением размеров. Портальная гипертензия. Гидронефроз (пиелозктазия).

Figure 8

X-ray CT of the abdominal cavity performed in January 2023: A – native phase; Б – arterial phase; В – venous phase. In comparison with the findings of the previous investigation performed in September 2022, there are negative changes, the retroperitoneal lymph node conglomerate is still present, an increase in its size is observed. Portal hypertension. Hydronephrosis (pyelectasis).



фокально – CD34, Desmin, p16, CD99, единичные клетки – p63. Данный компонент со всех сторон ограничен зрелым.

Признаков наличия эмбриональной карциномы в материале нет.

Морфологическая картина соответствует тератоме с соматическим типом злокачественности в сочетании с веретенноклеточной недифференцированной саркомой high grade. Злокачественный компонент со всех сторон окружен зрелым.

Таким образом, у пациента с эмбриональной карциномой в зрелой тератоме обнаружен еще один гистологически подтвержденный тип опухоли.

Учитывая, что объемное образование в брюшной полости имелось с самого начала заболевания, невозможно с полной уверенностью определить, имелась ли данная опухоль изначально в толще опухолевой массы или переродилась из гетерогенных клеток тератомы. Согласно литературным данным, наиболее распространенной гистологией злокачественной трансформации тератомы является саркома [16].

По рекомендации федерального центра пациенту проводится терапия по протоколу CWS 2014 по схемам I²VAd, I²VA, включающим в себя ифосфамид, винкристин, дактиномицин, доксорубицин.

На данный момент пациент продолжает лечение по месту жительства. Длительность наблюдения с момента поступления в стационар – 22 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На данном клиническом примере мы видим снижение уровня онкомаркеров α -ФП и ХГЧ в крови на фоне лечения, парадоксальное увеличение размеров опухоли спустя 5 мес после завершения ПХТ при нормальных уровнях α -ФП, ХГЧ при гистологически подтвержденном диагнозе, что демонстрирует СРТ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kalimullin B.A. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-4620-0568>

Osipova I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

Shapiro V.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6318-1003>

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

Mitrofanova A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0368-2708>

Литература

- [Электронный ресурс] Экстракраниальные герминогенно-клеточные опухоли. Клинические рекомендации. Национальное общество детских гематологов и онкологов. М.; 2020. URL: http://nodgo.org/sites/default/files/KP_экстракраниальные_герминогенно-клеточные_опухоли_дети_2020.pdf. (дата обращения 20.11.2023).
- Logothetis C.J., Samuels M.I., Trindade A., Johnson D.E. The growing teratoma syndrome. *Cancer* 1982; 8 (50): 1629–35.
- Tangitgamol S., Manusirivithaya S., Leelahakom S., Thawaramara T., Suekwatana P., Sheanakul C. The growing teratoma syndrome: a case report and a review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2006; (16): 384–90.
- Hariprasad R., Kumar L., Janga D., Kumar S., Vijayaraghavan M. Growing teratoma syndrome of ovary. *Int J Clin Oncol* 2008; (13): 83–7.
- Zagame L., Pautier P., Duville P., Castaigne D., Patte C., Lhomme C. Growing teratoma syndrome after ovarian germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006; (108): 509–14. DOI: 10.1097/01.AOG.0000231686.94924.41
- Chua T.C., Yan T.D., Saxena A., Morris D.L. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as highly morbid procedure? A systemic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; (249): 900–7. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a45d86
- Smithers D.W. Maturation in human tumors. *Lancet* 1969; 7627 (294): 949–52.
- Bentivegna E., Azais H., Uzan C., Leary A., Pautier P., Gonthier C., et al. Surgical outcome after debulking surgery for intraabdominal ovarian growing teratoma syndrome: analysis of 38 cases. *Ann Surg Oncol* 2015; 3 (22): 964–70.
- Spies P.E., Kassouf W., Brown G.A., Kamat A.M., Liu P., Gomez J.A., et al. Surgical management of growing teratoma syndrome: the M.D. Anderson cancer center experience. *J Urol* 2007; 4 (177): 1330–4.
- Zheludkova O.G., Shishkina L.V., Konovalov A.N., Ryzhova M.V., Kislyakov A.N., Ozerov S.S., et al. Growing teratoma syndrome in a patient with intracranial germ cell tumor. *Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko* 2015; 79 (3): 69–74.
- Kellie S.J., Boyce H., Dunkel I.J. Primary chemotherapy for intracranial nongerminomatous germ cell tumors: results of the second international CNS germ cell study group protocol. *J Clin Oncol* 2004; 22: 846–53.
- Matsutani M., Sano K., Takakura K., Fujimaki T., Nakamura O., Funata T., Seto T. Primary intracranial germ cell tumors: a clinical analysis of 153 histologically verified cases. *J Neurosurg* 1997; 86: 446–55.
- Gorbatiy V., Spiess P.E., Pisters L.L. The growing teratoma syndrome: current review of the literature. *Indian J Urol* 2009; 25: 186–9. DOI: 10.4103/0970-1591.52910
- Kim C.Y., Choi J.W., Lee J.Y., Kim S.K., Wang K.C., Park S.H., et al. Intracranial growing teratoma syndrome: clinical characteristics and treatment strategy. *J Neurooncol* 2011; 101: 109–15.
- [Electronic resource] https://www.skion.nl/workspace/uploads/E_final_15062011.pdf (accessed 20.11.2023)
- Guo C.C., Punar M., Contreras A.L., Tu S.M., Pisters L., Tamboli P., et al. Testicular germ cell tumors with sarcomatous components: an analysis of 33 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1173–8. DOI: 10.1097/PAS.0b013e3181adb9d7

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

Молекулярная биология нефробластомы в контексте развития почечной ткани

И.А. Кисляк, А.Е. Друй

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

В данной работе представлен обзор литературы по молекулярной биологии нефробластомы. Рассмотрены белок-кодирующие гены, мутации в которых наиболее часто приводят к развитию опухоли Вильмса. Проанализирована роль этих генов как в нормальном формировании почечной ткани, так и при патологии. Особое внимание уделено развитию почек в эмбриональном периоде и тому, как те или иные мутации в ключевых генах могут нарушать нормальное формирование ткани почки, приводя к возникновению нефробластомы.

Ключевые слова: нефробластома, опухоль Вильмса, развитие почек, *WT1*, *CTNNB*, β -катенин, *WTX*, *TP53*, *MYCN*, *FBXW7*, *CTR9*, *MLL1*, *SIX1*, *SIX2*, *WNT4*, *YAP/TAZ*

Кисляк И.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 151–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

Molecular biology of nephroblastoma in the context of kidney development

I.A. Kislyak, A.E. Drui

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 literature review of nephroblastoma molecular biology. In this article, we explored protein-coding genes in which mutations are the most common cause of Wilms' tumor. We analyzed the role of these genes both in normal renal development and in Wilms' tumorigenesis. Our special attention was focused on the embryonic development of the kidneys and how mutations in certain genes can disrupt normal nephrogenesis leading to the emergence of nephroblastoma.

Key words: *nephroblastoma*, *Wilms' tumor*, *kidney development*, *WT1*, *CTNNB*, β -catenin, *WTX*, *TP53*, *MYCN*, *FBXW7*, *CTR9*, *MLL1*, *SIX1*, *SIX2*, *WNT4*, *YAP/TAZ*

Kislyak I.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023; 22 (4): 151–7.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

Нефробластома (опухоль Вильмса) является весьма распространенным онкологическим заболеванием у детей, уступая по частоте лишь гемобластомам и опухолям нервной системы, и встречается у 4% больных до 14 лет [1].

Развитие опухоли Вильмса тесно связано с эмбриональным гистогенезом почечной ткани. В регуляцию процесса формирования нефронов вовлечено большое количество генов, aberrации которых блокируют нормальное созревание почечной паренхимы, способствуют персистенции эмбриональных структур и развитию нефробластомы. Этим определяется морфологическое сходство незрелой ткани почки, в которой окончательная архитектура ткани еще не сформировалась, нефрогенных остатков и опухолевой бластомы [2]. В данном обзоре рассмотрены основные гены, мутации в которых приводят к развитию нефробластомы, и связь этих мутаций с нарушением нормального развития почечной ткани.

Формирование ткани почки

Окончательная почка (метанефрос), начинающая функционировать у плода со второй половины

эмбриогенеза вместо первичной почки (мезонефроса), развивается из нефрогенной ткани, являющейся несегментированной мезодермой каудальной части зародыша [3]. Несегментированная мезодерма дает начало 3 типам клеток: 1) эпителиоцитам мезонефрального (вольфового) протока; 2) *SIX2*-положительным (мезенхимальным) клеткам, из которых сформируется каналец нефрона; 3) *FOXD1*-положительным клеткам, которые дадут начало стромальным клеткам. Развитие нефронов начинается, когда мезонефральный проток формирует ответвление, контактирующее с метанефральной мезенхимой – *SIX2*-положительными клетками, из которых разовьются почечные канальцы. При контакте с клетками протока мезенхимальные клетки оседают на конце последнего, после чего претерпевают мезенхимально-эпителиальный переход (MET) и образуют почечную везикулу, которая, претерпев ряд последовательных морфологических модификаций, сливается одним концом с протоком, а другим концом образует капсулу Шумлянско-Боумана. В процессе развития в человеческой почке появится ~1 млн нефронов [2].

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 01.03.2023
Принята к печати 03.04.2023

Контактная информация:

Друй Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: dr-drui@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.03.2023
Accepted 03.04.2023

Correspondence:

Alexander E. Drui, Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Oncology 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: dr-drui@yandex.ru

Генный контроль развития нефронов и опухоль Вильмса

Как было сказано ранее, для образования почечных канальцев необходим процесс MET клеток метанефральной мезенхимы. Каким образом индуцируется данный процесс?

Клетки метанефральной мезенхимы, являющиеся SIX2-положительными, получают паракринный сигнал гликопротеина WNT9b, что приводит к накоплению в них β -катенина, который участвует в 2 вариантах клеточного развития: в одном случае клетки подвергаются MET и становятся эпителиальными, в другом – пролиферируют и поддерживают свою популяцию. Это достигается активацией β -катенином различных транскрипционных программ. Возможно также, что для процесса дифференцировки в эпителиоциты необходима структурная роль β -катенина, так как он необходим для образования межклеточных адгезионных контактов с помощью кадгеринов. Но каким образом происходит выбор в сторону дифференцировки в эпителиальные клетки, если β -катенин способен стимулировать оба варианта развития?

Ответ заключается в том, что мезенхимальные клетки окружены стромой, клетки которой экспрессируют протоадгерин FAT4. В мезенхимальных клетках, связывающих на своей поверхности FAT4 стромальных клеток, активируется сигнальный путь Hippo. Это приводит к фосфорилированию белка YAP/TAZ и его деградации в протеасомах, в результате чего не активируется транскрипция определенных целевых генов. В такой ситуации, когда транскрипция целевых генов *Yap/Taz* неактивна, β -катенин направляет мезенхимальные клетки в сторону дифференцировки, что в итоге приводит к формированию почечных канальцев.

Но мезенхимальные клетки занимают определенный объем, и те клетки, которые расположены в глубине, не имеют контактов со стромальными клетками. По этой причине в таких клетках не активируется путь Hippo, в результате YAP/TAZ проникает в ядро и активирует транскрипцию своих целевых генов. Это приводит к тому, что β -катенин заставляет мезенхимальные клетки пролиферировать. Следствием этого является то, что дифференцировка клеток осуществляется по периферии, что и приводит к формированию канальца.

Однако влияние β -катенина на эволюцию клеток в отсутствие YAP/TAZ в ядре – лишь первый шаг на пути дифференцировки. Для дальнейшей регуляции дифференцировки мезенхимальных клеток необходим белок WT1. Молекулы WT1 напрямую регулируют экспрессию гена *WNT4*, модифицируя гистоны H3 его локуса. Активация молекулой WNT4

своего рецептора запускает WNT/ β -катениновый путь, что в данном случае окончательно направляет клетки в сторону дифференцировки в эпителиоциты почечных канальцев. В мезенхимальных клетках развивающейся почки WT1 удерживает локус *WNT4* в активном состоянии, в то время как, например, в сердце экспрессия *WNT4* подавлена. Мутации гена *WT1* могут объяснить, почему в опухоли Вильмса нарушена дифференцировка ткани: снижение количества активирующего транскрипционного фактора WT1 приводит к недостаточности белков WNT4, что тормозит MET и образование почечных канальцев.

Есть еще один фактор, способствующий пролиферации мезенхимальных клеток, – белок N-Мус. В норме в развивающейся почке активность N-Мус большая, что связано с высокой экспрессией гена *MYCN* (за счет активирующего влияния факторов транскрипции SIX1 и SIX2) и тем фактом, что фосфатаза EYA1 дефосфорилирует N-Мус по положению Thr58, тем самым не давая белку быть разрушенным. N-Мус является митогеном и стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток. Все описанные события изображены на рисунке.

Рассмотрим гены и их продукты, участвующие в регуляции формирования ткани почки, а также некоторые другие гены, мутации которых обнаруживаются в нефробластомах.

Ген *WT1* и белок WT1

Первым обнаруженным геном, ассоциированным с нефробластомой, был *WT1*. Этот ген участвует в развитии мочеполовой системы (наиболее выраженная экспрессия наблюдается в эндометрии, яичках, яичниках, селезенке и почках) и обнаруживается в ~12% опухолей Вильмса. Он располагается в локусе 11p13, имеет длину 47 765 пар нуклеотидов (п. н.) и содержит 12 экзонов [4]. Однако канонический транскрипт (NM_024426.6) состоит из 10 экзонов.

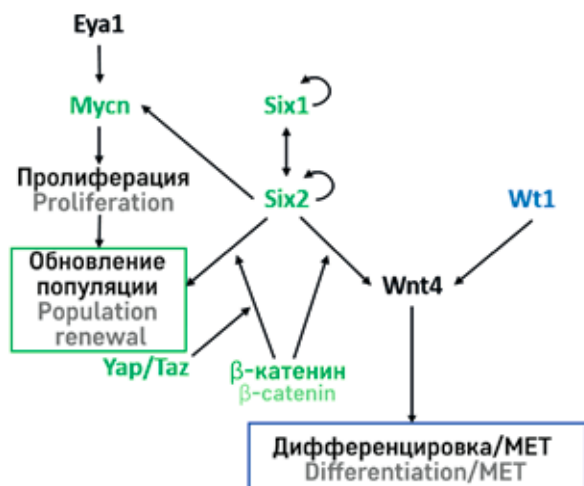
Белок WT1 представляет собой транскрипционный фактор, в настоящий момент известно 6 его изоформ, образующихся в клетке путем альтернативного сплайсинга: изоформа D (состоит из 522 аминокислотных остатков), изоформа A (502 аминокислотных остатка), изоформа B (519 аминокислотных остатков), изоформа E (302 аминокислотных остатка), изоформа F (288 аминокислотных остатков) и изоформа G (126 аминокислотных остатков). Область, прилегающая к С-концу белка, содержит 4 повторяющихся элемента супервторичной структуры – «цинковые пальцы», кодируемые экзонами 7–10 и участвующие в связывании ДНК. Область, прилегающая к N-концу, содержит богатый пролином и глутамином участок [5].

Рисунок

Изменения генной регуляции развития нефронов в клетках нефробластомы
 SIX2-положительные клетки метанефральной мезенхимы способны как обновлять свою популяцию, так и дифференцироваться в эпителиальные клетки путем MET. Оба процесса регулирует β -катенин, однако в нефробластомах повышено количество YAP/TAZ, что смещает равновесие в сторону пролиферации, которой способствует также повышенный уровень экспрессии гена *MYCN*. Экспрессия *MYCN* зависит от *EYA1* и *SIX2*, уровень последнего определяется *SIX1*. Экспрессия гена белка *WT1*, необходимого для окончательной дифференцировки мезенхимальных клеток в эпителиальные, снижена в опухоли Вильмса. Зеленым цветом выделены белки, гены которых гиперэкспрессируются в нефробластомах, синим – которые обладают пониженной экспрессией

Figure

Alterations in gene regulation involved in nephron development in nephroblastoma cells
 SIX2-positive cells of the metanephric mesenchyme have the ability to both self-renew their population and to differentiate into epithelial cells via mesenchymal-epithelial transition (MET). Both of these scenarios are regulated by β -catenin, however nephroblastoma cells have elevated YAP/TAZ levels, which shifts the balance toward proliferation that is also promoted by increased expression of *MYCN*. *MYCN* expression depends on the expression levels of *EYA1* and *SIX2* and the expression of the latter is influenced by *SIX1*. The Expression of the *WT1* protein gene, which is essential for the terminal differentiation of mesenchymal cells into epithelial cells, is reduced in Wilms' tumors. Upregulated proteins in nephroblastoma cells are marked in green, downregulated proteins are shown in blue

**Ген *CTNNB1* и белок катенин- $\beta 1$ (β -катенин)**

Ген располагается в локусе 3p22.1, имеет длину 41 024 п. н. и содержит 19 экзонов [6]. Экспрессия гена выражена во всех тканях организма. Мутации обнаруживаются в ~15% опухолей Вильмса, часто сочетанно с мутациями гена *WT1* [2]. Ген *CTNNB1* кодирует белок катенин- $\beta 1$, функционирующий как минимум в 2 различных ипостасях.

Первая функция катенина- $\beta 1$ заключается в участии в межклеточной адгезии посредством кадгеринов, при этом катенин- $\beta 1$ вместе с рядом других белков обеспечивает связь между актиновым цитоскелетом и молекулой кадгерина, встроенной в мембрану клетки [7]. Являясь структурным компонентом адгезионного комплекса, β -катенин участвует в MET, который наблюдается, например, при формировании почечных канальцев в эмбриогенезе.

Другая важная функция катенина- $\beta 1$ заключается в его участии в сигнальном пути WNT, который относится к семейству сигнальных путей, основанных на регулируемом протеолизе латентных белков-регуляторов генов. Молекулы WNT являются сигнальными белками, служащими локальными медиаторами и морфогенами и контролирующими разнообразные аспекты развития у всех исследованных животных. У человека обнаружено 19 различных вариантов лигандов WNT [7]. Без сигнала WNT цитоплазматический β -катенин подвергается деградации, в результате гены-мишени не экспрессируются. Когда происходит взаимодействие WNT со своим рецептором (Frizzled), β -катенин не разрушается и активирует экспрессию целевых генов каскада WNT. Одним из них является ген *MYCN*, кодирующий митоген N-Мус. Таким образом, активация пути WNT/ β -катенин способствует пролиферации клетки.

Стоит отметить, что лиганды WNT способны активировать как минимум 3 различных сигнальных пути: 1) выше рассмотренный WNT/ β -катениновый путь, называемый также каноническим; 2) путь полярности, координирующий поляризацию клеток в плоскости развивающегося эпителия и зависящий от семейства GTPаз Rho; 3) WNT/ Ca^{2+} -путь, стимулирующий повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} .

Известно значительное разнообразие вариантов в гене *CTNNB1*, однако для нефробластомы типична мутация, приводящая к делеции серина в положении 45 (Ser45del) в белке [8]. Эта мутация приводит к ядерному накоплению β -катенина, что способствует повышенной пролиферации клеток и (совместно с другими факторами) опухолевому перерождению. Мутация в гене β -катенина является поздним событием, так как она обнаруживается в опухолях Вильмса, но не в нефрогенных остатках.

Ген *WTX* и белок *AMER1*

Ген *WTX* (также известный как *AMER1*) располагается в локусе Xq11.2, имеет длину 20 592 п. н. и содержит 2 экзона [9]. Экспрессия наиболее выражена в яичниках, пищеводе и почках. *WTX* инактивируется в ~18% опухолей Вильмса, однако мутации этого гена вряд ли могут быть инициирующим событием из-за гетерогенности мутаций в опухоли [2].

Белок *AMER1* способен связываться с β -катенином в комплексе с аксином и APC [10], способствуя его протеасомной деградации. Соответственно, при инактивирующих мутациях повышается внутриядерная концентрация β -катенина, что способствует повышенной пролиферативной активности клеток и может являться предвестником опухолевого перерождения при содружественном действии с другими

протоонкогенными факторами. Кроме того, AMER1 способен модулировать транскрипционную активность белка WT1.

Ген *TP53* и белок p53

Белок p53 является одним из важнейших белков-супрессоров опухолей. Почти во всех типах злокачественных опухолей мутирован либо сам ген *TP53*, либо гены других участников p53-пути. Удивительно поэтому, что мутации этого гена встречаются лишь в ~5% опухолей Вильмса, однако опухолевые клетки с мутациями в *TP53* больше всего подвержены анаплазии, что ухудшает прогноз заболевания [2]. Стоит отметить, что мутации в *WTX* играют роль в инактивации *TP53*, поскольку в опытах *in vitro* установлено, что *WTX* модулирует CBP/p300-опосредованное ацетилирование *TP53* и, следовательно, экспрессию.

Ген *TP53* располагается в локусе 17p13.1, имеет длину 19 070 п. н. и содержит 12 экзонов. Он экспрессируется во всех тканях организма [11]. Белок p53 является транскрипционным фактором. Он имеет четвертичную структуру из 4 одинаковых субъединиц, которые оплетают ДНК.

Ген *MYCN* и белок N-Мус

Ген *MYCN* располагается в локусе 2p24.3, имеет длину 6455 п. н. и содержит 3 экзона. Экспрессируется преимущественно в плаценте, яичниках, яичках, мозге, почках и желудке [12]. Этот ген кодирует митогенстимулирующий фактор транскрипции N-Мус [7]. Известно, что в опухолях Вильмса происходит сверхэкспрессия гена *MYCN* за счет увеличения копий гена и усиление функции N-Мус за счет мутации Pro44Leu [2]. N-Мус является мишенью для убиквитинирования и последующей деградации FBXW7, инактивирующие мутации гена которого встречаются в ~4% опухолей Вильмса.

Ген *FBXW7* и убиквитинпротеинлигаза

Ген *FBXW7* располагается в локусе 4q31.3, имеет длину 216 330 п. н. и содержит 18 экзонов [13]. Этот ген кодирует белки семейства F-box, которые являются 1 из 4 субъединиц убиквитинпротеинлигазы – 3-го компонента каскада убиквитинирования белков E3 [7].

Комплекс E3 нацелен на ряд ключевых протоонкогенных продуктов для их убиквитинирования и последующей протеасомной утилизации. В число мишеней E3 входят в том числе циклин E и N-Мус. Ген *FBXW7* достаточно часто повреждается в различных типах опухолей, причем наиболее часто происходят делеции последовательности гена, однако в опухолях Вильмса были обнаружены лишь точечные замены [14]. В любом случае мутации, приводящие

к снижению или полному исчезновению функции E3-лигазы, имеют важное значение в генезе нефробластомы.

Ген *CTR9* и белок CTR9

Ген *CTR9* располагается в локусе 11p15.4, имеет длину 28 501 п. н. и содержит 25 экзонов [15]. Экспрессируется повсеместно. Кодированный белок CTR9 является компонентом PAF1C (PAF1 Complex). Этот комплекс способен связываться с ДНК-зависимой РНК-полимеразой II и имеет широкий набор функций: ремоделирование нуклеосом, убиквитинирование, изменение стабильности генома, экспортирование РНК, транскрипция генов, модификация гистонов, изменение длины теломера [16].

PAF1C состоит из 6 белков (CTR9, LE01, PAF1, RTF1, CDC73, WDR61). Мутации в генах двух из них (*CTR9* и *CDC73*) ассоциированы с опухолью Вильмса и гиперпаратиреоидно-челюстным опухолевым синдромом соответственно, однако в редких случаях опухоль Вильмса ассоциирована с мутацией в гене *CDC73* [17].

PAF1C участвует в регуляции развития и поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток, необходим для транскрипции генов белков *HOX* и *WNT* [18]. В настоящее время *CTR9* идентифицируется как ген наследственной предрасположенности к опухоли Вильмса [2].

Ген *MLLT1* и белок MLLT1 (ENL)

Ген *MLLT1* располагается в локусе 19p13.3, имеет длину 69 595 п. н. и содержит 15 экзонов [19]. Белок MLLT1 (ENL) является частью SEC (super elongation complex). Этот комплекс участвует в процессе транскрипции генов и помогает ДНК-зависимой РНК-полимеразе II перейти из стадии инициации транскрипции к стадии элонгации. Транскрипция, первоначально инициированная общими факторами транскрипции (TFII), в том числе TFIIIF, останавливается, когда TFIIIF вытесняется из связи с РНК-полимеразой II белком Gdown1. Однако затем Gdown1 вытесняется SEC, и транскрипция переходит в стадию элонгации [20].

SEC состоит из нескольких белков (у млекопитающих известно 3 различных варианта комплексов SEC: собственно SEC и 2 SEC-подобных комплекса – SEC-L2 и SEC-L3 [21]), из них MLLT1 (ENL), содержащий домен YEATS, способен связываться с ацетилированными и кротонилированными остатками аминокислоты лизин в гистоне H3K9. Связавшись с гистонном, SEC способен фосфорилировать РНК-полимеразу II за счет активности P-TEFb, тем самым активируя ее и способствуя элонгации транскрипции.

В опухолях Вильмса были обнаружены мутации (делеции и инсерции без сдвига рамки считывания)

в гене *MLLT1*, которые не приводят к нарушению взаимодействия белка *MLLT1* с гистонами, но повышают степень ассоциации *MLLT1* друг с другом. Это приводит к чрезмерной агрегации SEC, из-за чего происходит гиперфосфорилирование РНК-полимеразы II и, следовательно, увеличение интенсивности транскрипции генов [22]. SEC участвует в регуляции транскрипции генов, контролирующих рост и пролиферацию клеток, в том числе в эмбриональном развитии, таких как *HOX* и *MYC*, поэтому неудивительно, что мутации гена *MLLT1* встречаются в нефробластоме – эмбриональной опухоли почек [23].

Гены *SIX1*, *SIX2* и опухоль Вильмса

Ген *SIX1* располагается в локусе 14q23.1, имеет длину 6069 п. н. и 2 экзона [24]. Ген *SIX2* располагается в локусе 2p21, имеет длину 4464 п. н. и также 2 экзона [25]. Функции генов *SIX1* и *SIX2* только начинают изучаться, и мы пока еще далеки от полного понимания роли этих генов в развитии и функционировании организма. Эти гены экспрессируются как во время эмбриогенеза, так и в постнатальном периоде, регулируя развитие и жизнедеятельность многих тканей, в том числе и тканей почек.

Оба белка *SIX1* и *SIX2* представляют собой транскрипционные факторы. В отличие от мышей, у которых *Six1* и *Six2* действуют на разные мишени и практически в разные моменты развития, у человека как мишени, так и время действия белков *SIX1* и *SIX2* сильно перекрываются. Это усложняет картину функционирования данных белков и производимых ими эффектов. Большинство генов-мишеней *SIX1* и *SIX2* неизвестно, однако есть данные, что их очень много. По оценкам, *SIX1* имеет 2130 мишеней, а *SIX2* – 4917, при этом 1918 мишеней являются общими. Известными мишенями являются следующие гены: *SIX1*, *SIX2*, *WT1*, *SALL1*, *OSR1*, *COL6A2*, *CDH7*, *FGF8*, *WNT4*. Активация транскрипции этих генов приводит к различным программам развития. Ими являются и пролиферация, и дифференцировка. Таким образом, гены семейства *SIX* выполняют многообразные функции в процессе нефрогенеза. Однако стоит отметить сложность взаимодействия генов *SIX1* и *SIX2* между собой. В отличие от мышей, у человека *SIX1* активирует транскрипцию не только своего гена *SIX1*, но и гена *SIX2*. То же касается и *SIX2*: он активирует транскрипцию обоих генов [26].

В опухолях Вильмса наблюдается не только сверхэкспрессия генов *SIX1* и *SIX2* [27], но и мутации, приводящие к усиленному связыванию *SIX1* и *SIX2* со своими мишенями [28]. При этом было показано, что, несмотря на многообразные функции *SIX2*, его сверхэкспрессия смещает баланс в сторону

пролиферации клеток [29]. При этом *SIX2* является маркером бластных клеток опухоли Вильмса – предполагаемых стволовых клеток данной опухоли.

Гены, белковые продукты которых осуществляют биогенез некодирующих РНК в клетке

В последнее время стало ясно, что нарушение функционирования системы микроРНК в клетках играет важную роль в развитии нефробластомы. В опухолях Вильмса обычно наблюдаются нарушения пути созревания микроРНК, связанные с мутациями в генах, белковые продукты которых осуществляют данный процесс.

Биогенез микроРНК начинается с транскрипции соответствующих генов РНК-полимеразой II, в результате образуется при-микроРНК, которая подвергается действию комплекса *Drosha/DGCR8*, называемого также *Drosha/Pasha*. Этот комплекс отщепляет часть молекулы с образованием пре-микроРНК, которая экспортируется из ядра в цитозоль, где подвергается удалению олигонуклеотидной шпильки комплексом *Dicer/TRBP*, после чего двухцепочечная молекула РНК диссоциирует на 2 одноцепочечные молекулы: функциональную и нефункциональную микроРНК. Нефункциональная цепь деградирует, а функциональная объединяется с белком *Argonaute (Ago2)* с образованием комплекса *RISC*. Этот комплекс способен связывать мРНК, комплементарную микроРНК, находящуюся в комплексе *RISC*. В результате мРНК разрушается, а экспрессия ее гена подавляется.

В 33% опухолей Вильмса обнаруживали мутации в генах процессинга микроРНК. Главным образом, это гены *DROSHA* (локус 5p13.3) [30], *DICER1* (локус 14q32.13) [31], *DGCR8* (локус 22q11.21) [32], *XPO5* (локус 6p21.1) [33] и *TARBP2* (локус 12q13.13) [34]. Для данных генов характерны варианты, сопровождающиеся потерей функции белка (*loss-of-function*), кроме того, в клетках опухоли Вильмса отмечено снижение экспрессии мРНК соответствующих генов [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре освещены основные белок-кодирующие гены, мутации в которых приводят к инициации и прогрессии нефробластомы. Однако большое значение в образовании этой опухоли играют гены микроРНК, экспрессия которых может изменяться. Как снижение, так и увеличение образования различных некодирующих РНК могут приводить к опухолевой трансформации персистирующих эмбриональных структур [35–39].

Кроме того, становится понятно, что эпигенетические процессы также играют значимую роль

в возникновении опухоли Вильмса. Например, наиболее известным событием в данном вопросе стал факт установления потери импринтинга материнского аллеля гена *IGF2* примерно в половине случаев нефробластомы [2, 40]. Кроме того, потеря импринтинга в данном регионе часто сопровождалась мутациями в гене *WT1*.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kislyak I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6042-9795>

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

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (1): 7–33.
2. Hohenstein P., Pritchard-Jones K., Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. *Genes Dev* 2015; 29 (5): 467–82.
3. Кузнецов С.Л., Мушкамбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016.
4. [Electronic resource] WT1 WT1 transcription factor [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7490> (accessed 30.10.2023).
5. Coppes M.J., Williams B.R. The molecular genetics of Wilms tumor. *Cancer Invest* 1994; 12 (1): 57–65.
6. [Electronic resource] CTNNB1 catenin beta 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1499> (accessed 30.10.2023).
7. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 6th ed. N.Y.: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2015.
8. [Electronic resource] NM_001904.4(CTNNB1):c.133_135del (p.Ser45del). URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17576/?new_evidence=true (accessed 30.10.2023).
9. AMER1 APC membrane recruitment protein 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/139285#reference-sequences> (accessed 30.10.2023).
10. [Electronic resource] APC MEMBRANE RECRUITMENT PROTEIN 1; AMER1. URL: <https://omim.org/entry/300647?search=Amer1&highlight=amer1> (accessed 30.10.2023).
11. [Electronic resource] TP53 tumor protein p53 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157> (accessed 30.10.2023).
12. [Electronic resource] MYCN MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4613> (accessed 30.10.2023).
13. [Electronic resource] FBXW7 F-box and WD repeat domain containing 7 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55294> (accessed 30.10.2023).
14. Williams R.D., Al-Saadi R., Chagtai T., Popov S., Messahel B., Sebire N., et al. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in Wilms' tumor. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (7): 2036–45.
15. [Electronic resource] CTR9 CTR9 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9646> (accessed 30.10.2023).
16. Francette A.M., Tripplehorn S.A., Arndt K.M. The Paf1 Complex: A Keystone of Nuclear Regulation Operating at the Interface of Transcription and Chromatin. *J Mol Biol* 2021; 433 (14): 166979.
17. Hanks S., Perdeaux E.R., Seal S., Ruark E., Mahamdallie S.S., Murray A., et al. Germline mutations in the *PAF1* complex gene *CTR9* predispose to Wilms tumour. *Nat Commun* 2014; 5: 4398.
18. [Electronic resource] Q8N7H5 · PAF1_HUMAN. URL: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q8N7H5/entry> (accessed 30.10.2023).
19. [Electronic resource] MLLT1 MLLT1 super elongation complex subunit [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4298> (accessed 30.10.2023).

20. Knutson B.A., Smith M.L., Walker-Kopp N., Xu X. Super elongation complex contains a TFIIIF-related subcomplex. *Transcription* 2016; 7 (4): 133–40.
21. Luo Z., Lin C., Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) family in transcriptional control. *Nature reviews. Mol Cell Biol* 2012; 13 (9): 543–7.
22. Kabra A., Bushweller J. The Intrinsically Disordered Proteins MLLT3 (AF9) and MLLT1 (ENL) – Multimodal Transcriptional Switches With Roles in Normal Hematopoiesis, MLL Fusion Leukemia, and Kidney Cancer. *J Mol Biol* 2022; 434 (1): 167117.
23. Perlman E.J., Gadd S., Arold S.T., Radhakrishnan A., Gerhard D.S., Jennings L., et al. MLLT1 YEATS domain mutations in clinically distinctive Favourable Histology Wilms tumours. *Nat Commun* 2015; 6: 10013.
24. [Electronic resource] SIX1 SIX homeobox 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6495> (accessed 30.10.2023)
25. [Electronic resource] SIX2 SIX homeobox 2 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10736> (accessed 30.10.2023)
26. O'Brien L.L., Guo Q., Lee Y., Tran T., Benazet J.D., Whitney P.H., et al. Differential regulation of mouse and human nephron progenitors by the Six family of transcriptional regulators. *Development* 2016; 143 (4): 595–608.
27. Senanayake U., Koller K., Pichler M., Leuschner I., Strohmaier H., Hadler U., et al. The pluripotent renal stem cell regulator SIX2 is activated in renal neoplasms and influences cellular proliferation and migration. *Hum Pathol* 2013; 44 (3): 336–45.
28. Wegert J., Ishaque N., Vardapour R., Georg C., Gu Z., Bieg M., et al. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. *Cancer Cell* 2015; 27 (2): 298–311.
29. Pierce J., Murphy A.J., Panzer A., de Caestecker C., Ayers G.D., Neblett D., et al. SIX2 Effects on Wilms Tumor Biology. *Transl Oncol* 2014; 7 (6): 800–11.
30. [Electronic resource] DROSHA drosha ribonuclease III [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29102> (accessed 30.10.2023)
31. [Electronic resource] DICER1 dicer 1, ribonuclease III [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23405> (accessed 30.10.2023)
32. [Electronic resource] DGCR8 DGCR8 microprocessor complex subunit [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54487> (accessed 30.10.2023)
33. [Electronic resource] XP05 exportin 5 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57510> (accessed 30.10.2023)
34. [Electronic resource] TARBP2 TARBP2 subunit of RISC loading complex [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6895> (accessed 30.10.2023)
35. Mayr C., Hemann M.T., Bartel D.P. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. *Science* 2007; 315 (5818): 1576–9.
36. Senanayake U., Das S., Vesely P., Alzoughbi W., Fröhlich L.F., Chowdhury P., et al. miR-192, miR-194, miR-215, miR-200c and miR-141 are downregulated and their common target ACVR2B is strongly expressed in renal childhood neoplasms. *Carcinogenesis* 2012; 33 (5): 1014–21.
37. Liu G.L., Yang H.J., Liu B., Liu T. Effects of MicroRNA-19b on the Proliferation, Apoptosis, and Migration of Wilms' Tumor Cells Via the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Journal Cell Biochem* 2017; 118 (10): 3424–34.
38. Cui M., Liu W., Zhang L., Guo F., Liu Y., Chen F., et al. Over-Expression of miR-21 and Lower PTEN Levels in Wilms' Tumor with Aggressive Behavior. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242 (1): 43–52.
39. Liu Z., He F., OuYang S., Li Y., Ma F., Chang H., et al. miR-140-5p could suppress tumor proliferation and progression by targeting TGFBR1/SMAD2/3 and IGF-1R/AKT signaling pathways in Wilms' tumor. *BMC cancer* 2019; 19 (1): 405.
40. Bjornsson H.T., Brown L.J., Fallin M.D., Rongione M.A., Bibikova M., Wickham E., et al. Epigenetic specificity of loss of imprinting of the *IGF2* gene in Wilms tumors. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (16): 1270–3.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 23.06.2023
Принята к печати 21.07.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

Диагностическая роль позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой и сцинтиграфии костей скелета у детей и молодых взрослых с костными саркомами: систематический обзор и метаанализ

М.Я. Ядгаров, Е.Д. Киреева, Кайлаш, М.М. Дунайкин, Ю.Н. Ликарь

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

Контактная информация:
Ядгаров Михаил Яковлевич,
канд. мед наук, врач-кибернетик отделения
позитронно-эмиссионной томографии
и радионуклидной диагностики ФГБУ
«НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: mikhail.yadgarov@mail.ru

Остеосаркома и саркома Юинга являются наиболее часто встречающимися первичными злокачественными заболеваниями костной ткани у детей. Точная диагностика и стадирование этих опухолей играют решающую роль в выборе оптимального лечения и прогнозировании исходов. В последние годы позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) все чаще используется в диагностике костных сарком для определения распространенности процесса совместно со сцинтиграфией костей скелета (СК) или вместо нее, но вопросы о диагностической значимости этих методов и выборе лучшего метода для ведения детей с костными саркомами остаются открытыми. Мы провели систематический обзор и метаанализ, чтобы сравнить диагностическую роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК у детей и молодых взрослых с костными саркомами при стадировании и рестадировании. Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Двумя независимыми исследователями проведен поиск проспективных и ретроспективных исследований, оценивающих чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК в стадировании и рестадировании детей и молодых взрослых с костными саркомами, опубликованных за последние 15 лет. Качество включенных исследований было оценено с использованием инструмента QUADAS2. С применением программных пакетов STATA 17 и инструмента RevMan 5.3 рассчитывались сводные ROC-кривые для оценки общей диагностической ценности ПЭТ/КТ и СК. Оценка убедительности доказательств проводилась по системе GRADE. В данный систематический обзор и метаанализ были включены 8 исследований (530 пациентов с костными саркомами). Включенные исследования представляли 11 когорт пациентов (остеосаркома – 5 когорт, 305 пациентов; саркома Юинга – 6 когорт, 225 пациентов). Наши результаты показали, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ обладает высокой чувствительностью в стадировании и рестадировании костных сарком – 94% (95% доверительный интервал (ДИ) 89–97). С другой стороны, СК показала меньшую чувствительность – 69% (95% ДИ 58–79), разница средних – 25% (95% ДИ 18,89–31,00), $p < 0,001$. Кроме того, наши результаты показали, что специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК была сопоставима – 96% (95% ДИ 83–99) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно, $p = 0,15$. Все результаты были подтверждены в анализе подгрупп пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга. На основании результатов нашего систематического обзора и метаанализа можно сделать вывод, что ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является более чувствительным методом для стадирования и рестадирования костных сарком у детей и молодых взрослых по сравнению с СК. Однако оба метода обладают высокой специфичностью. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с костными саркомами должны быть направлены на дальнейший набор данных по определению диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК как для детей с остеосаркомой, так и детей с саркомой Юинга для определения четких показаний и выбора наилучшего метода визуализации метастатического поражения костей скелета в целях разработки оптимального диагностического протокола.

Ключевые слова: остеосаркома, саркома Юинга, дети, подростки, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, ^{18}F -фтордезоксиглюкоза, сцинтиграфия костей

Ядгаров М.Я. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 158–69. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

The diagnostic roles of fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and bone scintigraphy in children and young adults with bone sarcomas: a systematic review and meta-analysis

M.Ya. Yadgarov, E.D. Kireeva, Kailash, M.M. Dunaikin, Yu.N. Likar

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

Osteosarcoma and Ewing sarcoma are the most common primary malignant bone diseases in children. An accurate diagnosis and staging of these tumors play a pivotal role in choosing the optimal treatment and predicting outcomes. In recent years, fused ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) has been increasingly used in the diagnosis of bone sarcomas. It is frequently applied in conjunction with, or as a replacement for bone scintigraphy (BS), in order to determine the extent of the disease. However, the questions on the diagnostic significance of these methods and the choice of the most effective approach to the management of children with bone sarcomas still remain unanswered. We conducted a systematic review and meta-analysis to compare the diagnostic roles of ^{18}F -FDG PET/CT and BS in staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults. The study was carried out in accordance with the Cochrane PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Two independent researchers looked for prospective and retrospective studies evaluating the sensitivity and specificity of ^{18}F -FDG PET/CT and BS in staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults, published over the last 15 years. The quality of the included studies was assessed using the QUADAS-2 tool. Summary Receiver Operating Characteristic curves were calculated using STATA 17 software packages and the RevMan 5.3 tool to evaluate the overall diagnostic value of PET/CT and BS. The certainty of evidence was evaluated using the GRADE system. This systematic review and meta-analysis included 8 studies (530 patients with bone sarcomas). These studies used 11 patient cohorts (osteosarcoma: 5 cohorts, 305 patients; Ewing sarcoma: 6 cohorts, 225 patients). We discovered that ^{18}F -FDG PET/CT had high sensitivity in staging and restaging of bone sarcomas (94% [95% confidence interval (CI) 89–97]). On the other hand, BS demonstrated lower sensitivity (69% [95% CI 58–79]), the mean difference being 25% [95% CI 18.89–31.00], $p < 0.001$. At the same time, the specificity of ^{18}F -FDG PET/CT and the specificity of BS were found to be comparable (96% [95% CI 83–99] and 92% [95% CI 82–97] respectively, $p = 0.15$). All the results were confirmed in a subgroup analysis of patients with osteosarcoma and Ewing sarcoma. The results of our systematic review and meta-analysis lead us to conclude that ^{18}F -FDG PET/CT is a more sensitive method for staging and restaging of bone sarcomas in children and young adults, compared to BS. However, both methods have high specificity. Considering our findings, future clinical research in children with bone sarcomas should be aimed at further data collection to clarify the diagnostic roles of ^{18}F -FDG PET/CT and BS both in children with osteosarcoma and in children with Ewing sarcoma, in order to identify clear indications and choose the best imaging method for detecting metastatic bone lesions, with the aim of developing an optimal diagnostic strategy.

Key words: osteosarcoma, Ewing sarcoma, children, adolescents, fused positron emission tomography/computed tomography, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, bone scintigraphy

Yadgarov M.Ya., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 158–69.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-158-169

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 23.06.2023

Accepted 21.07.2023

Correspondence:

Mikhail Ya. Yadgarov,
MD, Cand. Med. Sci., a cyberneticist at the PET and Radionuclide Diagnosis Department 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: mikhail.yadgarov@mail.ru

Остеосаркома и саркома Юинга – наиболее распространенные первичные злокачественные заболевания костной ткани у детей [1, 2]. Согласно данным программы наблюдения, эпидемиологии и конечных результатов Национального института рака (США), заболеваемость этими первичными злокачественными опухолями костей за последние 4 десятилетия возросла с 0,82 случая на 1 млн в 1975 г. до 0,91 на 1 млн в 2011 г. [3]. Однако показатель 5-летней выживаемости у пациентов с первичными злокачественными опухолями костей вырос драматически за последние десятилетия с 10–20% в 1970-х гг., до 70% в 2011 г. [3, 4].

Остеосаркома – одна из наиболее частых опухолей костей у детей и подростков [1]. Для остеосаркомы характерны 2 пика заболеваемости: первый пик приходится на детский и подростковый возраст, а второй – на возраст старше 60 лет.

Саркома Юинга является вторым по распространенности первичным злокачественным новообразованием костей у детей, но может также возникать и в мягких тканях [1]. Саркома Юинга наиболее часто выявляется у более старших детей и подростков, чем у детей младшего возраста, пик заболеваемости приходится на возраст 10–15 лет [2].

Около 20% пациентов с остеосаркомой [5] и 25% – с саркомой Юинга [6] имеют метастазы при

инициальной диагностике. Наиболее часто метастазы встречаются в легких, в кости с первичной опухолью (обычно обозначаемые как скуп-метастазы) и в других костях скелета, возможно метастазирование в костный мозг и мягкие ткани при саркоме Юинга [7].

Лечение пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга требует мультимодального подхода, включающего системную полихимиотерапию, хирургическую резекцию и при необходимости лучевую терапию для достижения лучших результатов. Остеосаркома в отличие от саркомы Юинга не считается радиочувствительной опухолью, поэтому лучевая терапия не используется в первой линии терапии. Пациенты с локальной стадией остеосаркомы, которым были проведены химиотерапия и агрессивная хирургическая резекция, имеют бессобытийную выживаемость (БСВ) около 70% [8–10]. Пациенты с распространенным метастатическим процессом при остеосаркоме и/или рецидивом заболевания имеют плохой прогноз с общей выживаемостью 10–40% [11, 12]. Пациенты с локальной стадией саркомы Юинга имеют БСВ около 75%, в то время как у пациентов с инициальным метастатическим распространением опухоли БСВ менее 30% [13, 14].

Инициальная диагностика обычно включает визуализацию первичной опухоли с помощью компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной

томографии (МРТ), бесконтрастную КТ грудной клетки для выявления метастазов в легких и скин-тиграфию костей (СК) с бисфосфонатами, мечеными ^{99m}Tc , для оценки метастатического поражения костной ткани. В современных протоколах и схемах лечения сарком у детей все чаще используется позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), с фтордезоксиглюкозой, связанной с ^{18}F (^{18}F -ФДГ), для определения стадии, прогноза и оценки ответа на лечение.

Целью настоящего систематического обзора и метаанализа было сравнение диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК у детей, подростков и молодых взрослых с остеосаркомой и саркомой Юинга при стадировании и рестадировании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было выполнено в соответствии с рекомендациями Кокрановского сообщества PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [15].

Критерии включения

В исследование были включены проспективные и ретроспективные исследования, оценивающие чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК в стадировании и рестадировании остеосаркомы и саркомы Юинга у детей, подростков и молодых взрослых.

Исключались исследования, в которых использовался только один из методов визуализации (ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или СК), сравнивались диагностические качества ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ или СК с методами структурной визуализации (КТ, МРТ и др.), использующие технологию моно-ПЭТ, оценивающие пациентов с мягкотканными саркомами, а также работы, в которых отсутствовали данные по чувствительности и/или специфичности методов визуализации.

Стратегия поиска и отбора исследований

Двумя независимыми исследователями выполнен систематический поиск исследований, опубликованных за последние 15 лет в базах данных PubMed, Medline, Cochrane Library и Google Scholar.

Поиск проводился в форме запросов по следующим ключевым фразам: "sarcoma" или "sarcomas", или "bone sarcoma", или "bone sarcomas", или "osseous sarcoma", или "osteosarcoma", или "chondrosarcoma", или "Ewing sarcoma", или "Ewing tumor"; "positron emission tomography", или "PET", или "positron emission tomography-computed tomography", или "PET-CT", или "positron emission tomography computed tomography", или "PET CT", или "PET/CT", или "fluorodeoxyglucose", или "FDG",

или "18FDG", или "18F-FDG", или "18F-FDG-PET", или "[18 F]FDG-PET, или "F-18", или "18F" и "bone scan", или "bone scintigraphy", или "Skeletal Scintigraphy", или " ^{99m}Tc ", или "conventional imaging", не включал фразы "Case Reports"[pt] или "meta-analysis"[pt], или "systematic review"[pt], или "case report"[ti].

Кроме того, для поиска использовался метод backward snowballing (анализ списка литературы включенных исследований). Были применены термины медицинских предметных рубрик (MeSH). После удаления дубликатов 2 исследователя независимо друг от друга проверили заголовки/аннотации статей. Полный текст потенциально подходящих исследований оценивался с применением критериев включения и исключения. Окончательное решение о включении в настоящее исследование принималось на основании анализа полнотекстовых статей 2 экспертами на условиях консенсуса или главным исследователем при возникновении конфликта мнений.

Извлечение данных

Извлечение данных было выполнено 2 независимыми исследователями. Из каждого исследования извлекалась следующая информация: первый автор, год публикации, дизайн, период включения пациентов, размер выборки, тип опухоли, средний возраст, пол, число истинно положительных результатов, ложноположительных результатов, истинно отрицательных и ложноотрицательных результатов, чувствительность, специфичность (для ПЭТ/КТ и СК). Главной конечной точкой этого исследования было сравнение чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК.

Оценка риска систематической ошибки и качества доказательств

Внутренняя валидность и риск систематической ошибки работ, включенных в метаанализ, оценивались 2 экспертами с использованием инструмента QUADAS2, разработанного специально для исследований диагностической точности [16]. Разногласия разрешались на основе консенсуса. Систематическая ошибка публикации (publication bias) и феномен "small study effects" оценивались с использованием статистического теста Эггера (MedCalc Statistical Software, version 19.5.6) [17], а также путем визуального изучения воронкообразных графиков "funnel plot". Для оценки уровня (силы) доказательств использовалась система GRADE [18]. Исходный уровень доказательств был высоким, как для исследований диагностической/прогностической значимости [19].

Статистический анализ

Для проведения метаанализа использовались продукты STATA 17 (StataCorp LLC, Техас, США,

модули “metandi”, “metadata”) и инструмент Cochrane Review Manager (RevMan, version 5.3). Результаты представлялись в виде диаграмм “forest plot”. Для анализа и расчета площади под ROC-кривыми (AUC) оценивали сводные ROC-кривые (SROC) для оценки общей диагностической ценности ПЭТ/КТ и СК. Статистическая гетерогенность между исследованиями оценивалась с использованием параметра I^2 и Кокрановского теста Q. При значении $I^2 \geq 50\%$ и/или $p < 0,05$ гетерогенность считалась высокой и использовалась модель случайных эффектов. Величина различий для чувствительности и специфичности представлялась в виде разности средних (MD) с 95% доверительным интервалом (ДИ). ДИ для чувствительности и специфичности являются точными ДИ Клоппера–Пирсона. Статистическая значимость была установлена на уровне 0,05 (двусторонний) для проверки гипотез.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика включенных исследований

В ходе первоначального поиска после удаления дубликатов было найдено 625 статей, 42 из них прошли полнотекстовую проверку на соответствие критериям включения. В этот систематический обзор

и метаанализ были включены в общей сложности 530 пациентов с костными опухолями из 8 исследований (рисунки 1) [20–27]. Включенные исследования представляли 11 когорт пациентов (остеосаркома – 5 когорт, 305 пациентов; саркома Юинга – 6 когорт, 225 пациентов). Все пациенты проходили последовательные исследования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК для стадирования и/или рестадирования.

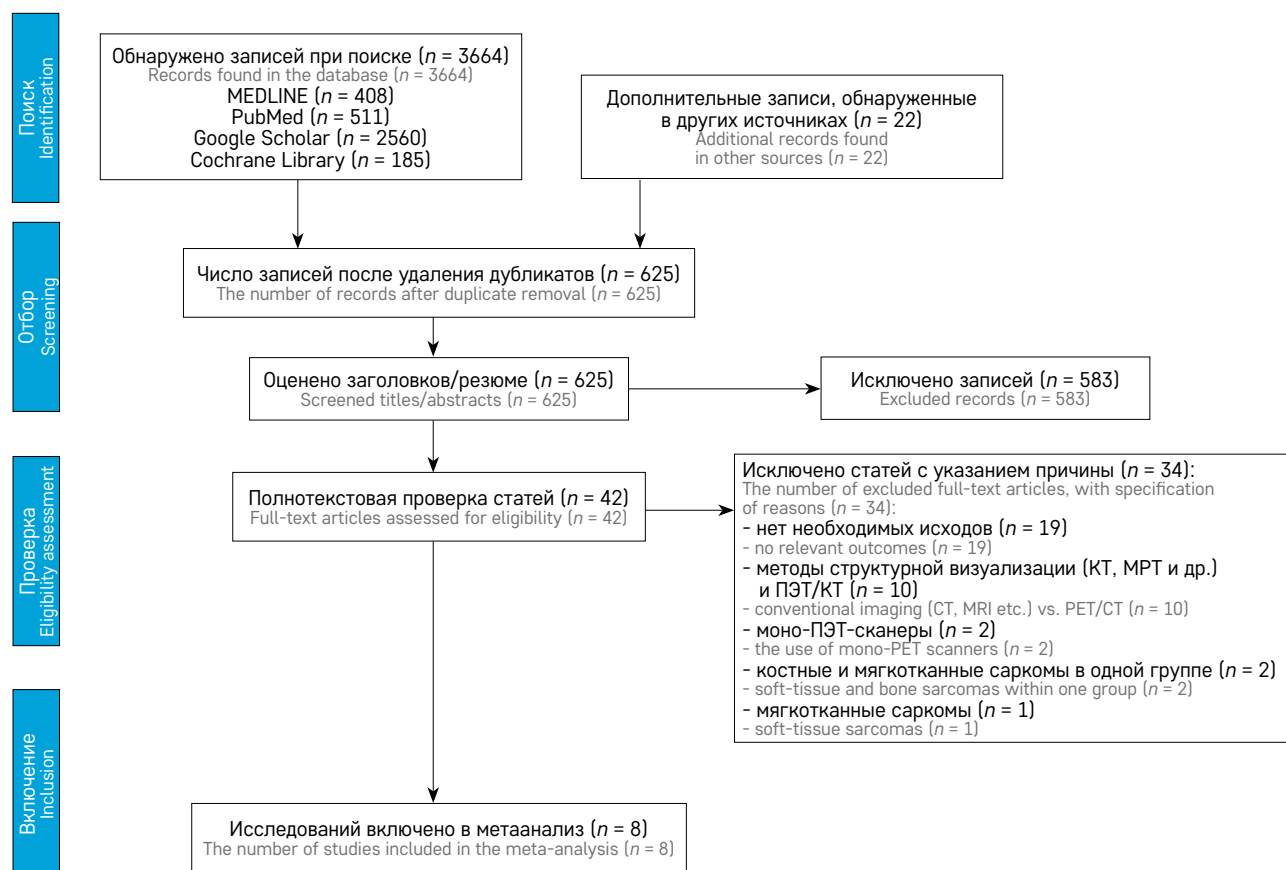
Из 8 включенных исследований 1 было проспективным наблюдением [27], остальные являлись ретроспективными когортными (таблица 1). Средний возраст пациентов варьировал от 14 до 20 лет.

Общая диагностическая характеристика позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

Анализ общей когорты (530 пациентов, 8 когорт) показал, что чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании и рестадировании костных сарком составляют 94% (95% ДИ 89–97) и 96% (95% ДИ 86–99) соответственно (рисунки 2, 3). При отдельном рассмотрении когорт пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга показатели чувствительности и специфичности составили 94% (95% ДИ 86–98) и 96% (95% ДИ 83–99) соответ-

Рисунок 1
Блок-схема (PRISMA) поиска и отбора статей

Figure 1
A flowchart (PRISMA) showing an algorithm for the search and selection of articles



ственно для остеосаркомы и 93% (95% ДИ 85–97) и 97% (95% ДИ 71–99) соответственно для саркомы Юинга (рисунок 3).

Общая диагностическая характеристика сцинтиграфии костей скелета

Анализ общей когорты (530 пациентов, 8 когорт) показал, что чувствительность и специфичность СК при стадировании и рестадировании костных сарком составляют 69% (95% ДИ 58–79) и 92% (95% ДИ 82–97) соответственно (рисунки 2, 3). При отдельном рассмотрении когорт пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга показатели чувствительности и специфичности составили 74% (95% ДИ 61–84) и 91% (95% ДИ 61–98) соответственно для остеосаркомы и 70% (95% ДИ 50–84) и 93% (95% ДИ 78–98) соответственно для саркомы Юинга (рисунок 3).

Сравнение чувствительности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и сцинтиграфии костей скелета

Общий анализ показал, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и реста-

дировании пациентов с костными саркомами превышала чувствительность СК на 25% (MD 24,94% (от 18,89 до 31,00), p -value для эффекта $< 0,001$, p -value для гетерогенности = 0,12; $I^2 = 35\%$, рисунок 4). Аналогичные результаты получены в когортах пациентов с остеосаркомой (разница 20,9% в пользу ПЭТ/КТ, $p < 0,001$) и саркомой Юинга (разница 30,6% в пользу ПЭТ/КТ, $p < 0,001$) (рисунок 4).

Сравнение специфичности позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, и сцинтиграфии костей скелета

Результаты анализа свидетельствуют о том, что специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами эквивалентна специфичности СК (MD 0,91% (95% ДИ -0,32–2,13), p -value для эффекта 0,15, p -value для гетерогенности = 0,07, $I^2 = 42\%$, рисунок 5). Аналогичные результаты получены в когортах пациентов с остеосаркомой ($p = 0,31$) и саркомой Юинга ($p = 0,82$) (рисунок 5).

Таблица 1
Характеристика включенных в метаанализ исследований

Table 1
Characteristics of the studies included in the meta-analysis

№	Статья Source	Год Year	Дизайн Design	Период Time frame	Число пациентов Number of patients	Число исследований/ очагов Number of examinations/lesions	Тип опухоли Tumor type	Возраст, годы (медиана/среднее) Age, years (median/ mean)	Пол (М), % Gender (M), %
1	Newman [24]	2012	P R	2001–2011	63	63	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14,9 (диапазон 3–56) 14,9 (range 3–56)	62
2	Byun [26]	2013	P R	2006–2011	206	833	Остеосаркома Osteosarcoma	15 (диапазон 4–71), 70,3% < 20 лет 15 (range 4–71), 70,3% < 20 years	61,7
3	Ulaner [20]	2014	P R	2004–2012	60	12	Саркома Юинга Ewing sarcoma	20 (диапазон 6–38) 20 (range 6–38)	Нет данных No data available
4	Quartuccio [23]	2015	P R	2002–2012	20	91 (10 для остеосаркомы) 91 (10 for osteosarcoma)	Остеосаркома Osteosarcoma	15,5	50
4	Quartuccio [23]	2015	P R	2002–2012	44	311 (91 для саркомы Юинга) 311 (91 for Ewing sarcoma)	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14,7	45,5
5	Hurley [25]	2016	P R	2003–2012	39	40	Остеосаркома Osteosarcoma	12 (диапазон 5–19) 12 (range 5–19)	49
6	Ruggiero [22]	2018	P R	2010–2014	13	200	Саркома Юинга Ewing sarcoma	14 (диапазон 6–22) 14 (range 6–22)	61,5
7	Aryal [27]	2021	П Р	2018–2019	24	24	Остеосаркома Osteosarcoma	17 ± 7	18
7	Aryal [27]	2021	П Р	2018–2019	30	30	Саркома Юинга Ewing sarcoma	15 ± 8	20
8	Tal [21]	2021	P R	2008–2019	16	16	Остеосаркома Osteosarcoma	20,6 (диапазон 5–53) 20,6 (range 5–53)	63,6
8	Tal [21]	2021	P R	2008–2019	15	15	Саркома Юинга Ewing sarcoma	20,6 (диапазон 5–53) 20,6 (range 5–53)	63,6

Примечание. П – проспективное исследование; Р – ретроспективное исследование.
Notes. P – prospective study; R – retrospective study.

Рисунок 2

Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ (А) и СК (Б) в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, число истинно положительных (TP), ложноположительных (FP), ложноотрицательных (FN) и истинно отрицательных (TN) результатов, чувствительность и специфичность с ДИ. Синий квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой чувствительность или специфичность для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – его 95%. Красный квадрат – это объединенный показатель чувствительности или специфичности для всех исследований, соответствующая горизонтальная линия – 95% ДИ

Figure 2

A forest plot and data from the meta-analysis of sensitivity and specificity of PET/CT (A) and bone scintigraphy (Б) in staging and restaging of patients with bone sarcomas

The graph shows each of the studies, the number of true positives (TP), false positives (FP), false negatives (FN) and true negatives (TN), sensitivity and specificity with confidence intervals (CI). The blue square depicts sensitivity and specificity for each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. The red square is the combined sensitivity or specificity for all the studies, the horizontal line is the corresponding 95% CI

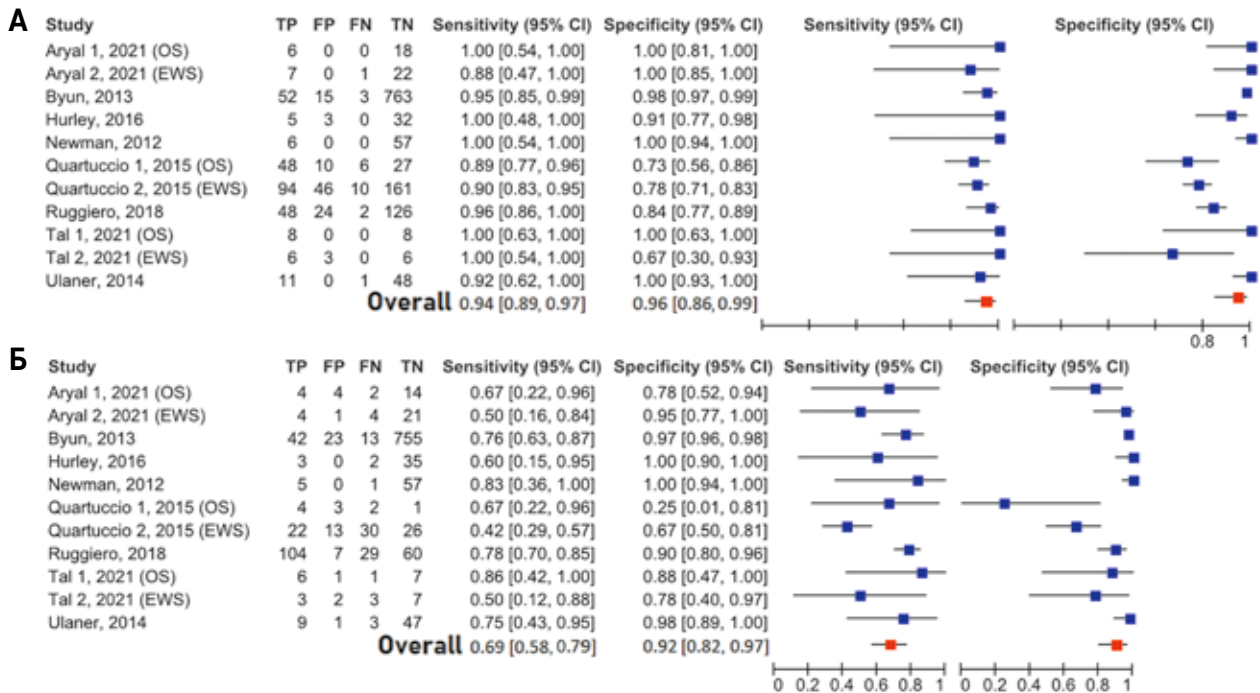


Рисунок 3

Сводные кривые SROC для ПЭТ/КТ (А) и СК (Б) в стадировании и рестадировании пациентов с различными типами костных сарком. График отображает исследование (круги, размер зависит от веса исследования – объема выборки), обобщенную SROC-кривую, оптимальную точку отсечения, а также 95% доверительную область и 95% область предсказания. Se – чувствительность, Sp – специфичность. Указан 95% ДИ для Se и Sp

Figure 3

Summary receiver operating characteristic (SROC) curves for PET/CT (A) and bone scintigraphy (Б) used for staging and restaging of patients with various types of bone sarcomas

The graph shows the studies (as circles, the size depends on the weight of the study (sample size)), the SROC curves, the optimal cut-off points, as well as the 95% confidence region and the 95% prediction region. Se is short for sensitivity, Sp – for specificity. The 95% CIs for Se and Sp are specified

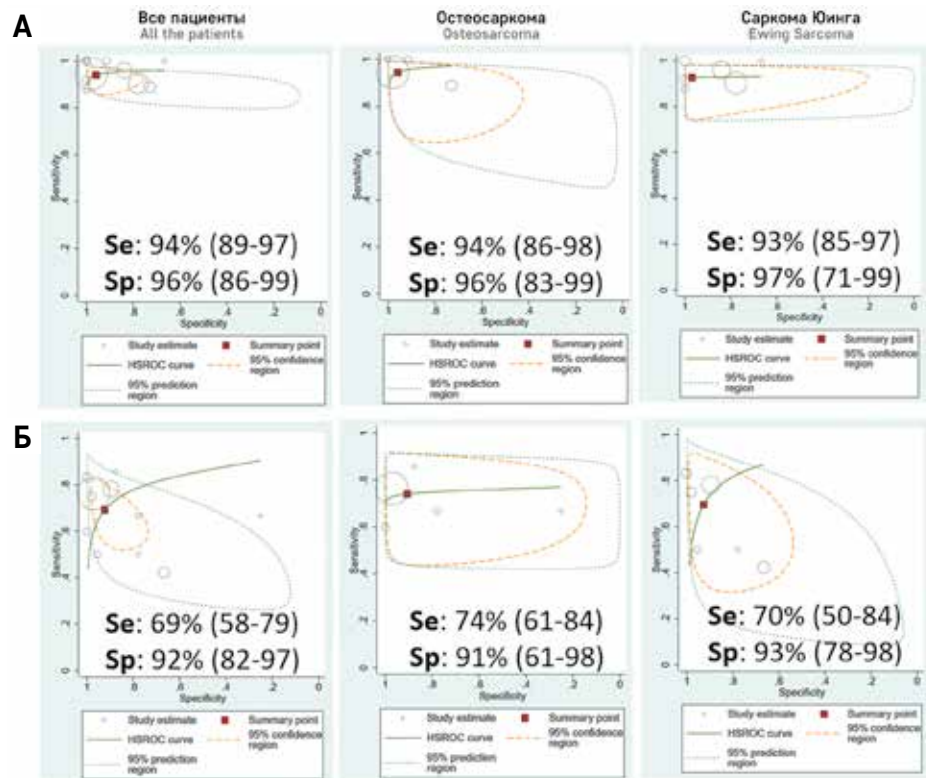


Рисунок 4

Диаграмма “forest plot” и данные метаанализа: сравнение чувствительности ПЭТ/КТ и СК в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, значение его чувствительности и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, разность средних и ее ДИ, p -значения. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой разницу между чувствительностью 2 методов для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – ее 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель разности средних для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки, цвет квадратов и ромбов определяется группой пациентов (по типу опухоли). BS (bone scan) – СК

Figure 4

A forest plot and meta-analysis data: a comparison of sensitivity of PET/CT and BS in staging and restaging of patients with bone sarcomas

For each study, the graph shows its sensitivity value and standard deviation (SD), sample size, study weight, mean difference and its CI, p -values. Each square represents a difference in the sensitivity of the two methods in each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. Each diamond is the pooled mean difference for all the studies, and the horizontal line is the CI. The squares of different size reflect the weight of each study in the analysis based on sample size; the color of the squares and diamonds is determined by the patient group (by tumor type). BS – bone scan

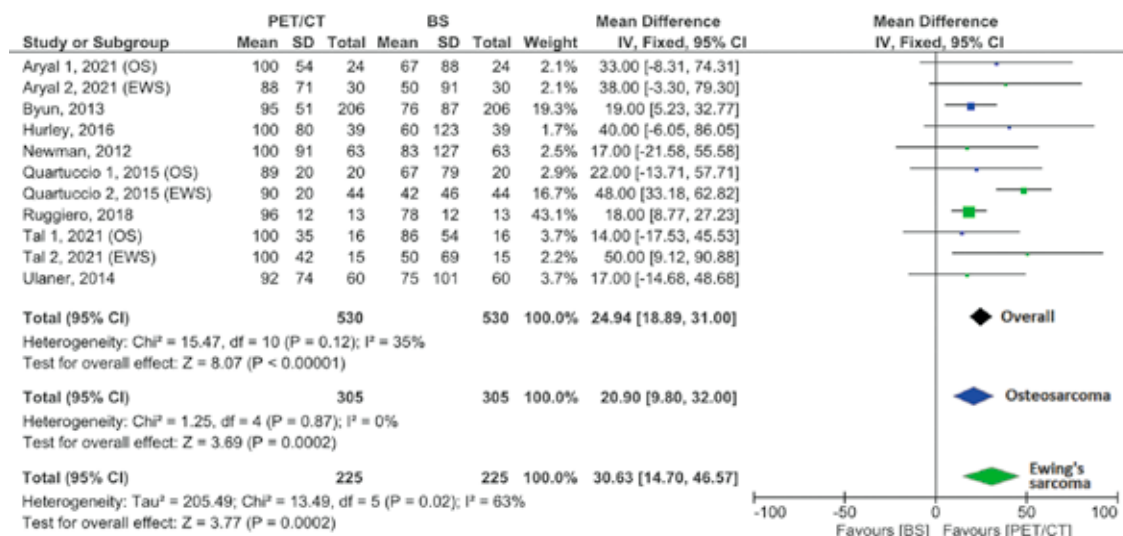


Рисунок 5

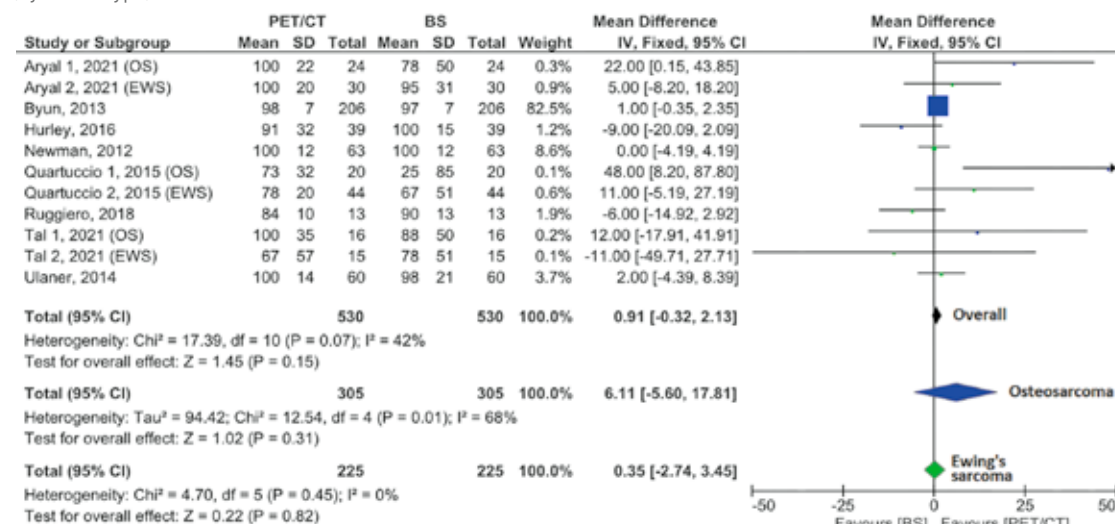
Диаграмма “forest-plot” и данные метаанализа: сравнение специфичности ПЭТ/КТ и СК в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами

График отображает исследование, значение его специфичности и стандартное отклонение (SD), размер выборки, вес исследования, разность средних и ее ДИ, p -значения. Квадрат, показанный для каждого исследования, представляет собой разницу между специфичностью 2 методов для отдельных испытаний, а соответствующая горизонтальная линия – ее 95% ДИ. Ромб – это объединенный показатель разности средних для всех исследований, его горизонталь отражает ДИ. Квадраты разного размера указывают на вес отдельных испытаний в анализе с учетом размера выборки, цвет квадратов и ромбов определяется группой пациентов (по типу опухоли)

Figure 5

A forest plot and meta-analysis data: a comparison of the specificity of PET/CT and BS in staging and restaging of patients with bone sarcomas

For each study, the graph shows its specificity value and standard deviation (SD), sample size, study weight, mean difference and its CI, p -values. Each square represents a difference in the specificity of the two methods in each study, and the horizontal line represents the corresponding 95% CI. Each diamond is the pooled mean difference for all the studies, and the horizontal line is the CI. The squares of different size reflect the weight of each study in the analysis based on sample size; the color of the squares and diamonds is determined by the patient group (by tumor type)



Оценка риска систематической ошибки и уровня доказательств

Три из 8 исследований были классифицированы как «имеющие серьезный риск» систематической ошибки [22–24] (таблица 2). Основные опасения вызывали следующие факторы: 1) отсутствие информации о числе врачей-радиологов, оценивающих исследование, об их ослеплении; 2) отсутствие данных о времени между ПЭТ/КТ и СК; 3) отсутствие данных о том, что являлось референтным стандартом.

Высокий уровень доказательств был получен только для утверждения о большей чувствительности ПЭТ/КТ при стадировании и рестадировании детей, подростков и молодых взрослых с остеосаркомами, уровни доказательств для остальных утверждений и причины снижения качества доказательств представлены в таблице 3.

Использование подхода GRADE для оценки качества доказательств является обязательным для всех новых систематических обзоров. Система GRADE оценивает качество доказательств для каждого выносимого положения в 4 градациях от высокого до очень низкого. Базовый уровень доказательств устанавливается на высоком или низком уровне в соответствии с рекомендациями. Этот базовый уровень может быть скорректирован (понижен или реже повышен) после рассмотрения 8 критериев оценки и вынесения суждения о качестве на их основе.

Домены, по которым уровень доказательств может быть снижен (на 1 или 2 уровня):

1) общая оценка риска систематической ошибки включенных исследований;

2) неоднородность (клинически разнородная группа пациентов, различные тактики ведения и т. д.; статистическая неоднородность);

3) несоответствие выборки заявленному положению (англ. indirectness). Этот параметр показывает, насколько хорошо исследования, включенные в обзор, отвечают на его вопрос;

4) неточность (оцениваются границы 95% ДИ и объемы выборок);

5) систематическая ошибка публикации.

Причины для повышения качества доказательств:

6) большая величина эффекта;

7) наличие зависимости доза–ответ;

8) влияние всех вероятных искажающих факторов будет заключаться в уменьшении эффекта (когда эффект наблюдается).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные систематический обзор и мета-анализ доступной литературы показали, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами (обобщенный показатель чувствительности 94%) на 25% превышает чувствительность СК (обобщенный показатель чувствительности 69%), разница составляет 20,9% для остеосарком (высокий уровень доказательств) и 30,6% для сарком Юинга (очень низкий уровень доказательств), $p < 0,001$. Также было обнаружено, что оба метода визуализации обладают сходными показателями специфичности (96% для ПЭТ/КТ и 92% для СК) (средний уровень доказательств), все $p > 0,05$.

Таблица 2

Анализ качества включенных в метаанализ исследований – оценка риска систематической ошибки (bias) по доменам с использованием инструмента QUADAS 2

Table 2

A quality analysis of the studies included in the meta-analysis – a risk of bias assessment across domains using the QUADAS-2 tool

Исследование Study	Risk of bias (QUADAS-2)					Общая оценка bias Overall risk of bias assessment	Applicability concerns (QUADAS-2)			
	P	I		R	FT		P	I		R
		CK BS	ПЭТ/КТ PET/CT					CK BS	ПЭТ/КТ PET/CT	
Aryal 2021	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✓	✓	✓	✓
Byun 2013	✓	✓	✓	✓	?	Средний Average	✗	✓	✓	✓
Hurley 2016	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✓	✓	✓	✓
Newman 2012	✓	✗	✗	✗	?	Высокий High	✗	✓	✓	✓
Quartuccio 2015	✓	?	?	✗	?	Высокий High	✓	✓	✓	✓
Ruggiero 2018	✓	✗	✗	✗	?	Высокий High	✓	✓	✓	✓
Tal 2021	✓	✓	✓	✓	✓	Низкий Low	✗	✓	✓	✓
Ulaner 2014	✓	✓	✓	✓	?	Средний Average	✗	✓	✓	✓

Примечание. P – отбор пациентов; I – метод исследования; R – референтный стандарт; FT – поток и сроки. ✓ – низкий риск; ✗ – высокий риск; ? – неясный риск.

Notes. P – patient selection; I – index test; R – reference standard; FT – flow & timing; ✓ – low risk; ✗ – high risk; ? – unclear risk.

Таблица 3
Оценка уровня доказательств (GRADE; пояснение в тексте)

Table 3
Evidence quality assessment (GRADE; explained in the text of the article)

Положение Statement	N	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Итог Certainty of evidence
1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при костных саркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 24,94 (95% ДИ 18,89–31,00) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with bone sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 24.94 (95% CI 18.89–31.00)	530 пациентов, 11 когорт 530 patients, 11 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (например, референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Средний Moderate
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при остеосаркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 20,90 (95% ДИ 9,8–32,0) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with osteosarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 20.90 (95% CI 9.8–32.0)	305 пациентов, 5 когорт 305 patients, 5 cohorts	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Высокий High
ПЭТ/КТ обладает более высокой чувствительностью в сравнении с СК при саркомах Юинга у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 30,63 (95% ДИ 14,7–46,57) PET/CT has higher sensitivity than BS when applied in children, adolescents and young adults with Ewing sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 30.63 (95% CI 14.7–46.57)	225 пациентов, 6 когорт 225 patients, 6 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Выражена (–1) – статистическая неоднородность Serious (–1) – statistical heterogeneity	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Большая величина эффекта > 20% (+1) Large effect > 20% (+1)	⊕⊕⊕⊕ Очень низкий Very low
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при костных саркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 0,91 (95% ДИ –0,32–2,13) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with bone sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 0.91 (95% CI: –0.32–2.13)	530 пациентов, 11 когорт 530 patients, 11 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Не выражена (0) Not serious (0)	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕⊕⊕⊕ Средний Moderate
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при остеосаркомах у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 6,11 (95% ДИ –5,6–17,81) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with osteosarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 6.11 (95% CI –5.6–17.81)	305 пациентов, 5 когорт 305 patients, 5 cohorts	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1) – статистическая неоднородность Serious (–1) – statistical heterogeneity	Не выражена (0) Not serious (0)	Очень выражена (–2) – малое число пациентов (< 400) + верхняя граница 95% ДИ больше клинически значимого уровня в 5% Very serious (–2) – a small number of patients (< 400) + the upper limit of the 95% CI exceeds the clinical significance level of 5%	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕⊕⊕⊕ Очень низкий Very low

1	2	3	4	5	6	7	8	9
ПЭТ/КТ обладает равной специфичностью с СК при саркомах Юинга у детей, подростков и молодых взрослых; референт: conventional imaging + гистология MD = 0,35 (95% ДИ –2,74–3,45) PET/CT has the same specificity as BS when applied in children, adolescents and young adults with Ewing sarcomas; The reference standard: conventional imaging + histology MD = 0.35 (95% CI –2.74–3.45)	225 пациентов, 6 когорт 225 patients, 6 cohorts	Выражена (–1) Serious (–1)	Не выражена (0) Not serious (0)	Выражена (–1), так как проблемы с референсом (напр. референт: ПЭТ + СК) Serious (–1) because of problems with the reference standard (e.g. reference standard: PET + BS)	Выражена (–1) – малое число пациентов (< 400) Serious (–1) – a small number of patients (< 400)	Не выражена (0) Not serious (0)	Нет No	⊕○○○ Очень низкий Very low

Примечание. Домены: D1 – общий риск систематической ошибки; D2 – клиническая и статистическая неоднородность (несогласованность); D3 – несоответствие выборки заявленному положению; D4 – неточность; D5 – систематическая ошибка публикации; D6 – повышение уровня доказательств. 0 – нет снижения уровня доказательств; –1 – снижение на 1 уровень; –2 – снижение на 2 уровня. Базовый уровень доказательств: высокий.
Notes. Domains: D1 – the overall risk of bias; D2 – clinical and statistical heterogeneity (inconsistency); D3 – indirectness; D4 – imprecision; D5 – publication bias; D6 – an upgrade of the certainty of evidence. 0 – no downgrading; –1 – a downgrade by 1 level; –2 – a downgrade by 2 levels. The baseline quality of evidence: high.

Обобщенные показатели чувствительности и специфичности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по данным мета-анализа Younis и соавт. (2020), для костных сарком (7 исследований, 486 пациентов) составили 87,2% (95% ДИ 78,1–94,8) и 71,4% (95% ДИ 58,3–82,6) соответственно [28]. В метаанализе Seth и соавт. (2022) (31 исследование, 759 пациентов) чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при саркомах Юинга составили 92,6% (95% ДИ 83,6–96,9) и 74,1% (95% ДИ 43,7–91,4) соответственно [29]. Показатели специфичности ПЭТ/КТ в нашем исследовании оказались выше, что может являться следствием выбора критериев включения (в нашей работе рассматривались только исследования с последовательным проведением ПЭТ/КТ и СК).

Попытки сравнения диагностических качеств ПЭТ/КТ, СК и методов структурной визуализации в выявлении костных метастазов предпринимались неоднократно. В своем метаанализе Yang и соавт. (2011) впервые обобщили результаты исследований, в которых сравнивались различные методы визуализации [30]. Было обнаружено, что ПЭТ/КТ (7 исследований) обладала большей диагностической точностью в сравнении с СК (48 исследований) в диагностике костных метастазов (чувствительность 93,7% против 86,0%; специфичность 97,4% против 81,4%). Показатели специфичности СК были хуже, чем у ПЭТ/КТ, однако следует отметить, что авторы провели обобщение данных исследований, в которых пациентам выполнялся только один из методов визуализации, в то же время в настоящей работе были отобраны только исследования, в которых в рамках одного дизайна одним и тем же пациентам выполнялись ПЭТ/КТ и СК, что позволило снизить влияние систематических ошибок.

Учитывая существенную разницу между показателями БСВ у пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга при локальной стадии и распространенном процессе (наличие метастатического поражения), правильное стадирование имеет огромное значение для правильного ведения таких паци-

ентов. Инициальная диагностика включает визуализацию первичной опухоли с помощью КТ или МРТ, бесконтрастную КТ грудной клетки для выявления метастазов в легких и планарную СК с бисфосфонатами, меченными $^{99\text{m}}\text{Tc}$, для оценки метастатического поражения костной ткани. В литературе все чаще показывают важную роль ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при стадировании и рестадировании, а именно преимущество ПЭТ/КТ перед другими методами исследования в диагностике метастатического поражения, включая поражение костей скелета. Безусловно, диагностическая чувствительность ПЭТ/КТ-исследований превосходит чувствительность СК, что является закономерным с точки зрения технических особенностей данных методов. Однако из-за небольшого количества исследований, малого числа детей, включенных в исследования обобщенного анализа пациентов детского возраста и взрослых, сравнения различных методов визуализации публикуемые результаты с оценкой роли ПЭТ/КТ и СК у пациентов с остеосаркомой и саркомой Юинга ограничены, а иногда и несколько противоречивы. Так, до сих пор существует значительная неопределенность в отношении выбора наилучшего метода визуализации для обнаружения метастатического поражения костей скелета.

В нашем исследовании мы проанализировали большое число пациентов, которым последовательно проводились ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК. Полученные результаты демонстрируют, что чувствительность ПЭТ/КТ при стадировании и рестадировании у пациентов с костными саркомами превышала чувствительность СК на 20,9% при остеосаркоме и на 30,6% при саркоме Юинга. Неоднозначными же представляются высокие значения специфичности планарной сцинтиграфии, сравнимые с ПЭТ/КТ, с учетом множества неметастатических причин появления очагового накопления радиофармацевтического лекарственного препарата при СК, таких как травмы, воспаление (как асептическое, так и инфекционное), доброкачественные новообразования, физиологические особенности детского возраста, такие как

синдром Ван Нека–Одельберга, и отсутствия возможности достоверной анатомической визуализации при планарной сцинтиграфии (без однофотонной эмиссионной КТ/КТ), что в ряде случаев приводит к невозможности дифференцировать неметастатическое и метастатическое поражение при сцинтиграфии.

Наше исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, несколько работ, включенных в метаанализ, имели высокий риск систематической ошибки, тем не менее качество доказательств относительно более высокой чувствительности ПЭТ/КТ при остеосаркомах было высоким. Во-вторых, в некоторых исследованиях данные были представлены только в формате “lesion-based” или “examination-based analysis”. В-третьих, пациенты в исследованиях, включенных в анализ, были неоднородны – средний возраст варьировал от 12 до 20 лет, и мы не смогли провести подгрупповой анализ в различных возрастных группах по причине ограниченного числа педиатрических пациентов и смешанного характера групп. Еще одним ограничением исследования является включение работ с различным дизайном.

Основным преимуществом этого исследования является большое число включенных пациентов ($n = 530$), которым последовательно проводились ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК. Последнее означает, что в большинстве работ врачи-радиологи независимо оценивали результаты исследований или были ослеплены относительно результатов других исследований у данного пациента, использовались одни и те же ПЭТ-сканеры и гамма-камеры, а в качестве референтного стандарта применялись методы структурной визуализации и результаты гистологического исследования.

Необходимо проведение дальнейших исследований, чтобы получить доказательства более высокого уровня относительно сравнительной диагностической эффективности ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК при стадировании и рестадировании пациентов с костными саркомами различных возрастных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный обзор литературы с метаанализом показал, что чувствительность ПЭТ/КТ превышает таковую при СК на 25%. Учитывая полученные результаты метаанализа, будущие клинические исследования у детей с костными саркомами должны быть направлены на дальнейший набор данных по определению диагностической роли ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и СК как для детей с остеосаркомой, так и детей с саркомой Юинга для определения четких показаний и выбора наилучшего метода визуализации метастатического поражения костей скелета в целях разработки оптимального диагностического протокола.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

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

Kireeva E.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3990-8879>

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

Dunaikin M.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9830-5686>

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

Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Wagle N.S., Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73 (1): 17–48.
2. Шалыга И.Ф., Ачинович С.Л., Козловская Т.В., Мартемьянова Л.А., Турченко С.Ю., Авижец Ю.Н. Саркома Юинга. Проблемы здоровья и экологии 2018; 1 (55): 101–5.
3. [Electronic resource] Soft Tissue Cancer – Cancer Stat Facts. URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/soft.html> (accessed June 14, 2023).
4. Anninga J.K., Gelderblom H., Fiocco M., Kroep J.R., Taminiau A.H.M., Hogendoorn P.C.W., Egeler M.R. Chemotherapeutic adjuvant treatment for osteosarcoma: Where do we stand? *Eur J Cancer* 2011; 47 (16): 2431–45.
5. Kaste S.C., Pratt C.B., Cain A.M., Jones-Wallace D.J., Rao B.N. Metastases detected at the time of diagnosis of primary pediatric extremity osteosarcoma at diagnosis: Imaging features. *Cancer* 1999; 86 (8): 160–8.
6. Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Changes in incidence and survival of ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance epidemiology and end results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (6): 425–30.
7. Luetke A., Meyers P.A., Lewis I., Juergens H. Osteosarcoma treatment—where do we stand? A state of the art review. *Cancer Treat Rev* 2014; 40 (4): 523–32.
8. Ferrari S., Mercuri M., Bacci G., Bielack S.S., Jürgens H. Comment on “prognostic factors in high-grade osteosarcoma of the extremities or trunk: An analysis of 1,702 patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols”. *J Clin Oncol* 2002; 20 (12): 2910–1.

9. Meyers P.A., Heller G., Healey J., Huvos A., Lane J., Marcove R., et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: The memorial sloan-kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10 (1): 5–15.
10. Ferrari S., Bacci G., Picci P., Mercuri M., Briccoli A., Pinto D., et al. Long-term follow-up and post-relapse survival in patients with non-metastatic osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 1997; 8 (8): 765–71.
11. Kempf-Bielack B., Bielack S.S., Jürgens H., Branschke D., Berdel W.E., Exner G.U., et al. Osteosarcoma relapse after combined modality therapy: An analysis of unselected patients in the Cooperative Osteosarcoma Study Group (COSS). *J Clin Oncol* 2005; 23 (3): 559–68.
12. Goorin A.M., Harris M.B., Bernstein M., Ferguson W., Devidas M., Siegal G.P., et al. Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: A pediatric oncology group trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 426–33.
13. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., et al. Addition of Ifosfamide and Etoposide to Standard Chemotherapy for Ewing's Sarcoma and Primitive Neuroectodermal Tumor of Bone. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 694–701.
14. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., et al. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized ewing sarcoma: A report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2012; 30 (33): 4148–54.
15. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., Altman D.G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009; 62 (10): 1006–12.
16. Whiting P.F., Rutjes A.W.S., Westwood M.E., Mallett S., Deeks J.J., Reitsma J.B., et al. Quadas-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med* 2011; 155 (8): 529–36.
17. Egger M., Smith G.D., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315 (7109): 629–34.
18. Brozek J.L., Akl E.A., Jaeschke R., Lang D.M., Bossuyt P., Glasziou P., et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. the GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2009; 64 (8): 1109–16.
19. Foroutan F., Guyatt G., Zuk V., Vandvik P.O., Alba A.C., Mustafa R., et al. GRADE Guidelines 28: Use of GRADE for the assessment of evidence about prognostic factors: rating certainty in identification of groups of patients with different absolute risks. *J Clin Epidemiol* 2020; 121: 62–70.
20. Ulaner G.A., Magnan H., Healey J.H., Weber W.A., Meyers P.A. Is methylene diphosphonate bone scan necessary for initial staging of Ewing sarcoma if 18F-FDG PET/CT is performed? *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202 (4): 859–67.
21. Tal A.L., Doshi H., Parkar F., Abraham T., Love C., Ye K., et al. The Utility of 18FDG PET/CT Versus Bone Scan for Identification of Bone Metastases in a Pediatric Sarcoma Population and a Review of the Literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (2): 52–8.
22. Ruggiero A., Lanni V., Librizzi A., Maurizi P., Attinà G., Mastrangelo S., et al. Diagnostic Accuracy of 18F-FDG PET/CT in the Staging and Assessment of Response to Chemotherapy in Children With Ewing Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2018; 40 (4): 277–84.
23. Quartuccio N., Fox J., Kuk D., Wexler L.H., Baldari S., Cistaro A., Schöder H., et al. Pediatric bone sarcoma: diagnostic performance of ¹⁸F-FDG PET/CT versus conventional imaging for initial staging and follow-up. *AJR Am J Roentgenol* 2015; 204 (1): 153–60.
24. Newman E.N., Jones R.L., Hawkins D.S. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1113–7.
25. Hurley C., McCarville M.B., Shulkin B.L., Mao S., Wu J., Navid F., et al. Comparison of (18)F-FDG-PET-CT and Bone Scintigraphy for Evaluation of Osseous Metastases in Newly Diagnosed and Recurrent Osteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016; 63 (8): 1381–6.
26. Byun B.H., Kong C.B., Lim I., Kim B. I., Woon Choi C., Seok Song W., et al. Comparison of (18) F-FDG PET/CT and (99 m)Tc-MDP bone scintigraphy for detection of bone metastasis in osteosarcoma. *Skeletal Radiol* 2013; 42 (12): 1673–81.
27. Aryal A., Kumar V.S., Shamim S.A., Gamanagatti S., Khan S.A. What Is the Comparative Ability of 18F-FDG PET/CT, 99mTc-MDP Skeletal Scintigraphy, and Whole-body MRI as a Staging Investigation to Detect Skeletal Metastases in Patients with Osteosarcoma and Ewing Sarcoma? *Clin Orthop Relat Res* 2021; 479 (8): 1768–79.
28. Younis M.H., Abu-Hijleh H.A., Aldahamsheh O.O., Abualruz A., Thalib L. Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Primary Bone and Soft Tissue Sarcomas by 18F-FDG-PET. *Med Princ Pract* 2020; 29 (5): 465–72.
29. Seth N., Seth I., Bulloch G., Hang Yue Siu A., Guo A., Chatterjee R., et al. ¹⁸F-FDG PET and PET/CT as a diagnostic method for Ewing sarcoma: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2022; 69 (3): e29415.
30. Yang H.L., Liu T., Wang X.M., Xu Y., Deng S.M. Diagnosis of bone metastases: A meta-analysis comparing 18FDG PET, CT, MRI and bone scintigraphy. *Eur Radiol* 2011; 21 (12): 2604–17.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 03.08.2023
Принята к печати 01.09.2023

Контактная информация:

Гуз Илья Валерьевич,
врач-трансфузиолог отделения
трансфузиологии, заготовки и процессинга
гемопозитических стволовых клеток
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: ilia.guz@fccho-moscow.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-170-176

Интраоперационная реинфузия эритроцитов в онкохирургии

И.В. Гуз, П.Е. Трахтман, В.В. Щукин, А.В. Мотовицкая

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

Хирургическое вмешательство у онкологических пациентов иногда сопровождается значительной кровопотерей, и интраоперационная реинфузия эритроцитов – эффективная методика, позволяющая скорректировать послеоперационные осложнения. Аппаратная реинфузия аутологичных эритроцитов существенно снижает количество трансфузий донорских эритроцитов. Лейкоцитарный фильтр исключает возможность попадания опухолевых клеток в циркуляторное русло пациента. Данный метод прост в использовании при соответствующей подготовке медицинского персонала. Интраоперационная реинфузия эритроцитов может и должна использоваться в менеджменте сохранения аутологичных эритроцитов у пациентов при плановом или экстренном оперативном вмешательстве с предполагаемой кровопотерей более 500 мл.

Ключевые слова: интраоперационная реинфузия эритроцитов, отмые аутологичные эритроциты, лейкоцитарный фильтр, опухолевые клетки

Гуз И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 170–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-170-176

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 03.08.2023

Accepted 01.09.2023

Correspondence:

Ilya V. Guz,
a transfusion medicine physician at the
Department of Transfusiology, Procurement
and Processing of Hematopoietic Stem Cells
of 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: ilia.guz@fccho-moscow.ru

Intraoperative red blood cell salvage in cancer surgery

I.V. Guz, P.E. Trakhtman, V.V. Shchukin, A.V. Motovitskaya

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

Surgery in cancer patients may sometimes involve significant blood loss, and intraoperative red blood cell salvage is an effective technique that can reduce postoperative complications. Autologous reinfusion of red blood cells processed by a cell saver machine significantly reduces the number of red blood cell transfusions from donors. The use of leukocyte filters eliminates the possibility of tumor cell release into the patient's circulation. This method is easy to use, however medical staff should be appropriately trained in cell salvage. Intraoperative red blood cell salvage can and should be used in the management of patients undergoing planned or emergency surgeries with expected blood loss > 500 mL.

Key words: intraoperative red blood cell salvage, washed autologous red blood cells, leukocyte filter, tumor cells

Guz I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (4): 170–6.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-170-176

Интраоперационная реинфузия эритроцитов (ИРЭ) – метод сбережения потерянной в ходе хирургического вмешательства раневой крови с последующей обработкой и безопасной реинфузией во время операции готовых к переливанию эритроцитов, позволяющий если не полностью отказаться от трансфузии донорских компонентов крови, то существенно снизить трансфузионную нагрузку на пациента. В детской хирургии довольно остро стоит вопрос о применении аппаратной реинфузии аутокрови, так как частой причиной неблагоприятного исхода служит массивная интраоперационная кровопотеря. Невозможность компенсировать относительно небольшую по объему кровопотерю связана с физиологическими особенностями организма детского возраста. Быстрый прогресс грубых нарушений метаболизма и гемостаза приводит к неблагоприятному исходу, при этом использование значительных объемов донорских компонентов крови также представляет вполне реальную угрозу для жизни. В связи с этим современный подход в коррекции интраоперационной

кровопотери требует внедрения новых технологий и развития клинической трансфузиологии [1]. Аппаратная реинфузия аутокрови больного позволяет не только избежать ряда осложнений, но и увеличить шансы на благоприятный исход. Многолетний опыт подтверждает положительный клинический эффект от ИРЭ, не исключая возможных осложнений. Главное преимущество ИРЭ перед трансфузией аллогенных эритроцитов заключается в том, что в сосудистое русло возвращаются только собственные эритроциты пациента, это защищает иммунную систему организма больного и предупреждает ряд хорошо известных осложнений, связанных с использованием донорских эритроцитов [2]. Аутоэритроциты, полученные с применением аппаратной реинфузии, в отличие от донорских не депонируются, а с максимальной клинической эффективностью включаются в циркуляторное русло. Для достижения адекватного эффекта необходимо меньше аутоэритроцитов, чем аллогенных даже малых сроков хранения [3]. В исследованиях с эритроцитами, мечеными ^{51}Cr , доказано, что реинфу-

зируемые эритроциты обладают нормальной продолжительностью жизни и не происходит их значительной секвестрации в селезенке. Интраоперационная анемия клинически менее выражена, а восстановление показателей гемоглобина, эритроцитов, объема циркулирующей крови после ИРЭ происходит быстрее, чем при использовании аллогенных эритроцитов [4]. Проблему осложнений, связанных с попаданием в кровоток частиц разрушенных тканей и выделившихся из них биологически активных веществ, удалось решить путем сепарации раневой крови с последующим отмыванием эритроцитов достаточно большим объемом физиологического раствора, а моющая среда, плазма с антикоагулянтом и свободным гемоглобином, детрит, микроагрегаты, строма разрушенных клеток удаляются в мешок для отходов [5]. Таким путем удается достичь важнейшей из целей восполнения кровопотери – восстановления кислородотранспортной функции крови.

В настоящее время существуют различные кровесберегающие технологии, при использовании которых кровь пациента эксфузируется с последующим возвратом в интраоперационном или послеоперационном периоде. Это, прежде всего, предоперационное аутодонорство и острая изоволемическая гемодилюция. Эффективные методики с высокой клинической эффективностью не всегда осуществимы у детей из-за физиологически низкой массы тела, низкого уровня гемоглобина, клинического статуса пациента. Центрифугирование и отмывание аутоэритроцитов можно выполнить ручным способом, но использование Cell Saver значительно ускоряет процесс обработки, что жизненно важно в экстренных ситуациях с массивной или одномоментной острой кровопотерей, особенно у пациентов с фенотипически редкой группой крови [6–8]. Инфракрасные датчики аппаратов позволяют осуществлять контроль качества за процессом отмывания аутоэритроцитов с возможностью вмешаться на любом этапе, недоступном при обработке вручную [2].

Современные аппараты достигли такого уровня обработки эритроцитов, что данный метод стало возможным применять в ситуациях, ранее являвшихся противопоказанием для реинфузии, например при контаминации содержимого тонкого кишечника.

Длительное время применение аппаратной реинфузии в онкохирургии подвергалось сомнению, но благодаря использованию специальных фильтров, позволяющих избежать контаминации реинфузата опухолевыми клетками, считается решенной проблемой [8].

Интраоперационная кровопотеря по-прежнему остается серьезной проблемой в современной хирургии, а использование только донорских компонентов крови не является безопасным реше-

нием проблемы. Методы аппаратной реинфузии крови возникли много десятилетий назад, имеют длительный период развития и в настоящее время эффективно применяются на практике почти во всех отраслях хирургии. Интраоперационная кровопотеря при онкохирургических вмешательствах у детей может быть массивной и достигать 2–3 объемов циркулирующей крови, особенно когда опухоль имеет хорошее кровоснабжение или прорастает в магистральные сосуды, именно в таких ситуациях аппаратная реинфузия крови является методом выбора и повышает шансы на благоприятный исход.

Методика интраоперационной реинфузии эритроцитов

ИРЭ включает в себя 3 этапа: наполнение или сбор, отмывание и реинфузию эритроцитов пациенту [9].

Наполнение и стабилизация

Сохранение максимального количества жизнеспособных эритроцитов должно быть целью совместной работы хирурга, анестезиолога и трансфузиолога. Величина вакуумного давления является главной составляющей при аспирации интраоперационной крови и должна быть ниже, чем стационарная, главная задача которой не сохранение эритроцитов, а чистота операционного поля. Для того, чтобы начать процесс отмывания эритроцитов, необходимо собрать объем, в 2 раза превышающий объем чаши или колокола. Если собрано недостаточное количество, то качество отмываемых эритроцитов будет низким и приведет к более высокой концентрации свободного гемоглобина и повышенному содержанию лейкоцитов. Как только в резервуаре собирается достаточный объем, аппарат самостоятельно запускает фазу отмывания эритроцитов. Салфетки, пропитанные кровью, необходимо использовать (выжимать) в стерильный лоток с последующей аспирацией в кардиотомный резервуар с встроенным фильтром (120 мк), проходя через который стабилизированная раневая кровь очищается от наиболее крупных частиц (костных отломков, сгустков, частиц тканей) в условиях зоны чистого воздуха.

Отмывание

Этап отмывания включает в себя разделение на слои под действием центробежной силы с последующим удалением плазмы, тромбоцитов, лейкоцитов, ACD-A, NaCl 0,9%, использованного во время операции, с дальнейшим отмыванием концентрированных эритроцитов.

Центрифугирование

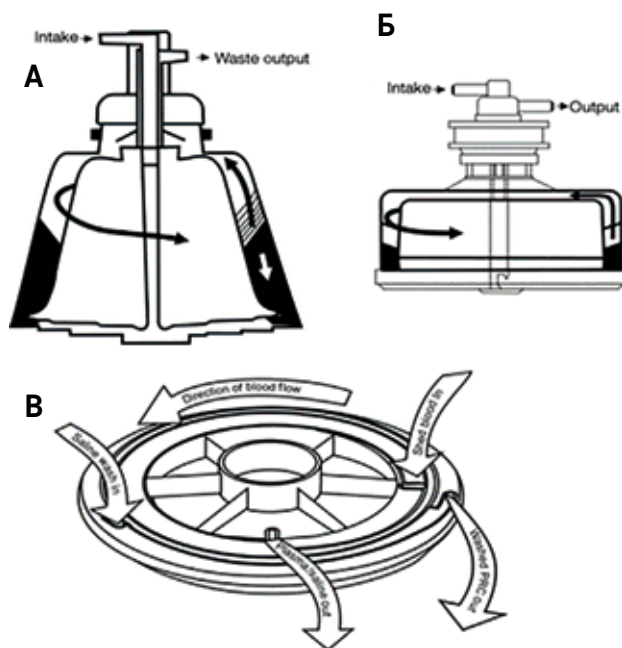
Существует 3 основные системы в форме чаши или диска для отмывания эритроцитов (рисунок).

Рисунок

А – чаша центрифуги Latham, имеет коническую форму; Б – чаша центрифуги Baylor, имеет цилиндрическую форму; В – система непрерывной аутоотрансфузии (CATS) с двойной спиральной конструкцией

Figure

A – the Latham centrifuge bowl that has a conical shape; Б – the Baylor centrifuge bowl that has a cylindrical shape; В – the continuous autotransfusion system (CATS) with the opposing double-spiral design



В конце 1990-х годов впервые было сообщено еще об одном аппарате для интраоперационной реинфузии эритроцитов – CATS (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Германия) [10]. Вместо чаши и разделения крови методом центрифугирования применялся Cell Saver (Haemonetics) методом непрерывного отмывания эритроцитов. Разделительная камера представляет канал, имеющий форму диска (дисковая система переменного объема). Система переменного объема позволяет отмывать малый объем крови с фиксированным гематокритом.

Система фиксированной чаши, или чаша Lathama, имеет форму колокола. Кровь с помощью роликового насоса поступает в центрифужный колокол, где происходит отделение эритроцитов от плазмы, лейкоцитов и тромбоцитов. Процесс разделения основан на разной плотности клеток и жидкости обрабатываемой крови. Наиболее плотные клеточные элементы (эритроциты) из-за особого устройства колокола оседают при центрифугировании на его внешней стенке, тогда как клетки, имеющие меньшую плотность (тромбоциты, лейкоциты), вместе с плазмой удаляются в мешок для отходов. В колокол вместе с кровью поступает промывающий раствор – NaCl 0,9% [11]. Физиологический раствор омывает эритроциты и вытес-

няет плазму вместе с антикоагулянтом, свободным гемоглобином, клеточным детритом и другими примесями в мешок для отходов. Эта процедура может повторяться несколько раз в зависимости от хода операции и объемов кровопотери. После этапа отмывания эритроцитарная взвесь с помощью роликового насоса переносится в мешок для реинфузии.

Реинфузия

Реинфузия должна быть проведена в течение первых 6 ч после сбора отмывых эритроцитов, чтобы сохранить их функцию и оптимизировать объем циркулирующей крови. Мониторинг интраоперационной реинфузии эритроцитов аналогичен таковому при трансфузии донорских эритроцитов, за исключением совмещения на плоскости. Трансфузиолог совместно с анестезиологом должны уметь выявлять и лечить такое осложнение, как реинфузионная гипотензия. Мешок с готовыми эритроцитами обязательно должен быть маркирован с указанием сведений о пациенте (фамилия, имя, отчество, группа крови, резус-фактор). Трансфузию эритроцитов нельзя проводить под давлением пневматической манжеты, так как это может привести к воздушной эмболии у пациента и разрыву мешка с эритроцитами. Для увеличения скорости восполнения кровопотери необходим отдельный венозный доступ. Это может быть центральный или периферический венозный катетер. Важно промывать физиологическим раствором катетер до и после трансфузии для предотвращения тромбообразования и агглютинации.

Аппараты для интраоперационной реинфузии эритроцитов

Современный аппарат для интраоперационной реинфузии Cell Saver включает в себя двухпросветную аспирационную трубку с пластиковым накопником, обеспечивающую непрерывный поток антикоагулянта (ACD-A или гепарин) для предотвращения свертывания крови во время сбора. Стабилизированная кровь по линии аспирации поступает в кардиотомный резервуар с фильтром 150 мк до достижения необходимого количества для начала работы [12]. Это автоматизированный или полуавтоматизированный процесс. Важнейшей технической составляющей комплекта для обработки крови является центрифужная камера (чаша или колокол) конической или цилиндрической формы [13]. Под действием центробежной силы (5000–6000 об./мин) плазма более низкой плотности находится наверху и удаляется в мешок для отходов вместе с тромбоцитами, лейкоцитами, остается только концентрат эритроцитов (с гематокритом 55–65%) вдоль внешних стенок колокола [14]. Центрифужная камера впервые была описана J. Latham, который в 1971 г. основал

компанию Haemonetics. Другой вариант центрифужной камеры, используемый для разделения клеток, – чаша Baylor [14]. Этот вариант конструкции имеет скорее цилиндрическую, чем коническую форму, и считается, что такая конструкция обеспечивает более быстрое отмывание эритроцитов, но с потерей их качества. Типичный размер используемой чаши или колокола составляет 225–250 мл, что требует 500–700 мл цельной крови для начала отмывания эритроцитов [15, 16]. Оптимально использование колокола 125 мл, для заполнения которого требуется 250–400 мл цельной крови. Также существует колокол или чаша 55–70 мл, используемые в педиатрической практике у пациентов менее 30 кг.

Эритроциты могут быть повреждены в различных точках на пути сбора до этапа реинфузии пациенту. При аспирации крови для снижения риска механического повреждения эритроцитов диапазон вакуумного давления необходимо соблюдать от 100 до 150 мм рт. ст. [17]. При одномоментной массивной кровопотере возможно повышение давления до 250–300 мм рт. ст. Аутологичные отмывые эритроциты в сравнении с аллогенными эритроцитами лучше сохраняют способность к деформации, имеют повышенную концентрацию 2,3-дифосфоглицерата и аденозинтрифосфата, в результате доставка кислорода к тканям происходит быстрее [18]. Трансфузия эритроцитарного концентрата должна быть выполнена в течение 6 ч после этапа отмывания. Кроме того, отмывые аутоэритроциты не вызывают трансфузионную реакцию «трансплантат против хозяина». Концентрация свободного гемоглобина значительно ниже, чем в донорских эритроцитах [19].

Во время реинфузии аутоэритроцитов обязательно использование лейкоцитарного фильтра (например, RS1VAE-фильтр для удаления лейкоцитов). Фильтр способен удалять опухолевые клетки, лейкоциты, жир и микроагрегаты. Низкие потери в фильтре (31 мл – остаточный объем фильтра) и вентилируемая игла типа Spike с клапаном сброса воздуха позволяют выполнять реинфузию быстро и безопасно. После трансфузии 450 мл эритроцитов необходима замена фильтра.

Преимущества интраоперационной реинфузии эритроцитов

Преимущества ИРЭ связаны с уменьшением потребности в переливании донорской крови, рестриктивных триггерах переливания, связанных с принципами менеджмента крови, лучшей доставкой кислорода, по сравнению с донорской кровью и отсутствием неблагоприятных эффектов. Аллогенное переливание донорских компонентов крови сопряжено с риском острой трансфузионной реакции либо человеческой ошибки, приводящей к трансфузии не

той эритроцитарной взвеси пациенту. Переливание донорских компонентов крови может вызвать сенсбилизацию к антигенам, таким как Келл, Даффи или Лютеран. Это может усложнять в будущем индивидуальный подбор эритроцитов, однако концентрация антител может со временем снижаться, что приводит к отрицательному результату скрининга на антигена у потенциального реципиента. Последующее повторное воздействие антигена при переливании аллогенных эритроцитов может вызывать отсроченную гемолитическую реакцию. Антиген Келл – один из ряда антигенов, сенсбилизация которых у пациенток с детородным потенциалом приводит к повышенному риску гемолитической болезни плода и новорожденного [20]. Это может привести к повышенному риску развития послеоперационной инфекции и возможному повышенному риску роста опухоли или метастазов и может объяснить наблюдаемый отрицательный результат переливания крови у пациентов, перенесших оперативное вмешательство [21, 22]. В дополнение к продукту ИРЭ, обеспечивающему превосходную доставку кислорода, он предлагает анестезиологу средство увеличения объема, которое является одновременно вязким и онкотически активным.

Принципы менеджмента крови пациента поддерживают рассмотрение ограничительной стратегии переливания (и, следовательно, разрешительной анемии) [23]. При использовании ИРЭ такие триггеры переливания становятся менее значимыми, поскольку реинфузия интраоперационно собранных и отмывых эритроцитов часто приводит к послеоперационным концентрациям гемоглобина выше допустимого порога переливания, но без всякого риска аллогенного переливания. ИРЭ также предлагает приемлемый с моральной точки зрения вариант для некоторых культурных групп, которые возражают против переливания донорской крови. Собранные эритроциты можно считать приемлемой альтернативой, которая не ставит под угрозу духовные убеждения и может облегчить хирургическое вмешательство с высоким риском интраоперационного кровотечения. Это должно быть изучено на индивидуальной основе, и для таких обстоятельств имеется обширное руководство [24]. Необходимо учитывать расходы на оборудование и персонал. Тем не менее ИРЭ предлагает много финансовых и медицинских преимуществ, особенно при использовании с другими аспектами менеджмента крови пациента. Поскольку ИРЭ уменьшает послеоперационную анемию и уменьшает дозу аллогенной трансфузии, снижается риск послеоперационной заболеваемости в результате снижения доставки кислорода и инфекцией, связанной с TRIM. Поэтому возможен более ранний перевод из отделения реанимации и интен-

сивной терапии в отделение хирургии с последующей выпиской [25]. Сокращение количества переливаний донорских компонентов в отделении также снижает нагрузку на персонал.

Недостатки интраоперационной реинфузии эритроцитов

ИРЭ может быть неприемлема для всех ситуаций операционной кровопотери и грамотный отбор пациентов чрезвычайно важен. Для безопасной и эффективной ИРЭ требуются обученный персонал, организация коллективной работы всей операционной бригады (хирург, анестезиолог, трансфузиолог, операционные сестры). Это более трудоемко, чем при рассмотрении альтернативы использования донорских компонентов крови. Безопасный и эффективный сбор крови требует большого труда от всей операционной бригады. Необходимы финансовые вложения в обучение, оборудование и расходные материалы. Даже при грамотном отборе и правильном ведении пациента реинфузионная гипотензия является признанным, а иногда и очень выраженным осложнением. Неясно, почему это происходит, хотя предполагается, что из-за высвобождения брадикинина и острой гипокальциемии. Точная частота реинфузионной гипотензии неизвестна: с 2010 г. в рамках схемы серьезной опасности переливания крови (SHOT) в Великобритании было зарегистрировано 27 случаев (20 из 27 случаев были связаны с использованием лейкоцитарного фильтра) [26]. Гипотензия может быть достаточно значительной, чтобы остановить реинфузию и потребовать вазопрессорной или инотропной поддержки. Гипотензия во время реинфузии может иметь другую этиологию, при этом следует исключить гиповолемию и другие причины интраоперационной гипотензии. Следует отметить, что при инфузии аллогенной крови может наблюдаться артериальная гипотензия, что может указывать на острую трансфузионную реакцию. Обработка собранной крови занимает несколько минут, когда переливание является критичным по времени (при одномоментном остром кровотечении), современные аппараты предлагают «экстренные режимы» для увеличения скорости заготовки эритроцитов за счет их большей потери, вызванной более высокими скоростями вращения роликов насоса и сокращения циклов отмывания. Аутологичная эритроцитарная взвесь может быть недоступна сразу, а ограниченное использование аллогенных эритроцитов может облегчить проблемы с гиповолемией в течение этого времени. Аутологичная эритроцитарная взвесь содержит клинически незначимые концентрации факторов свертывания крови и тромбоцитов и при обработке больших объемов потребуются использование криопреципитата, тромбоцитов и кальция.

Осложнения могут быть связаны с перегрузкой по объему (трансфузии компонентов крови), введением избыточного антикоагулянта и гемолизом, а также с повышением уровня свободного гемоглобина, гемоглобинурией, гематурией, воздушной эмболией, цитратной токсичностью, депрессией сывороточного кальция, септициемией и легочными осложнениями [25].

Показания к проведению интраоперационной реинфузии эритроцитов

К показаниям для применения ИРЭ относят:

- предполагаемую кровопотерю > 500 мл или > 10% расчетного объема циркулирующей крови;
- низкий уровень гемоглобина или повышенные факторы риска кровотечения;
- множественные антиэритроцитарные антитела или фенотипически редкую группу крови;
- массивное кровотечение после хирургического вмешательства.

ИРЭ следует проводить с осторожностью у пациентов с серповидноклеточной анемией и гемоглобинопатиями в связи с возможным лизисом эритроцитов [27].

Вещества, не рекомендованные к аспирации или требующие ее возобновления после обильной ирригации NaCl 0,9% во время ИРЭ:

- антибиотики, нелецензированные для внутривенного применения (бацитрацин, неомицин, полимиксин);
- бетадин, хлоргексидин, этиловый спирт;
- гипертонический раствор (NaCl 3%, NaCl 7%, растворы декстрозы);
- гипотонический раствор (стерильная вода, глицин);
- раствор Рингер-лактат (в присутствии цитратного антикоагулянта);
- микрофибриллярные препараты, губчатые/тканевые материалы, костный цемент.

Эти препараты могут спровоцировать сердечно-сосудистый коллапс, лизис эритроцитов и инициировать системный ответ при внутривенном введении. Следует избегать аспирации биологических жидкостей, таких как моча и кровь, контаминированная фекалиями [28].

Опухолевые клетки

Были опасения по поводу использования ИРЭ в хирургии злокачественных и доброкачественных новообразований, связанные с реинфузией опухолевых клеток в кровоток пациента, развитием метастазов и рецидивом опухоли. Исторически авторы не рекомендовали использование ИРЭ в онкологической хирургии и рекомендовали облучение эритроцитов перед реинфузией [25]. Тем не менее существует

множество источников литературы, поддерживающих использование ИРЭ в хирургии злокачественных новообразований [29]. Концентрация опухолевых клеток может быть значительно снижена за счет разумной оперативной аспирации и использования лейкоцитарного фильтра [30]. Пациенты с онкологическими заболеваниями часто имеют циркулирующие опухолевые клетки и лишь немногие из них способны к метастазированию. Кроме того, разумный отказ от переливания донорских компонентов крови может оказать клинически значимое влияние на местные рецидивы или отдаленные метастазы вследствие дозозависимого иммунодепрессивного эффекта аллогенных компонентов крови. Использование ИРЭ у пациентов, перенесших цистэктомию и радикальную простатэктомию, рекомендовано Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (Великобритания) и широко применяется в хирургической практике [31].

Сепсис

Сепсис не является абсолютным противопоказанием к применению ИРЭ, но следует ограничить объем контаминированных эритроцитов и обязательно использовать лейкоцитарный фильтр, который значительно снизит концентрацию бактерий в реинфузируемом продукте. Кроме того, нет убедительных доказательств того, что ИРЭ ухудшает сепсис, прогноз и другие специфические осложнения. Профилактическое назначение антибиотиков широкого спектра действия способствует значительному снижению риска послеоперационного сепсиса при ИРЭ, поскольку из продуктов ИРЭ выделены значительные концентрации бактерий, не приведшие к бактериологическим осложнениям [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИРЭ в детской хирургии является методом предотвращения потенциальных осложнений, связанных с использованием донорских компонентов крови, а именно иммунологических и инфекционных. ИРЭ – эффективный метод восполнения интраоперационной кровопотери, позволяющий если не избежать, то существенно снизить количество трансфузий донорских эритроцитов. Аппаратная реинфузия помогает с высокой скоростью скорректировать послеоперационную анемию, нивелируя риск послеоперационных осложнений в результате гипоксии и инфекции, опосредованной TRIM. Использование лейкоцитарного фильтра исключает возможность попадания опухолевых клеток в циркуляторное русло пациента. Стоимость расходного материала для ИРЭ приблизительно равна стоимости производства 1 л эритроцитарной взвеси, что особенно важно при фенотипически редких группах крови. Метод прост в использовании при соответствующей подготовке персонала. ИРЭ может и должна использоваться в менеджменте сохранения аутологических эритроцитов у пациентов при плановом или экстренном оперативном вмешательстве с предполагаемой кровопотерей > 500 мл.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Guz I.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3551-6026>

Trakhtman P.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0231-1617>

Литература

1. Щербук В.Н., Кобзева Е.Н., Сахарова Е.А., Тимербаев В.Х., Джаграев К.Р., Шрамко Л.У. и др. Аппаратная реинфузия в неотложной хирургии. с. 45–46.
2. Transfusion reaction. Ed. by M.A. Popovsky. AABB Pr. Bethesda. 2001.
3. Горобец Е.С., Громова В.В., Буйденко Ю.В., Лубнин А.Ю. Интраоперационная аппаратная реинфузия эритроцитарной массы как метод кровесбережения. Российский журнал анестезиологии и интенсивной терапии 1999; (2): 71–81.
4. Кобзева Е.Н., Хватов В.Б., Лемешев В.Л. Аппаратная реинфузия крови – эффективная компенсация острой кровопотери. Проблемы гематологии и переливания крови 1999; (2): 20–2.
5. Bernstein H.H., Rosenblatt M.A., Gettes M., Lockwood C. The ability of the Haemonetics Cell Saver System to remove tissue factor from blood contaminated with amniotic fluid. Anesth Analg 1997; 85 (4): 831–3.
6. Duffy C.M., Manninen P., Chung F., Fehlings M.G., Wright T.A., et al. Assessment of a new ultrafiltration blood processing system. Can J Anaesth 1997; 44 (11): 1204–7.
7. The 25th Congress of International Society of Blood Transfusion. Oslo. June 27–July 2, 1998. Vox Sang 1998; 74 Suppl 1: 400 p preceding 203, 203–39.
8. Лубнин А.Ю., Громова В.В., Ханзен Э. Реинфузия крови в хирургии. М.; Тверь: Триада; 2013. – 431 с.
9. [Electronic resource] UK Cell Salvage Action Group (UKCSAG). Intraoperative cell salvage (ICS) competency assessment workbook. URL: <https://www.transfusinguidelines.org/transfusion-practice/uk-cell-salvage-action-group/cell-salvage-competency-workbooks> (accessed 29 June 20).
10. Florio G., Valbonesi M., Lercari G., Frisoni R., Pollicardo N., Beraudo S. The Fresenius continuous auto-

- transfusion system (CATS): preliminary studies and application. *Int J Artif Organs* 1996; 19 (7): 431–4.
11. Bengtsson A., Avall A., Tylman M., Wilén G., Bengtson J.P. Effects on complement activation of a new continuous autotransfusion system. *Transfus Med* 1997; 7 (2): 107–13.
 12. Kuppurao L., Wee M. Perioperative cell salvage. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 2010; 10: 104e8.
 13. Reeder G.D. Autotransfusion theory of operation: a review of the physics and hematology. *Transfusion* 2004; 44 (12 Suppl): 35S–9S.
 14. Rubens F.D., Boodhwani M., Lavalee G., Mesana T. Perioperative red blood cell salvage. *Can J Anaesth* 2003; 50 (6 Suppl): S31–40.
 15. Ashworth A., Klein A.A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Brit J Anaesth* 2010; 105: 401–16.
 16. Szpisjak D.F. Debris elimination from partially – filled cell salvage bowls. *Anesth Analg* 2001; 92 (5): 1137–8.
 17. [Electronic resource] UK Cell Salvage Action Group. (UKCSAG). Intraoperative cell salvage education. Section 8: Practicalities – blood collection. URL: <http://www.transfusionguidelines.org/transfusion-practice/uk-cell-salvage-action-group> (accessed 29 June 2020).
 18. Scott A.V., Nagababu E., Johnson D.J., Kebaish K.M., Lipsitz J.A., Dwyer I.M., et al. 2,3-Diphosphoglycerate concentrations in autologous salvaged versus stored red blood cells and in surgical patients after transfusion. *Anesth Analg* 2016; 122 (3): 616–23.
 19. Ashworth A., Klein A.A. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br J Anaesth* 2010; 105: 401–16.
 20. Horvath K.A., Acker M.A., Chang H., Bagiella E., Smith P.K., Iribarne A., et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 95 (6): 2194–201.
 21. Acheson A.G., Brookes M.J., Spahn D.R. Effects of allogeneic red blood cell transfusions on clinical outcomes in patients undergoing colorectal cancer surgery: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg* 2012; 256: 235–44.
 22. Goubran H., Sheridan D., Radosevic J., Burnouf T., Seghatchian J. Transfusion-related immunomodulation and cancer. *Transfus Apher Sci* 2017; 56: 336–40.
 23. Spahn D.R., Munoz M., Klein A.A., Levy J.H., Zacharowski K. Patient blood management effectiveness and future potential. *Anesthesiology* 2020; 133: 212–22.
 24. Klein A.A., Bailey C.R., Charlton A., Lawson C., Nimmo A.F., Payne S., et al. Association of Anaesthetists: anaesthesia and perioperative care for Jehovah's Witnesses and patients who refuse blood. *Anaesthesia* 2019; 74 (1): 74–82.
 25. Kotze A., Carter L.A., Scally A.J. Effect of a patient blood management programme on preoperative anaemia, transfusion rate, and outcome after primary hip or knee arthroplasty: a quality improvement cycle. *Br J Anaesth* 2012; 108 (6): 943–52.
 26. Narayan D.S., Bellamy M.C., Spinks C., Poles D., Mistry H., Carter-Graham S., et al. Annual shot report 2018. 2018. 210 p.
 27. Hulatt L.J., Fisher W. Intraoperative cell salvage and sickle cell carrier status. *Anaesthesia* 2010; 65 (6): 649.
 28. Reijngoud L.W.P., Pattyn C., De Haan R., De Somer F., Campbell P.A., Gill H.S., De Smet K.A. Does intraoperative cell salvage remove cobalt and chromium from reinfused blood? *J Arthroplasty* 2009; 24 (7): 1125–9.
 29. Elmalky M., Yasin N., Rodrigues-Pinto R., Stephenson J., Carroll C., Smurthwaite G., et al. The safety, efficacy, and cost-effectiveness of intraoperative cell salvage in metastatic spine tumor surgery. *Spine J* 2017; 17: 977–82.
 30. Waters J.H., Yazer M., Chen Y.-F., Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion* 2012; 52: 2167–73.
 31. [Electronic resource] NICE guideline (NG24). Recommendations, Blood transfusion. Guidance. NICE; 2015. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/chapter/Recommendations> (accessed 6 January 2021).
 32. Feltracco P., Michieletto E., Barbieri S., Serra E., Rizzi S., Salvaterra F., et al. Microbiologic contamination of intraoperative blood salvaged during liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1889–91.

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Эпителиальные злокачественные опухоли околоушных слюнных желез у детей и подростков

М.П. Калинина, Н.С. Грачев

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

В статье представлены данные об эпителиальных злокачественных опухолях околоушных слюнных желез у детей и подростков. Приведены историческая справка и современная классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения в 2022 г. Представлена эволюция методов хирургического и нехирургического лечения, применяемых в детской онкологии.

Ключевые слова: эпителиальные злокачественные опухоли слюнных желез, околоушная слюнная железа, дети, подростки

Калинина М.П. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 177–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Epithelial malignant tumors of the parotid salivary glands in children and adolescents

M.P. Kalinina, N.S. Grachev

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

The article provides data on epithelial malignant tumors of the parotid salivary glands in children and adolescents. We present a historical background and modern classification proposed by the World Health Organization in 2022. We present the evolution of surgical and non-surgical treatment methods used in pediatric oncology.

Key words: epithelial malignant tumors of the salivary glands, parotid salivary gland, children, adolescents

Kalinina M.P., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023; 22 (4): 177–85. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-177-185

Поражения слюнных желез у детей – редкая патология и актуальная проблема челюстно-лицевой хирургии и онкологии. До 75–80% поражений слюнных желез имеют доброкачественную природу [1]. Злокачественные образования составляют 1–8% опухолей головы и шеи у детей и занимают 4-е место после образований носоглотки, кожи и щитовидной железы [2, 3]. Среди всех слюнных желез околоушная (ОСЖ) наиболее часто подвергается злокачественным поражениям, этот показатель составляет 72% [4]. О редкости данной патологии у детей и подростков говорят небольшие по численности группы больных, как у J.S. Jensen и соавт., которые в группу ретроспективного анализа за 25 лет включили 70 пациентов в возрасте до 24 лет [5]. В мультицентровом исследовании американских коллег лишь 3,7% пациентов с мукоэпидермоидной карциномой (МЭК) были в возрасте до 18 лет [6]. Алгоритм обследования и тактика лечения детей и подростков долгое время основывались на общих рекомендациях для взрослых пациентов [7]. Использование такого подхода и разработка рекомендаций для детей и подростков стали возможны в рамках работы Европейской иссле-

довательской группы по изучению редких опухолей у детей (The European Cooperative Study Group for Pediatric Rare Tumors) [8].

Классификация образований слюнных желез

Поражения слюнных желез – гетерогенная группа заболеваний, представленная разнообразием морфологических, фенотипических и генетических вариантов и форм. Подобное многообразие не встречается ни в одном другом органе или системе организма человека [9]. Первая классификация поражений слюнных желез была предложена в 1972 г. в Женеве и включала 11 нозологий. Первоначально выделяли 3 категории: эпителиальные, неэпителиальные и неклассифицируемые опухоли [10]. Согласно 4-му изданию (2017 г.), все новообразования слюнных желез делились на 2 категории в зависимости от источника опухолевых клеток: эпителиальные и неэпителиальные и злокачественные и доброкачественные.

В 2022 г. в 5-м издании классификации опухолей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) произошла революция в отношении образований слюнных желез [11]. В рамках современной классификации не рассматриваются образования, имеющие типичную

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 13.10.2023
Принята к печати 15.11.2023

Контактная информация:

Калинина Маргарита Павловна, врач-оториноларинголог отделения онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1
E-mail: lormp@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 13.10.2023
Accepted 15.11.2023

Correspondence:

Margarita P. Kalinina, an otorhinolaryngologist at the Department of Oncology and Pediatric Surgery, 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: lormp@yandex.ru

локализацию в области железы и прилежащих тканей, такие как гемангиомы, лимфомы и саркомы. Эти нозологии подробно описаны в соответствующих главах. В настоящее время выделяют 4 группы: ненеопластические эпителиальные поражения, доброкачественные и злокачественные эпителиальные опухоли и мезенхимальные опухоли, специфические для слюнных желез [11] (таблица 1).

В классификации 2022 г. появились новые гистологические подтипы злокачественных образований: микросекреторная, полиморфная и склерозирующая микрокистозная аденокарциномы. Среди доброкачественных образований эпителиальной природы: кератоцистома, аденома вставочных и исчерченных протоков [11].

В издании ВОЗ 2022 г. «Опухоли у детей» нет отдельной главы с классификацией поражений

слюнных желез. Они рассматриваются в разделе «Опухоли головы и шеи» и представлены рядом наиболее встречаемых нозологий: плеоморфная аденома, МЭК, ацинарноклеточная карцинома и сиалобластома [12].

Проведение молекулярной диагностики приобрело широкое распространение в мире. В ряде случаев выявлены характерные опухоль-специфические перестройки. Они стали молекулярной основой определения подтипа у ряда опухолей [11] (таблица 2).

Биологическое поведение опухоли внутри одного подтипа неодинаково, они могут быть представлены различными гистологическими вариантами низкой, промежуточной и высокой степени злокачественности. Стратификация по группам риска разработана, согласно 5-му пересмотру, для МЭК, ацинарноклеточной, аденокистозной карциномы и ряда других [11].

Таблица 1

Классификация поражений слюнных желез ВОЗ, 5-й пересмотр, 2022 г.

Table 1

The WHO classification of salivary gland neoplasms, the 5th edition, 2022

Ненеопластические эпителиальные поражения Non-neoplastic epithelial lesions	Доброкачественные эпителиальные опухоли Benign epithelial tumors	Злокачественные эпителиальные опухоли Malignant epithelial tumors	Мезенхимальные опухоли, специфические для слюнных желез Mesenchymal tumors specific to the salivary glands
Нодулярная онкоцитарная гиперплазия Nodular oncocytic hyperplasia	Плеоморфная аденома Pleomorphic adenoma	Мукоэпидермоидная карцинома Mucoepidermoid carcinoma	Сиалолипома Sialolipoma
Лимфоэпителиальный сиалоаденит Lymphoepithelial sialadenitis	Базальноклеточная аденома Basal cell adenoma	Аденокистозная карцинома Adenoid cystic carcinoma	
	Каналикулярная аденома Canalicular adenoma	Ацинарноклеточная карцинома Acinic cell carcinoma	
	Опухоль Вартина Warthin tumor	Секреторная карцинома Secretory carcinoma	
	Онкоцитомы Oncocytoma	Микросекреторная аденокарцинома Microsecretory adenocarcinoma	
	Миоэпителиома Salivary gland myoepithelioma	Полиморфная аденокарцинома Polymorphous adenocarcinoma	
	Цистаденома Cystadenoma	Гиалинизирующий светлоклеточный рак Hyalinizing clear cell carcinoma	
	Сиаладенома Sialadenoma	Внутрипротоковая карцинома Intraductal carcinoma	
	Протоковые папилломы Ductal papillomas	Рак протоков слюнных желез Salivary duct carcinoma	
	Лимфаденома Lymphadenoma	Миоэпителиальная карцинома Myoepithelial carcinoma	
	Аденома слюнных желез Sebaceous adenoma	Эпителиально-миоэпителиальная карцинома Epithelial-myoepithelial carcinoma	
	Аденома вставочных протоков Intercalated duct adenoma	Склерозирующая микрокистозная аденокарцинома Sclerosing microcystic adenocarcinoma	
	Аденома исчерченных протоков Striated duct adenoma	Карцинома в плеоморфной аденоме Carcinoma ex pleomorphic adenoma	
	Склерозирующая поликистозная аденома Sclerosing polycystic adenoma	Карциносаркома Carcinosarcoma	
	Кератоцистома Keratocystoma	Аденокарцинома слюнных желез Sebaceous adenocarcinoma	
		Лимфоэпителиальная карцинома Lymphoepithelial carcinoma	
		Плоскоклеточный рак Squamous cell carcinoma	
		Сиалобластома Sialoblastoma	
		Карцинома слюнных желез без дополнительных уточнений Salivary gland carcinoma, NOS	

Таблица 2

Генетические перестройки, включенные в определение подвида опухолей

Table 2

Gene rearrangements included in the definition of salivary gland tumors

Наименование опухоли Tumor type	Генетическая перестройка Gene rearrangement	Частота встречаемости Prevalence
Мукоэпидермоидная карцинома Mucoepidermoid carcinoma	<i>CRTC1–MAML2</i> -перестройка <i>CRTC1–MAML2</i> fusion	40–90%
Аденокистозная карцинома Adenoid cystic carcinoma	<i>MYB</i> -перестройка/активация/амплификация <i>MYB</i> fusion/activation/amplification	~80%
Гиалинизирующая светлоклеточная карцинома Hyalinizing clear cell carcinoma	<i>EWSR1–ATF1</i> -перестройка <i>EWSR1–ATF1</i> fusion	93%
	<i>EWSR1–CREM</i> -перестройка <i>EWSR1–CREM</i> fusion	< 5%
Секреторная карцинома Secretory carcinoma	<i>ETV6–NTRK3</i> -перестройка <i>ETV6–NTRK3</i> fusion	> 90%
	<i>ETV6–RET</i> -перестройка <i>ETV6–RET</i> fusion	2–5%
Муцинозная аденокарцинома Mucinous adenocarcinoma	<i>AKT1 E17K</i> -мутации <i>AKT1 E17K</i> mutations	100%
	<i>TP53</i> -мутации <i>TP53</i> mutations	88%

Возрастные особенности и клиническая картина

В литературном обзоре может встречаться термин «неэпителиальные злокачественные опухоли», используемый ранее. Для детей эта группа представлена мягкоткаными саркомами, что часто приводило к ошибочному мнению о преобладании более агрессивных форм опухолей слюнных желез у детей. В первой декаде жизни преобладают мезенхимальные опухоли, во второй декаде типичные представители – доброкачественные и злокачественные опухоли эпителиальной природы [13]. Эпителиальные злокачественные опухоли – группа медленно растущих образований в околоушно-жевательной области или полости рта, которые длительное время остаются недиагностированными, в среднем около 8–12 мес [14]. Это обусловлено следующими причинами: анатомическим строением области, стертой клинических проявлений и незначительным болевым синдромом. Основные жалобы пациентов неспецифичны: наличие образования в околоушно-жевательной области – 99%, болезненность в области опухоли – 22% и парез лицевого нерва – 7% [4]. По гистологическим типам у детей и подростков до 53% занимает МЭК, реже встречаются ацинарно-клеточная карцинома – 29% и аденокистозная карцинома – 5% [4]. Ввиду редкости патологии у детей статистически значимые данные можно привести в отношении МЭК как основного представителя группы. Средний возраст пациентов составляет 14 лет, с некоторым преобладанием лиц женского пола, соотношение составляет 1,4:1 [2, 4, 15, 16]. МЭК у детей в 87% случаев представлена опухолями с низким и промежуточным потенциалом злокачественности [4].

Классификация и стадирование как у детей, так и у взрослых основаны на системе TNM. У подростков преобладают размеры первичного очага от 2 до 4 см (T2 по B03), что составляет 28,5%, у взрослых же данный показатель достигает 20,2% [6].

Общая 5-летняя выживаемость составляет 93%, а безрецидивная – 82%. В среднем рецидив отмечается

через 1 год и 1 мес после хирургического лечения [4]. В своем исследовании A. Ullah и соавт. (2023 г.) отмечают, что смертность среди педиатрического населения составляет не более 5,5%, у взрослых – 28,6% [6].

Методы инструментальной диагностики

Диагностика образований ОСЖ часто бывает затруднена за счет медленного роста, редкости патологии и низкой осведомленности врачей разных специальностей [17]. Отсутствие ионизирующего излучения при обследовании детей имеет свои преимущества. Проведение ультразвукового исследования (УЗИ) не требует полной неподвижности пациента и позволяет избежать анестезиологического пособия [18]. Вместе с тем использование ультразвукового сканирования может быть лимитировано глубиной поражения, вовлечением основания черепа, не позволяет уточнить поражение черепно-мозговых нервов [19]. По данным рекомендаций Американской ассоциации онкологов, на первом этапе необходимо проведение ультразвуковой диагностики. При подозрении на злокачественное образование ее необходимо дополнить компьютерной томографией (КТ) с контрастным усилением и/или магнитно-резонансной томографией (МРТ) первичного очага [7]. Проведение КТ и/или МРТ показано вне зависимости от возраста пациента. Ни один из методов визуализации не может быть решающим при проведении дифференциального диагноза между доброкачественными и злокачественными образованиями, но может давать дополнительные характеристики опухоли, косвенно указывающие на ее природу [20–23]. Проведение КТ с контрастным усилением или МРТ необходимо при поражении лимфоузлов шеи, наличии признаков вовлечения черепно-мозговых нервов, для уточнения истинного распространения образования, а также при планировании оперативного вмешательства. Допустимо использование обоих методов для

планирования хирургического лечения при подозрении на инвазию основания черепа и/или поражение черепно-мозговых нервов. Проведение КТ с контрастным усилением абсолютно показано при поражении костных структур [7]. Основным преимуществом проведения КТ перед МРТ или УЗИ является возможность выявить эрозивное поражение височной кости, основания черепа, нижней и верхней челюстей [24]. Проведение МРТ с контрастным усилением и диффузией показано при подозрении на периневральную инвазию и/или при поражении основания черепа, внутрипаротидных лимфоузлов и шеи. Этот метод имеет неоспоримые преимущества при интракраниальном распространении [21, 25–27]. Диффузионно-взвешенные изображения при МРТ-сканировании позволяют с большей долей вероятности установить злокачественный диагноз [28–30]. Проведение КТ грудной клетки необходимо для опухолей с высоким потенциалом злокачественности [31].

Проведение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с фтордезоксиглюкозой на начальных стадиях опухолей слюнных желез не дает преимуществ. Это исследование не обеспечивает точного анатомического распространения опухолевого узла, необходимого для предоперационной оценки [32]. Преимущество ПЭТ может быть реализовано на поздних стадиях для уточнения регионарного и отдаленного метастазирования [33, 34]. Использование ПЭТ в качестве дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными образованиями нецелесообразно [35].

Тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) с последующим цитологическим исследованием позволяет провести дифференциальную диагностику между злокачественными и доброкачественными образованиями. Она признана минимально инвазивным и эффективным способом диагностики [36–41]. При проведении дифференциальной диагностики между злокачественными и доброкачественными образованиями ее чувствительность составляет 80%, а специфичность – 97%. В исследованиях различных авторов эти цифры переменны: 57–86% и 87–100% соответственно [42].

Данные цитологического исследования позволяют определить объем оперативного вмешательства и необходимость выполнения шейной лимфодиссекции. А.С. Lin и соавт. и D.F. Eytan и соавт. отмечают увеличение объема резекции с 31 до 71% случаев, основываясь на полученных данных ТАБ [38, 43]. Малое количество структурных элементов или низкая клеточность препарата создают сложности в интерпретации полученных результатов, характерные для других органов и тканей [44].

Проведение толстоигольной биопсии (core needle biopsy, CNB) оправдано для опухолей малых слюнных желез или при недиагностической предшествующей ТАБ. Чувствительность составляет 94% и специфичность – 98%. Лишь в 1,2% случаев метод дает недиагностический результат [45, 46]. Данная техника считается более агрессивной, что может приводить к развитию таких незначительных осложнений, как гематома [47]. В исследованиях E.B. Romano применяется комбинированный подход: выполнение CNB при неэффективности ТАБ приводит к увеличению чувствительности и установлению диагноза [48].

Заключение цитологического исследования не содержит точный морфологический диагноз, в нем указывается риск злокачественного образования (risk of malignancy). Вместе с тем появилась возможность одновременно провести дополнительные исследования, такие как иммуногистохимические или молекулярные [49, 50]. Миланская система интерпретации результатов цитологического исследования (Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, MSRSGC) общепризнана и широко используется при поражениях слюнных желез [51]. Конечным результатом оценки по данной системе является определение поражения к одной из категорий: недиагностический материал, неопухолевый, атипичи неуточненной значимости, подозрительный на злокачественный процесс и злокачественная природа образования. Новообразования подразделяются на доброкачественные, с неуточненным/неопределенным злокачественным потенциалом и злокачественные. Для последней группы возможно установить степень злокачественности: низкую (low grade) или высокую (high grade) [52]. Стандартизация протокола по MSRSGC позволяет снизить вариабельность получаемых ответов и выявить опухоли с различным потенциалом злокачественности [53, 54]. Развитие молекулярных методов позволяет определить риск злокачественной опухоли, в ряде случаев установить конкретный диагноз [55]. Описанные методы потенциально приносят существенную помощь в установлении диагноза, но сложны для использования в рутинной практике [56–58].

Основные методы лечения

В настоящее время методы лечения злокачественных опухолей слюнных желез успешно развиваются. Лечение может быть хирургическим или комплексным с использованием различных видов лучевой, химио- и таргетной терапии. Основным методом лечения злокачественных эпителиальных опухолей слюнных желез как у детей, так и у взрослых является хирургический [6, 59]. Еще в 1986 г. R.H. Spiro сформулировал основные тезисы успешного лечения: радикальное удаление образований с

отсутствием опухоли в краях резекции и отдаленных метастазов [60]. По данным М. Zaman и соавт., 95% пациентов проводится хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия требуется в 24% случаев [4]. По данным А. Ullah (2023 г.), в группе из более 2000 больных с МЭК изолированное оперативное лечение педиатрических пациентов имело место в 63,6% случаев, а среди взрослых – в 53,3%. Комбинированное лечение проведено в 26,1% и 29,6% случаев соответственно [6]. Несмотря на простоту и логичность утверждения R.H. Spiro, актуального более 35 лет, в настоящее время остается множество вопросов: резектабельность, радикальность и достаточность краев резекции, сохранение лицевого нерва.

Уровень развития микрохирургии головы и шеи относит опухоли Т4b или наличие отдаленных метастазов к нерезектабельным [61]. Энуклеация опухоли приводит к продолженному росту или рецидиву и не может рассматриваться как метод лечения [62]. По мнению ASCO, рекомендация о проведении поверхностной частичной резекции образований ОСЖ до 4 см с низкой степенью злокачественности обладает низкой достоверностью [7]. Рандомизированных исследований, которые бы учитывали объем резекции при эпителиальных опухолях низкой степени злокачественности, нет, но имеется ряд ретроспективных. Клинически течение этих образований сходно с плеоморфными аденомами. Авторы считают, что необходимо обеспечить полное иссечение образования, при этом иссекать дополнительную ткань ОСЖ не требуется ввиду низкой скорости метастазирования [63].

Вопрос о радикальном объеме резекции тесно связан с понятием «край резекции». Минимальный, но при этом достаточный край резекции не определен. Сложности в этом вопросе связаны с отсутствием рандомизированных исследований, особенностями анатомии околоушно-жевательной области, основания черепа, а также различными гистологическими вариантами опухолей.

Е. Morse в своей работе показал, как меняется риск развития рецидива/продолженного роста в зависимости от края резекции для плоскоклеточного рака головы и шеи. При расстоянии более 1 мм нет статистически значимого различия между краем резекции и развитием рецидива [64] (таблица 3).

На ранних стадиях заболевания контроль над ним может обеспечить и узкий край резекции (менее 5 мм) при отсутствии перинеуральной или лимфоваскулярной инвазии [65–67]. Зависимость краев резекции от гистологического типа опухоли рассматривается в работах J. Zenga и соавт. Край резекции 2 мм в 90% случаев показал отсутствие локорегионарных рецидивов в течение 6 лет у пациентов с МЭК низкой или средней степени злокачественности

Таблица 3

Риск развития рецидива в зависимости от края резекции по Е. Morse [62]

Table 3

The risk of recurrence depending on the resection margin according to E. Morse [62]

Край резекции Resection margin	Вероятность рецидива/ продолженного роста, % Probability of recurrence/ continued growth, %
Опухоль в крае Tumor cells at the resection margin	44
Край < 1 мм Resection margin of less than 1 mm	28
Край 1 мм 1-mm resection margin	17
Край 2 мм 2-mm resection margin	13
Край 3 мм 3-mm resection margin	13
Край 4 мм 4-mm resection margin	14,4
Край 5 мм 5-mm resection margin	11

при опухолях Т1 и Т2. В группе ацинарно-клеточных карцином лишь у 1 из 18 пациентов развился рецидив при подобном методе удаления, период наблюдения составил 64 мес [68]. Похожие результаты среди опухолей с низким и промежуточным потенциалом злокачественности показывают D. Stodulski и соавт. Безрецидивная выживаемость 32 пациентов составила 90,6% при крае более 1 мм, но менее 5 мм [67]. При любых видах рака с высоким потенциалом злокачественности или при поздних стадиях (Т3–4) рекомендованный объем вмешательства – поверхностная резекция, с возможным увеличением до субтотальной или тотальной паротидэктомии. При распространенных формах (Т3–4) оценивается не только размер первичного очага, но и поражение лимфатических узлов [69].

Проведение шейной лимфодиссекции до сих пор вызывает споры, по данным К. Аго и соавт., лишь 17% пациентов имеют регионарные метастазы [13]. Ее выполнение рекомендовано при опухолях Т3 и Т4 среди образований с высокой степенью злокачественности. В национальной базе National Cancer Database 26% пациентов имели поражение лимфатических узлов [63]. Методом многофакторного анализа Y.L. Wang и соавт. установили, что поражение лимфатических узлов было предиктором вовлечения крупных нервов, высокой степени злокачественности, лимфоваскулярной и экстракапсулярной инвазии [70].

До настоящего времени нет данных о значении профилактической лимфодиссекции шеи для контроля над заболеванием в случае проведения послеоперационной лучевой терапии.

Необходимость и уровень лимфодиссекции шеи для лечения различных видов рака ОСЖ в большей степени зависят от гистологического типа и стратификации риска. По данным ASCO (низкая степень доказательности), хирурги должны включать уровни

диссекции 2–4 в зависимости от локализации первичного очага. Возможно выполнение диссекции до уровней 1–5 для опухолей с высоким потенциалом злокачественности [7].

S. Ali и соавт. обнаружили, что коллекторы 2–3 (верхние и средние яремные лимфатические узлы) наиболее часто подвергаются поражению при цитологическом исследовании N0 [71]. C.M. Lim и соавт. опубликовали данные о высокой частоте поражения лимфоузлов 5-й группы у больных с инициальным поражением лимфоузлов до 82% [72].

Объем шейной лимфодиссекции для опухолей T3 и T4 высокой степени злокачественности при отсутствии инициального поражения лимфоузлов – уровни 2–5. При проведении терапевтической лимфодиссекции T3–4N+ – уровни 1–5 для опухолей с высоким потенциалом злокачественности.

Учитывая расположение лицевого нерва, хирургическое лечение следует проводить в специализированных центрах [8, 14]. Повреждение лицевого нерва ведет как к функциональным нарушениям, так и к эстетическому дефициту. По очевидным этическим причинам нет проспективных исследований, отражающих влияние резекции лицевого нерва на выживаемость, частоту продолженного роста или рецидива злокачественных опухолей слюнных желез. В настоящее время предпочтение отдается нервосберегающим методикам хирургического лечения с использованием нейрофизиологического мониторинга лицевого нерва у детей и подростков [8, 73]. Понимая важность «чистых» краев резекции, особенно в группе опухолей с высокой степенью злокачественности, следует принимать во внимание потенциальное нарушение эстетики и прогнозируемое снижение качества жизни. Пересечение лицевого нерва – это взвешенное решение, проводится лишь при его вовлечении в опухолевый процесс [7].

Роль химиотерапевтического лечения оценивается как достаточно противоречивая. Показанием к ее использованию является рецидив или метастатическое поражение, когда опции хирургического лечения и лучевой терапии исчерпаны [3, 8, 74].

Роль послеоперационной лучевой терапии неоднозначна. Учитывая, что в детском и подростковом возрасте опухоли имеют низкий и промежуточный потенциал злокачественности, ее использование было лимитировано. В настоящее время лучевая терапия рассматривается как важный инструмент в лечении злокачественных эпителиальных опухолей слюнных желез. По данным американских коллег, лучевая терапия используется практически в одина-

ковой доле случаев у детей (26,1%) и взрослых (29,6%) [6].

Показаниями к ее использованию считаются поздние стадии заболевания, нерезектабельность, поражение лимфатических узлов шеи, неблагоприятные гистологические признаки, такие как периневральная или сосудистая инвазия, наличие опухоли в краях резекции, высокий потенциал злокачественности [7, 75]. Использование лучевой терапии модулированной интенсивности (intensity-modulated radiation therapy) позволяет снизить повреждение окружающих тканей и минимизировать дозовую нагрузку [7]. Есть данные, что протонная терапия может иметь преимущества в отношении острой токсичности и дозовых характеристик [76].

Новая классификация поражений слюнных желез содержит данные и о молекулярно-генетических особенностях опухолей, что открывает возможности для проведения таргетной терапии, в том числе у детей [77, 78].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Злокачественные образования слюнных желез как у взрослых, так и у детей – редкая патология. За последние годы произошли изменения в понимании биологического поведения этих опухолей, они прослеживаются в обновленной классификации ВОЗ. Появились согласительные и рекомендательные документы по этой проблеме, в том числе у детей. Современная концепция лечения опухолей слюнных желез не отталкивается от гистологического типа, отправной точкой в выборе метода лечения является биологическое поведение новообразования. Это позволит в дальнейшем избегать неоправданного радикализма у пациентов с опухолями низкой степени злокачественности. Вместе с тем необходимо своевременно расширять объем хирургического вмешательства первичного очага и зон регионарного метастазирования при агрессивных формах, включать в схему лечения методики лучевой терапии и таргетные препараты.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Kalinina M.P. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6839-3918>

Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Ethunandan M., Ethunandan A., Macpherson D.W., Conroy B., Pratt C. Parotid neoplasms in children: experience of diagnosis and management in a district general hospital. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32 (4): 373–7.
- De Ribeiro K.C.B., Kowalski L.P., Saba L.M.B., De Camargo B. Epithelial salivary glands neoplasms in children and adolescents: a forty-four-year experience. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39 (6): 594–600.
- Yoshida E.J., García J., Eisele D.W., Chen A.M. Salivary gland malignancies in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014; 78 (2): 174–8.
- Zamani M., Grønhoj C., Schmidt Jensen J., von Buchwald C., Charabi B.W., Hjuler T. Survival and characteristics of pediatric salivary gland cancer: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2019; 66 (3): e27543. DOI: 10.1002/pbc.27543
- Jensen J.S., Grønhoj C., Garset-Zamani M., Westergaard-Nielsen M., Bjørndal K., Kiss K., et al. Incidence and survival of salivary gland cancer in children and young adults in Denmark: A nation-wide study for the period 1990–2015. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2021; 143: 110637. DOI: 10.1016/j.ijporl.2021.110637
- Ullah A., Khan J., Waheed A., Karki N.R., Goodbee M., Yasinzai A.Q.K., et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Salivary Gland: Demographics and Comparative Analysis in U.S. Children and Adults with Future Perspective of Management. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (1): 250. DOI: 10.3390/cancers15010250
- Geiger J.L., Ismaila N., Beadle B., Caudell J.J., Chau N., Deschler D., et al. Management of Salivary Gland Malignancy: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021; 39 (17): 1909–41.
- Surun A., Schneider D.T., Ferrari A., Stachowicz-Stencel T., Rascon J., Synakiewicz A., et al. Salivary gland carcinoma in children and adolescents: The EXPeRT/PARTNER diagnosis and treatment recommendations. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (S4). DOI: 10.1002/pbc.29058
- [Electronic resource] BlueBooksOnline. URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapter-content/52/53> (accessed 07.10.2023).
- Seifert G., Brocheriou C., Cardesa A., Eveson J.W. WHO International Histological Classification of Tumours Tentative Histological Classification of Salivary Gland Tumours. *Pathol Res Pract* 1990; 186 (5): 555–81.
- Skálová A., Hyrcza M.D., Leivo I. Update from the 5th Ed. of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumors: Salivary Glands. *Head Neck Pathol* 2022; 16 (1): 40–53.
- [Electronic resource] IARC Publications Website – Paediatric Tumours. URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/Paediatric-Tumours-2023> (accessed 06.10.2023).
- Aro K., Leivo I., Mäkitie A. Management of salivary gland malignancies in the pediatric population. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 22 (2): 116–20.
- Sultan I., Rodriguez-Galindo C., Al-Sharabati S., Guzzo M., Casanova M., Ferrari A. Salivary gland carcinomas in children and adolescents: A population-based study, with comparison to adult cases. *Head Neck* 2011; 33 (10): 1476–81.
- Laikui L., Hongwei L., Hongbing J., Zhixiu H. Epithelial salivary gland tumors of children and adolescents in west China population: a clinicopathologic study of 79 cases. *J Oral Pathol Med* 2008; 37 (4): 201–5.
- Liu B., Liu J.Y., Zhang W.F., Jia J. Pediatric parotid tumors: Clinical review of 24 cases in a Chinese population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012; 76 (7): 1007–11.
- Lennon P., Silvera V.M., Perez-Atayde A., Cunningham M.J., Rahbar R. Disorders and Tumors of the Salivary Glands in Children. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48 (1): 153–73.
- Rzepakowska A., Osuch-Wójcikiewicz E., Sobol M., Cruz R., Sielska-Badurek E., Niemczyk K. The differential diagnosis of parotid gland tumors with high-resolution ultrasound in otolaryngological practice. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017; 274 (8): 3231–40.
- Zheng M., Plonowska K.A., Strohl M.P., Ryan W.R. Surgeon-performed ultrasound for the assessment of parotid masses. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (5): 467–71.
- Mitani Y., Liu B., Rao P.H., Borra V.J., Zafereo M., Weber R.S., et al. Novel MYBL1 Gene Rearrangements with Recurrent MYBL1–NFIB Fusions in Salivary Adenoid Cystic Carcinomas Lacking t(6;9) Translocations. *Clin Cancer Res* 2016; 22 (3): 725–33.
- Liu Y., Li J., Tan Y.R., Xiong P., Zhong L.P. Accuracy of diagnosis of salivary gland tumors with the use of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015; 119 (2): 238–45.e2.
- Paris J., Facon F., Pascal T., Chretien M.A., Moulin G., Zanaret M. Preoperative diagnostic values of fine-needle cytology and MRI in parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262 (1): 27–31.
- Kato H., Kanematsu M., Watanabe H., Mizuta K., Aoki M. Salivary gland tumors of the parotid gland: CT and MR imaging findings with emphasis on intratumoral cystic components. *Neuroradiology* 2014; 56 (9): 789–95.
- Aulino J.M., Kirsch C.F.E., Burns J., Busse P.M., Chakraborty S., Choudhri A.F., et al. ACR Appropriateness Criteria® Neck Mass-Adenopathy. *J Am Coll Radiol* 2019; 16 (5): S150–60.
- Inohara H., Akahani S., Yamamoto Y., Hattori K., Tomiyama Y., Tomita Y., et al. The role of fine-needle aspiration cytology and magnetic resonance imaging in the management of parotid mass lesions. *Acta Otolaryngol* 2008; 128 (10): 1152–8.
- Alibek S., Zenk J., Bozzato A., Lell M., Grunewald M., Anders K., et al. The Value of Dynamic MRI Studies in Parotid Tumors. *Acad Radiol* 2007; 14 (6): 701–10.

27. Zheng Y., Xiao Z., Zhang H., She D., Lin X., Lin Y., et al. Differentiation between benign and malignant palatal tumors using conventional MRI: a retrospective analysis of 130 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018; 125 (4): 343–50.
28. Celebi I., Mahmutoglu A.S., Ucgul A., Ulusay S.M., Basak T., Basak M. Quantitative diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the evaluation of parotid gland masses: A study with histopathological correlation. *Clin Imaging* 2013; 37 (2): 232–8.
29. Ma G., Zhu L.N., Su G.Y., Hu H., Qian W., Bu S.S., et al. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient maps for differentiating malignant from benign parotid gland tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275 (8): 2151–7.
30. Zhang Z., Song C., Zhang Y., Wen B., Zhu J., Cheng J. Apparent diffusion coefficient (ADC) histogram analysis: differentiation of benign from malignant parotid gland tumors using readout-segmented diffusion-weighted imaging. *Dentomaxillofac Radiol* 2019; 48 (7): 20190100. DOI: 10.1259/DMFR.20190100
31. Thariat J., Vedrine P.O., Orbach D., Marcy P.Y., Badoual C., Butori C., et al. Tumeurs malignes des glandes salivaires chez l'enfant. *Bull Cancer* 2011; 98 (7): 847–55.
32. Kim M.J., Kim J.S., Roh J.L., Lee J.H., Cho K.J., Choi S.H., et al. Utility of 18F-FDG PET/CT for detecting neck metastasis in patients with salivary gland carcinomas: Preoperative planning for necessity and extent of neck dissection. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (3): 899–905.
33. Roh J.-L., Hwan Ryu C., Choi S.-H., Seung Kim J., Hyun Lee J., Cho K.-J., et al. Clinical Utility of 18F-FDG PET for Patients with Salivary Gland Malignancies. *J Nucl Med* 2007; 48 (2): 240–6.
34. Cermik T.F., Mavi A., Acikgoz G., Houseni M., Dadparvar S., Alavi A. FDG PET in detecting primary and recurrent malignant salivary gland tumors. *Clin Nucl Med* 2007; 32 (4): 286–91.
35. Kim B.S., Kim S.J., Pak K. Diagnostic value of metabolic heterogeneity as a reliable parameter for differentiating malignant parotid gland tumors. *Ann Nucl Med* 2016; 30 (5): 346–54.
36. Ashraf A., Shaikh A.S., Kamal F., Sarfraz R., Bukhari M.H. Diagnostic reliability of FNAC for salivary gland swellings: A comparative study. *Diagn Cytopathol* 2010; 38 (7): 499–504.
37. Carrillo J.F., Ramírez R., Flores L., Ramirez-Ortega M.C., Arrecillas M.D., Ibarra M., et al. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy in preoperative diagnosis of patients with parotid gland masses. *J Surg Oncol* 2009; 100 (2): 133–8.
38. Eytan D.F., Yin L.X., Maleki Z., Koch W.M., Tufano R.P., Eisele D.W., et al. Utility of preoperative fine needle aspiration in parotid lesions. *Laryngoscope* 2018; 128 (2): 398–402.
39. Fakhry N., Santini L., Lagier A., Dessi P., Giovanni A. Fine needle aspiration cytology and frozen section in the diagnosis of malignant parotid tumours. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43 (7): 802–5.
40. Gudmundsson J.K., Ajan A., Abtahi J. The accuracy of fine-needle aspiration cytology for diagnosis of parotid gland masses: a clinicopathological study of 114 patients. *J Appl Oral Sci* 2016; 24 (6): 561–7.
41. Altin F., Alimoglu Y., Acikalin R.M., Yasar H. Is fine needle aspiration biopsy reliable in the diagnosis of parotid tumors? Comparison of preoperative and postoperative results and the factors affecting accuracy. *Braz J Otorhinolaryngol* 2019; 85 (3): 275–81.
42. Schmidt R.L., Hall B.J., Wilson A.R., Layfield L.J. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Diagnostic Accuracy of Fine-Needle Aspiration Cytology for Parotid Gland Lesions. *Am J Clin Pathol* 2011; 136 (1): 45–59.
43. Lin A.C., Bhattacharyya N. The Utility of Fine Needle Aspiration in Parotid Malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136 (5): 793–8.
44. Baloch Z.W., LiVolsi V.A., Asa S.L., Rosai J., Merino M.J., Randolph G., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: A synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36 (6): 425–37.
45. Schmidt R.L., Hall B.J., Layfield L.J. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy for salivary gland lesions. *Am J Clin Pathol* 2011; 136 (4): 516–26.
46. Kim H.J., Kim J.S. Ultrasound-guided core needle biopsy in salivary glands: A meta-analysis. *Laryngoscope* 2018; 128 (1): 118–25.
47. Cho J., Kim J., Lee J.S., Chee C.G., Kim Y., Choi S.I. Comparison of core needle biopsy and fine-needle aspiration in diagnosis of malignant salivary gland neoplasm: Systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2020; 42 (10): 3041–50.
48. Romano E.B., Wagner J.M., Alleman A.M., Zhao L., Conrad R.D., Krempel G.A. Fine-needle aspiration with selective use of core needle biopsy of major salivary gland tumors. *Laryngoscope* 2017; 127 (11): 2522–7.
49. Griffith C.C., Pai R.K., Schneider F., Duvvuri U., Ferris R.L., Johnson J.T., et al. Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology: a proposal for a risk stratification classification. *Am J Clin Pathol* 2015; 143 (6): 839–53.
50. Wei S., Layfield L.J., LiVolsi V.A., Montone K.T., Baloch Z.W. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions: A comprehensive review. *Diagn Cytopathol* 2017; 45 (9): 820–7.
51. Rossi E.D., Faquin W.C., Baloch Z., Barkan G.A., Foschini M.P., Pustaszeri M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology: Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017; 125 (10): 757–66.
52. Farahani S.J., Baloch Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology: A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019; 47 (2): 67–87.
53. Park W., Bae H., Park M.H., Hwang N.Y., Sohn I., Cho J., et al. Risk of high-grade malignancy in parotid gland tumors as classified by the Milan System for Reporting

- Salivary Gland Cytopathology. *J Oral Pathol Med* 2019; 48 (3): 222–31.
54. Johnson D.N., Onenerk M., Krane J.F., Rossi E.D., Baloch Z., Barkan G., et al. Cytologic grading of primary malignant salivary gland tumors: A blinded review by an international panel. *Cancer Cytopathol* 2020; 128 (6): 392–402.
 55. Jo V.Y., Krane J.F. Ancillary testing in salivary gland cytology: A practical guide. *Cancer Cytopathol* 2018; 126: 627–42.
 56. Bishop J.A., Yonescu R., Batista D.A.S., Westra W.H., Ali S.Z. Cytopathologic features of mammary analogue secretory carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2013; 121 (5): 228–33.
 57. Sun T., Akalin A., Dresser K., Fischer A.H., Zuo T. The Utility of MYB Immunohistochemistry (IHC) in Fine Needle Aspiration (FNA) Diagnosis of Adenoid Cystic Carcinoma (AdCC). *Head Neck Pathol* 2021; 15 (2): 389–94.
 58. Darras N., Mooney K.L., Long S.R. Diagnostic utility of fluorescence in situ hybridization testing on cytology cell blocks for the definitive classification of salivary gland neoplasms. *J Am Soc Cytopathol* 2019; 8 (3): 157–64.
 59. Ryan J.T., El-Naggar A.K., Huh W., Hanna E.Y., Weber R.S., Kupferman M.E. Primacy of surgery in the management of mucoepidermoid carcinoma in children. *Head Neck* 2011; 33 (12): 1769–73.
 60. Spiro R.H. Salivary neoplasms: Overview of a 35-year experience with 2,807 patients. *Head Neck Surg* 1986; 8 (3): 177–84.
 61. Fushimi C., Tada Y., Takahashi H., Nagao T., Ojiri H., Masubuchi T., et al. A prospective phase II study of combined androgen blockade in patients with androgen receptor-positive metastatic or locally advanced unresectable salivary gland carcinoma. *Ann Oncol* 2018; 29 (4): 979–84.
 62. Qureshi S.S., Bhagat M., Singhal N., Tathe N., Kembhavi S., Laskar S., et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of primary and recurrent malignancy involving the salivary glands in children. *Head Neck* 2016; 38 (6): 852–6.
 63. Xiao C.C., Zhan K.Y., White-Gilbertson S.J., Day T.A. Predictors of Nodal Metastasis in Parotid Malignancies. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 154 (1): 121–30.
 64. Morse E., Fujiwara R.J.T., Judson B., Prasad M.L., Mehra S. Positive surgical margins in parotid malignancies: Institutional variation and survival association. *Laryngoscope* 2019; 129 (1): 129–37.
 65. North L., Stadler M., Massey B., Campbell B., Shukla M., Awan M., et al. Intermediate-grade carcinoma of the parotid and the impact of adjuvant radiation. *Am J Otolaryngol* 2019; 40 (6): 102282.
 66. Zenga J., Parikh A.S., Emerick K.S., Lin D.T., Faquin W.C., Deschler D.G. Close Margins and Adjuvant Radiotherapy in Acinic Cell Carcinoma of the Parotid Gland. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144 (11): 1011.
 67. Stodulski D., Mikaszewski B., Majewska H., Wiśniewski P., Stankiewicz C. Close surgical margin after conservative parotidectomy in early stage low-/intermediate-grade parotid carcinoma: Outcome of watch and wait policy. *Oral Oncol* 2017; 68: 1–4.
 68. Zenga J., Yu Z., Parikh A., Chen J.X., Lin D.T., Emerick K.S., et al. Mucoepidermoid Carcinoma of the Parotid: Very Close Margins and Adjuvant Radiotherapy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2019; 81 (1): 55–62.
 69. Glas A.S., Vermey A., Hollema H., Robinson P.H., Roodenburg J.L.N., Nap R.E., et al. Surgical treatment of recurrent pleomorphic adenoma of the parotid gland: A clinical analysis of 52 patients. *Head Neck* 2001; 23 (4): 311–6.
 70. Wang Y.L., Li D.S., Gan H.L., Lu Z.W., Li H., Zhu G.P., et al. Predictive index for lymph node management of major salivary gland cancer. *Laryngoscope* 2012; 122 (7): 1497–506.
 71. Ali S., Palmer F.L., DiLorenzo M., Shah J.P., Patel S.G., Ganly I. Treatment of the neck in carcinoma of the parotid gland. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (9): 3042–8.
 72. Lim C.M., Gilbert M., Johnson J.T., Kim S. Is level V neck dissection necessary in primary parotid cancer? *Laryngoscope* 2015; 125 (1): 118–21.
 73. Said M.S. Outcomes of Pediatric Patients with Malignancies of the Major Salivary Glands. *Yearbook of Pathology and Laboratory Medicine* 2011; 2011: 181–2.
 74. Wang X., Luo Y., Li M., Yan H., Sun M., Fan T. Management of salivary gland carcinomas—a review. 2017. Available from: www.impact-journals.com/oncotarget.
 75. Consensus Formalisé d'Experts.
 76. Grant S.R., Grosshans D.R., Bilton S.D., Garcia J.A., Amin M., Chambers M.S., et al. Proton versus conventional radiotherapy for pediatric salivary gland tumors: Acute toxicity and dosimetric characteristics. *Radiother Oncol* 2015; 116 (2): 309–15.
 77. Drilon A., Siena S., Ou S.H.I., Patel M., Ahn M.J., Lee J., et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017; 7 (4): 400–9.
 78. Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018; 378 (8): 731–9.

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 01.10.2023
Принята к печати 02.11.2023

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205

Рекомендации по применению проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге острых лейкозов

А.А. Семченкова, О.И. Илларионова, И.А. Дёмина, Е.В. Михайлова, Е.А. Зеркаленкова,
Е.С. Захарова, В.В. Бриллиантова, А.И. Карачунский, М.А. Масчан, Г.А. Новичкова,
А.М. Попов

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

Контактная информация:

Семченкова Александра Александровна,
научный сотрудник лаборатории
иммунофенотипирования гемобластозов
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: semalex94@mail.ru

Клеточная сортировка – высокотехнологичный лабораторный метод, сочетающий в себе аналитические возможности проточной цитометрии с функцией выделения чистых клеточных популяций из гетерогенного образца. Он обладает огромным потенциалом для применения не только в фундаментальных исследованиях, но и в различных областях лабораторной диагностики. В частности, сочетание сортировки клеток с последующими молекулярно-генетическими исследованиями можно использовать для уточнения неоднозначных результатов иммунофенотипирования острых лейкозов как при первичной диагностике, так и в мониторинге минимальной остаточной болезни. Данные рекомендации основаны на опыте включения сортировки в диагностический и мониторинговый процесс лаборатории иммунофенотипирования гемобластозов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В них описаны методики, используемые для подтверждения цитометрических данных в зависимости от типа лейкоза, этапа цитометрического исследования, предшествующей терапии, а также алгоритмы применения сортировки клеток в диагностическом поиске и нюансы пробоподготовки для сортировки клеток для различных молекулярно-генетических исследований.

Ключевые слова: острый лейкоз, проточная сортировка, иммунофенотипирование, минимальная остаточная болезнь

Семченкова А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2023; 22 (4): 186–205. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-186-205

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 01.10.2023
Accepted 02.11.2023

Guidelines for the use of flow cell sorting in diagnosis and monitoring of acute leukemia

A.A. Semchenkova, O.I. Illarionova, I.A. Demina, E.V. Mikhailova, E.A. Zerkalnikova, E.S. Zakharova,
V.V. Brilliantova, A.I. Karachunskiy, M.A. Maschan, G.A. Novichkova, A.M. Popov

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

Flow cell sorting is an advanced laboratory technique that combines the analytical capabilities of flow cytometry with the ability to isolate pure cell populations from heterogeneous samples. It has tremendous potential both for fundamental research and laboratory diagnosis. For example, the combination of cell sorting and molecular genetic studies can be used to clarify ambiguous results of acute leukemia immunophenotyping obtained both at diagnosis and during minimal residual disease monitoring. These guidelines are based on years of experience in incorporating cell sorting into the diagnostic and monitoring processes at the Leukemia Immunophenotyping Laboratory of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. They include methods used for the confirmation of flow cytometry data depending on the type of leukemia, the stage of a flow cytometry assay and previous therapy. They also describe cell sorting algorithms for disease diagnosis and the specifics of sample preparation for cell sorting in different molecular genetic studies.

Key words: acute leukemia, flow cell sorting, immunophenotyping, minimal residual disease

Semchenkova A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2023; 22 (3): 186–205.
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-186-205

Сортировка клеток, основанная на принципах проточной цитометрии, предполагает физическое отделение, или очистку, определенной клеточной популяции от остальных клеток в суспензии в целях проведения с ней дальнейших экспериментальных процедур [1]. В настоящее время клеточные сортеры являются высокотехнологич-

ными приборами, способными выделять несколько клеточных популяций одновременно на основании их иммунофенотипа и некоторых физических параметров [1]. Благодаря целому ряду преимуществ перед другими методами очистки клеток – высокой скорости, производительности и чистоте итоговых популяций – проточная клеточная сортировка

стала чрезвычайно распространенной технологией в биологических исследованиях [2–8]. Однако из фундаментальных исследований клеточные сортеры постепенно переходят в область рутинной лабораторной практики. Одной из потенциальных сфер использования клеточной сортировки является лабораторная диагностика онкогематологических заболеваний, в том числе острых лейкозов (ОЛ). Сочетание сортировки с различными молекулярно-генетическими исследованиями выделенных клеток позволяет получить дополнительную, зачастую клинически значимую диагностическую информацию [2, 5, 9–13].

Имунофенотипирование методом проточной цитометрии является крайне надежным методом для выявления blastov при ОЛ, установления их линейной принадлежности и мониторинга эффективности противоопухолевой терапии с помощью оценки минимальной остаточной болезни (МОБ) [14]. Однако даже при условии качественного выполнения цитометрического исследования не всегда можно составить заключение об опухолевой природе той или иной клеточной популяции, основываясь исключительно на ее имунофенотипе. Опухолевые blasty могут не обладать явными антигенными аберрациями, кроме того, анализируемый образец может быть низкого качества (например, если исследованию предшествует длительная транспортировка материала), а доля предполагаемой опухоли среди всех клеток может быть небольшой. Отдельно стоит учитывать эффект проводимой терапии, оказываемый на антигенный профиль как опухолевых, так и нормальных клеток костного мозга (КМ) [15–18]. Во всех этих случаях может потребоваться дополнительное подтверждение результатов имунофенотипического исследования. Для того чтобы определить, является ли клеточная популяция опухолевой, ее можно выделить из образца и проанализировать при помощи одного или нескольких молекулярно-генетических методов [12]. Выбор подходящего метода будет зависеть от ряда факторов: линейной принадлежности интересующей популяции, ее количества в образце, предшествующей терапии и т. д. В данной методической работе описаны условия пробоподготовки и анализа данных для сортировки, а также отражены рекомендации по выбору методики для анализа изолированных клеточных популяций.

Условия результативного включения проточной клеточной сортировки в процесс диагностики и мониторинга острых лейкозов

Для успешного применения проточной сортировки клеток в диагностике и мониторинге ОЛ необходимо четко понимать, что данная технология является, по сути, связующим звеном между имунофенотипированием методом проточной

цитометрии и различными цитогенетическими и молекулярно-генетическими технологиями. Поэтому только максимально точное имунофенотипирование и квалифицированное выполнение генетических исследований делают применение сортировки целесообразным и осмысленным. Для того чтобы совокупность имунофенотипирования, клеточной сортировки и генетических технологий позволила получить необходимый результат, должны быть выполнены следующие условия:

- правильная постановка задачи;
- адекватный подбор панели антител;
- высокая квалификация всех участников исследования;
- правильное гейтирование;
- отработанная и надежная методика анализа полученной популяции (все этапы).

Выполнение данных условий возможно только в условиях тесного взаимодействия специалистов по имунофенотипированию, цитогенетическим и молекулярно-генетическим технологиям, а также врачей-клиницистов.

Кроме того, для точного выделения даже очень маленьких клеточных популяций должны быть выполнены и технические условия грамотного проведения сортировки:

- пробоподготовка, подходящая под целевое исследование (наличие/отсутствие фиксатора, специальный буфер и т. д.);
- гомогенный образец, свободный от клеточных конгломератов;
- подходящий диаметр сортировочной апертуры и скорость сортировки;
- правильные настройки жидкостной системы и оптимизированные параметры сортировки.

Общие принципы пробоподготовки для клеточной сортировки

Подготовка образца для сортировки включает в себя все основные этапы пробоподготовки для стандартного анализа методом проточной цитометрии: окрашивание флуоресцентно-мечеными моноклональными антителами (МкАТ), лизис эритроцитов, отмывка готового образца от клеточного дебриса [19, 20]. Для сортировки берется по возможности та же пробирка с биоматериалом, которая использовалась для имунофенотипирования. Количество образца, забираемого из пробирки для окрашивания, подбирается индивидуально, исходя из соотношения 3 параметров:

- клеточность образца (содержание лейкоцитов);
- процентное содержание интересующей популяции среди всех клеток исследуемого образца;
- чувствительность выбранного метода анализа сортированных клеток.

При расчете количества вносимого образца также стоит учитывать неизбежные потери целевой популяции за счет выбранного режима сортировки, центрифугирования образца при отмывках и т. д. Диагностические образцы чаще всего отличаются высоким бластом, поэтому большое количество материала для проведения сортировки не требуется. В случае с образцами, исследуемыми на наличие МОБ, процент интересующей популяции обычно низкий, поэтому рекомендуется последовательное окрашивание нескольких объемов материала, чтобы получить достаточное количество клеток.

Как правило, при иммунофенотипировании ОЛ используются широкие панели антител. В диагностике это обусловлено тем, что кроме маркеров, необходимых для определения линейной принадлежности опухолевых бластов, в исследование включаются маркеры для подробной классификации ОЛ, а также многоцветные комбинации, применяемые в последующем мониторинге МОБ [19]. Для сортировки клеток столь многоцветное окрашивание в подавляющем большинстве случаев избыточно. Для выделения интересующей популяции обычно требуется от 2 до 4 маркеров. В более редких случаях, когда нужные клетки четко могут быть выделены только на основании анализа экспрессии множества антигенов или необходимо выделить сразу несколько популяций клеток, допустимо использовать многоцветную панель MkAT и для сортировки. Однако в таком случае точная настройка напряжений и компенсаций прибора принципиально важна, поскольку графики, получа-

емые на цитометре и сортере, должны быть максимально сравнимы. По той же причине приветствуется использование одинаковых флуоресцентно-меченых MkAT при выполнении 2 данных исследований.

Лизис эритроцитов может быть осуществлен как до окрашивания, так и после. Однако на данном этапе важно учитывать тип молекулярно-генетического исследования, следующего за сортировкой (таблица), так как некоторые из них исключают использование фиксаторов (например, параформальдегида) в пробоподготовке. Многие коммерческие лизирующие буферы, используемые в проточной цитометрии, содержат фиксирующий агент. То же касается пермеабилизирующих наборов для проведения внутриклеточного окрашивания – большинство из них предусматривают этап фиксации, что может помешать анализу клеток.

Все отмывки и итоговое ресуспендирование клеточного осадка осуществляются в фосфатно-солевом буфере или бессывороточной культуральной среде с низким содержанием ионов кальция и магния для предотвращения клеточной адгезии.

Результативная сортировка клеток может быть проведена только из образца, свободного от клеточных конгломератов, высвободившейся ДНК, большого количества клеточного дебриса и т. д. Непосредственно перед сортировкой готовый образец всегда необходимо пропускать через клеточный фильтр с порами 70–100 мкм. Это предотвратит засорение прибора во время сортировки.

Таблица

Молекулярно-генетические методы, используемые в комбинации с проточной клеточной сортировкой для подтверждения опухолевой природы клеток, определенных с помощью проточной цитометрии

Table

Molecular genetic methods applied in combination with flow cell sorting for the confirmation of the malignant nature of cells identified by flow cytometry

Метод Method	Тип ОЛ Type of AL	Тип исследования Type of investigation	Минимальное количество клеток Minimum number of cells	Фиксация при пробоподготовке Fixation during sample preparation
FISH	ОЛЛ ОМЛ ОЛСФ ALL AML MPAL	Диагностика* Мониторинг МОБ Diagnosis* MRD monitoring	10 000	Допустимо Acceptable
ПЦР химерного транскрипта PCR of fusion gene transcripts	ОЛЛ ОМЛ ОЛСФ ALL AML MPAL	Диагностика* Мониторинг МОБ Diagnosis* MRD monitoring	100 000	Недопустимо Not acceptable
Анализ клональных перестроек генов IG/TCR Analysis of clonal IG/TCR gene rearrangements	ОЛЛ ОЛСФ ALL MPAL	Диагностика Мониторинг МОБ Diagnosis MRD monitoring	600	Недопустимо Not acceptable
Анализ гемопоэтического химеризма Analysis of hematopoietic chimerism	ОЛЛ ОМЛ ОЛСФ ALL AML MPAL	Мониторинг МОБ** MRD monitoring**	500	Недопустимо Not acceptable

Примечание. FISH – флуоресцентная in situ гибридизация; ПЦР – полимеразная цепная реакция; ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; ОМЛ – острый миелоидный лейкоз; ОЛСФ – ОЛ смешанного фенотипа. * – выполнимо при условии известных хромосомных перестроек; ** – только для пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК)
Notes. FISH – fluorescence in situ hybridization; AL – acute leukemia; PCR – polymerase chain reaction; ALL – acute lymphoblastic leukemia; AML – acute myeloid leukemia; MPAL – mixed-phenotype acute leukemia; MRD – minimal residual disease. * – is feasible in case of known chromosomal rearrangements; ** – only for patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Особенности пробоподготовки для конкретных типов исследований описаны в соответствующих разделах.

Настройка проточного клеточного сортера

Существует несколько критически важных этапов настройки для адекватной работы клеточного сортера. Настройка аналитической составляющей данного прибора выполняется в соответствии с процедурами, предписанными для настройки проточных цитометров. Она включает в себя периодическую оценку стабильности оптической системы при помощи калибровочных частиц, а также регулировку чувствительности детекторов флуоресценции и цифровой компенсации свечения флуорохромов. Основные аспекты настройки проточных цитометров были подробно описаны ранее [19]. Несмотря на то, что клеточный сортер, как правило, не используется в качестве прибора для непосредственного анализа образцов, качественная настройка чувствительности детекторов и компенсации необходима для максимальной сопоставимости графиков, получаемых на сортере и проточном цитометре. При многоцветном окрашивании этот этап становится критически важным, так как напрямую влияет на точность выделения интересующей клеточной популяции.

Есть также ряд специфичных для сортеров параметров, требующих регулярной настройки перед началом сортировки. Главный из них – параметр задержки отрыва капли. Он отражает время между пересечением клеткой лазерного луча и ее отделением от основного потока в составе капли. Опираясь на это значение, прибор придает электрический заряд капле с нужной клеткой, чтобы, проходя через электростатическое поле, она могла отклониться в пробирку. Данный параметр имеет решающее значение для обеспечения сортировки правильных капель и, следовательно, правильных клеток. Для его настройки требуются флуоресцентно-меченые частицы от фирмы-производителя самого прибора. В большинстве клеточных сортеров данный шаг полностью или практически полностью автоматизирован.

Также пользователю необходимо настроить степень отклонения заряженных капель для того, чтобы они попадали ровно в центр принимающей пробирки или в нужный участок предметного стекла. Критичность этого шага обусловлена быстрым испарением капель в случае попадания на сухой участок. В некоторых приборах угол отклонения зафиксирован и не требует настройки.

Для каждого образца выбирается подходящий режим сортировки. Существует 2 основных режима,

универсальных для большинства приборов, – обогащение и точность. Первый режим обеспечивает сортировку любых капель, содержащих интересные клетки, независимо от того, присутствуют ли в них посторонние клетки. Режим обогащения обеспечивает высокий клеточный выход, но несколько сниженную итоговую чистоту выделенной популяции. Режим точности обеспечивает максимальную чистоту (более 99%) за счет того, что сортируются капли, гарантированно содержащие только интересующие клетки. Существуют также «промежуточные» режимы сортировки. Выбор режима сортировки зависит в первую очередь от требований к степени чистоты, обусловленной дальнейшим молекулярно-генетическим исследованием, и во вторую – содержанием клеток в образце и необходимым выходом. Во время сортировки также нужно следить за показателем эффективности, подразумевающим, какой процент от детектированных прибором клеток был в действительности отсортирован, и не допускать его падения ниже 80% во избежание значительных потерь в количестве клеток.

От размера сортируемых клеток зависит диаметр форсунки, через которую проходит поток образца (сортировочной апертуры). Форсунки могут быть сменными. Диаметр должен в 4–5 раз превышать размер сортируемых клеток. Следует помнить, что с увеличением диаметра значительно падают частота генерации капель и давление проточной жидкости, а значит, и скорость сортировки.

Анализ образцов и гейтирование клеточной популяции для сортировки

Последовательность действий при выделении интересующей популяции клеток аналогична последовательности, применяемой для цитометрического анализа [19–21]. Сначала на двухпараметрическом точечном графике прямого и бокового светорассеяния (англ. forward scatter (FSC) vs. side scatter (SSC)) из анализа исключается клеточный дебрис. Затем на графике, отображающем FSC в формате площади пика (FSC-A) и в формате высоты (FSC-H) или ширины (FSC-W) пика, исключаются конгломераты клеток [1]. Далее выделение нужного региона и его уточнение происходят по аналогии с предыдущим анализом того же образца на проточном цитометре. Особенность гейтирования для сортировки заключается в том, что регион для выделения интересующей популяции должен по возможности включать только ее середину, чтобы исключить попадание посторонних клеток. В случае, когда требуется сортировать клетки из одной популяции, но с разной степенью экспрессии какого-либо маркера, необходимо расположить регионы как можно дальше друг от друга, чтобы избежать перекрестной контаминации.

Молекулярно-генетические методы, используемые для подтверждения результатов диагностического и мониторингового иммунофенотипирования острых лейкозов

Рассмотрим методики, применимые для подтверждения лейкомической природы сортированных клеточных популяций, а также соответствующие особенности пробоподготовки и условия сортировки. Большинство описанных в данной работе методов входят в стандартную лабораторную диагностику ОЛ и мониторинг пациентов в процессе терапии [22]. При работе с сортированными клетками пробоподготовка может несколько отличаться от стандартной. Выбор подходящей методики должен проводиться только среди технологий, отработанных в данной лаборатории для применения именно в сортированных клетках. При сомнении в эффективности любой из методик именно для данного материала следует выбирать из более надежных технологий.

Анализ специфических хромосомных aberrаций методом FISH

Суть метода. Данная методика наряду со стандартным кариотипированием применяется для установления характерных хромосомных перестроек на этапе диагностики пациентов с ОЛ. При необходимости поиск специфичных для пациента aberrаций можно провести в изолированных клеточных популяциях КМ. Данный метод подходит для исследования сортированных клеток при ОЛ любого типа (ОЛЛ или ОМЛ) и на любом этапе терапии. Кроме того, FISH является самым специфичным методом для подтверждения опухолевого происхождения клеток.

Особенности пробоподготовки. Подбор МкАТ в условиях сортировки клеток для данной методики является самым критичным этапом пробоподготовки. Яркие и стабильные флуорофоры, излучающие в том же диапазоне свечения, что и флуорофоры гибридационных ДНК-зондов, могут помешать интерпретации результатов FISH. Использование фиксирующих агентов в процессе лизиса эритроцитов или пермеабилзации клеточной мембраны для внутриклеточного окрашивания допустимо. Отмывки и итоговое ресуспендирование клеточного осадка проводятся в бессывороточной культуральной среде. Сама сортировка может осуществляться и непосредственно на предметные стекла при наличии такой опции, однако предпочтительно – в пробирки с культуральной средой, которые затем центрифугируются для осаждения клеток, после чего осадок переносится на предметное стекло. Последний способ предпочтительнее, потому что позволяет равномернее распределить клетки по стеклу и избе-

жать преждевременного высыхания капли в процессе сортировки. Сортировку каждой популяции рекомендовано проводить в 2 повторах. Стекла необходимо высушивать на свету в течение 48 ч для выцветания флуорофоров.

Ограничения метода. Существенных ограничений в применении данного метода нет. В условиях анализа изолированной клеточной популяции FISH обладает высокой чувствительностью и способностью детектировать наличие хромосомных перестроек даже в единичных клетках. Учитывая специфику подготовки стекол для исследования, для получения надежного результата желательно выделять, по крайней мере, 10 тыс. клеток интересующей популяции. Тем не менее, если выход клеток ожидается ниже указанного, метод FISH все еще может быть информативен.

Анализ экспрессии химерного гена методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени

Суть метода. Количественный анализ химерного транскрипта, образующегося в результате специфической хромосомной перестройки, стандартно выполняется при диагностике ОЛ и является одной из распространенных технологий мониторинга МОБ [23–26]. По аналогии с методом FISH может быть выполнен в изолированных клеточных популяциях. Подходит для исследования сортированных клеток при ОЛ любого типа и на любом этапе терапии.

Особенности пробоподготовки. Единственным обязательным условием подготовки образцов к сортировке для данного типа исследования является отсутствие фиксирующих растворов. Отмывки и итоговое ресуспендирование проводятся в фосфатно-солевом буфере. Сортировка осуществляется также в фосфатно-солевой буфер или в буфер, подходящий для последующего выделения РНК.

Ограничения метода. Сортировка должна быть проведена не позднее чем через 48 ч после взятия образца, так как длительное хранение биоматериала способствует деградации РНК. Наряду с технологией FISH ПЦР химерного транскрипта является самым специфичным методом для анализа сортированных популяций. Однако его чувствительность является самой низкой среди представленных методов – минимальное количество клеток, достаточное для прохождения реакции, составляет приблизительно 100 тыс.

Анализ клональных реаранжировок генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов

Суть метода. Реаранжировки генов иммуноглобулинов (IG) и Т-клеточных рецепторов (TCR) происходят на ранней стадии развития лимфоцитов, приводя к появлению уникального набора перестроек для каждой из клеток. Их оценка в отдельно взятой

лимфоидной популяции может дать информацию о количестве содержащихся в ней клонов – потомков одной клетки. При исследовании клональности В- и Т-лимфоцитов определяют реаранжировки генов тяжелых (*IGH*) и легких (*IGK*, *IGL*) цепей иммуноглобулинов и генов бета (*TCRB*)-, гамма (*TCRG*)- и дельта (*TCRD*)-цепей Т-клеточных рецепторов. Исследование осуществляется при помощи мультиплексной ПЦР в сочетании с фрагментным анализом ДНК на капиллярных секвенаторах либо с вовлечением секвенирования следующего поколения. Оба подхода были стандартизованы и подробно описаны консорциумом EuroClonality (BIOMED-2) [27, 28]. Метод применим для установления природы клеток как на этапе диагностики, так и на любом этапе терапии.

Особенности пробоподготовки. Обязательным условием пробоподготовки к сортировке для данного типа исследования является отсутствие фиксирующих растворов. Отмывки и итоговое ресуспендирование проводятся в фосфатно-солевом буфере. Сортировка осуществляется также в фосфатно-солевой буфер или в буфер, подходящий для последующего выделения ДНК.

Ограничения метода. Метод подходит для исследования сортированных клеток только при ОЛЛ и ОЛСФ. Следует также учитывать, что клональная экспансия лимфоцитов может быть следствием реактивных процессов иммунного или аутоиммунного генеза, поэтому при интерпретации результатов данного исследования важно учитывать все имеющиеся данные, в том числе анамнестические. Для данного метода 600 клеток является нижним пределом чувствительности [11].

Анализ гемопоэтического химеризма

Суть метода. Для образцов, полученных от пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, доступна оценка донорского химеризма в изолированной клеточной популяции. Мониторинг донорского химеризма в цельном КМ (либо в некоторых субпопуляциях) для оценки приживления трансплантата входит в стандарт наблюдения пациентов после аллогенной ТГСК. В основе данного анализа лежит, как правило, оценка участков ДНК с высоким полиморфизмом либо оценка биаллельных полиморфизмов InDel (инсерции-делеции) методом ПЦР [29]. Исследование химеризма в популяции, очищенной на клеточном сортере, дает дополнительную информацию о ее происхождении (от донора или самого пациента), что в совокупности с иммунофенотипическими признаками либо с результатами других методов исследования (например, определением клональности) может служить свидетельством ее лейкемической природы. Подходит для исследования сортированных клеток при ОЛ любого типа.

Особенности пробоподготовки. Обязательным условием пробоподготовки к сортировке для данного типа исследования является отсутствие фиксирующих растворов. Отмывки и итоговое ресуспендирование проводятся в фосфатно-солевом буфере. Сортировка осуществляется также в фосфатно-солевой буфер или в буфер, подходящий для последующего выделения ДНК.

Ограничения метода. Данный тип исследования подходит для верификации результатов оценки МОБ исключительно у пациентов после аллогенной ТГСК. Достоверные результаты были получены при анализе 500 выделенных клеток [10].

Особенности всех описанных методов суммированы в таблице.

Применение сортировки в диагностике острых лейкозов

Применение клеточной сортировки может существенно помочь в диагностике ОЛ, проводимой методом проточной цитометрии. Цитогенетический и/или молекулярно-генетический анализ выделенной клеточной популяции при диагностике ОЛ позволяет с высокой долей вероятности решить следующие задачи:

- уточнение наличия ОЛЛ;
- подтверждение наличия нескольких опухолевых популяций разной линейной дифференцировки;
- дифференциальная диагностика первичного Ph-позитивного ОЛЛ (Ph⁺ ОЛЛ) и бластного криза хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ);
- подтверждение рецидива ОЛ;
- дифференциальная диагностика рецидива ОЛ и развития второй гемопоэтической опухоли;
- выделение чистой опухолевой популяции при «малопрцентном» ОЛ для точной диагностики цитогенетического варианта ОЛ.

Уточнение наличия ОЛЛ

Сортировка в сочетании с молекулярно-генетическим анализом может помочь при подозрении на ОЛЛ в отсутствие очевидной опухолевой популяции или низком процентном содержании опухолевых клеток. Лейкемические бласты могут не иметь существенных иммунофенотипических отличий от аналогичной им популяции нормальных клеток. Например, клетки, в отношении которых возникают сомнения, могут не нести характерных антигенных aberrаций, а их распределение на цитометрических графиках – практически полностью совпадать с распределением нормальной клеточной популяции того же типа. Тем не менее незначительные отклонения от нормального антигенного профиля все же могут присутствовать, не позволяя вынести однозначного заключения о происхождении этих клеток. В таком случае вызы-

вающие подозрение клетки должны быть выделены при помощи клеточного сортера для исследования клональных реаранжировок генов *IG* и/или *TCR*. При этом можно выделить не только популяцию, в которой есть сомнения, но и нормальные клетки той же линейной принадлежности в качестве «негативного» поликлонального контроля. Пример такого исследования представлен на *рисунке 1*.

Обнаружение нескольких потенциально опухолевых популяций

Во время диагностического иммунофенотипирования наряду с очевидно опухолевыми клетками в образце может обнаруживаться популяция другой линейности, отличающаяся от нормальных

Рисунок 1

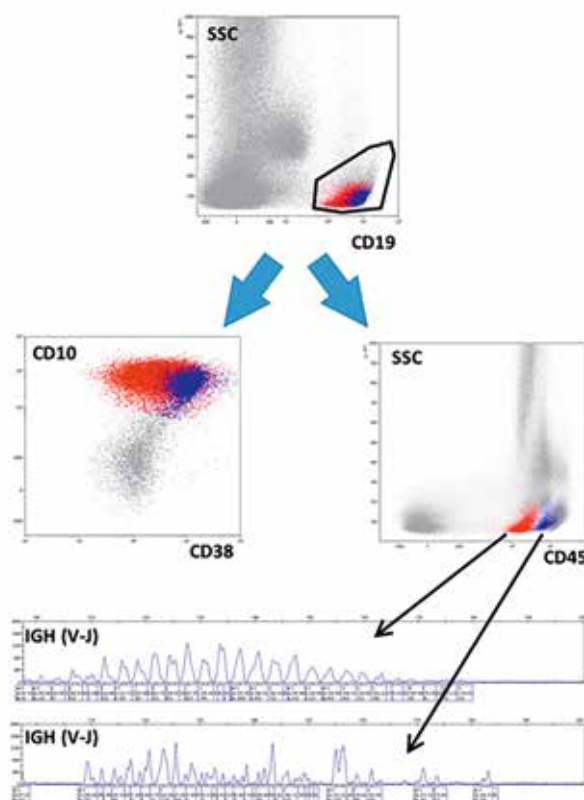
Уточнение диагноза ОЛЛ с помощью сортировки и анализа клональности

При обзорном иммунофенотипировании КМ обнаружена популяция В-клеток, имевшая незначительные отличия от нормального распределения В-линейных предшественников. Для уточнения клональной структуры эта популяция была выделена наряду с очевидными нормальными В-линейными предшественниками. Обе популяции оказались поликлональными. Красный цвет – предположительно опухолевые В-лимфобласты; синий цвет – нормальные В-линейные предшественники; серый цвет – остальные клетки

Figure 1

The clarification of ALL diagnosis using flow cell sorting and clonality analysis

General immunophenotyping of the bone marrow (BM) revealed a population of B cells whose distribution slightly differed from the normal distribution of B cell precursors. To clarify clonal structure, this cell population was isolated along with evidently normal B cell precursors. Both populations turned out to be polyclonal. Red color represents presumably malignant B lymphoblasts; blue color represents normal B cell precursors; grey color represents all other cells



клеток того же типа. Она может слабо и гетерогенно экспрессировать антигены основной опухоли либо иметь другие незначительные отклонения в антигенном профиле, также она может быть представлена в существенно меньшем количестве по сравнению с основной опухолью [12].

В таком случае из образца необходимо выделить обе популяции. Далее имеется выбор из 2 технологий: определение клональных перестроек либо хромосомных aberrаций при помощи FISH. Для первого необходимо, чтобы хотя бы одна из популяций имела черты лимфоидного происхождения. Нередко в результате исследования обе популяции (даже если одна из них имеет миелоидный иммунофенотип) показывают полностью идентичный набор клональных перестроек либо имеют одну или несколько общих перестроек, что свидетельствует об их развитии из одного лейкоемического предшественника. Второй подход (FISH) может быть использован, если особенности иммунофенотипа основной опухолевой популяции позволяют предположить наличие какой-либо хромосомной перестройки. После того как в цельном материале наличие aberrации будет подтверждено, можно провести исследование на изолированных ранее популяциях [30]. Пример сортировки клеток при диагностике ОЛСФ представлен на *рисунке 2*.

Дифференциальная диагностика Ph⁺ ОЛЛ и бластного криза ХМЛ

При диагностике первичного Ph⁺ ОЛЛ всегда существует необходимость дифференцировать его с бластным кризом ХМЛ [31]. В первом случае все клетки миелоидного ряда (в том числе и зрелые) наряду с опухолевыми клетками несут характерную транслокацию t(9;22)(q34;q11) с образованием химерного гена *BCR::ABL1*, в то время как в случае Ph⁺ ОЛЛ такая хромосомная aberrация может быть обнаружена исключительно в опухолевых лимфобластах [32, 33]. Поиск указанной транслокации в цельном диагностическом материале осуществляется стандартным кариотипированием и методом FISH, однако точно дифференцировать с их помощью 2 нозологии довольно затруднительно.

Поиск специфической транслокации t(9;22)(q34;q11) осуществляют одновременно в нескольких изолированных клеточных популяциях. Из образца параллельно выделяют одну или несколько миелоидных популяций (как правило, нейтрофилы и моноциты) и опухолевые бласты. Если опухолевые клетки при этом показывают деление на миелоидную и лимфоидную части, можно (хоть и не обязательно) таким же образом разделить их между собой при сортировке. Пример такого исследования представлен на *рисунке 3*.

Рисунок 2

Подтверждение наличия 2 опухолевых популяций разной линейности с помощью сортировки, анализа кло-нальности и FISH

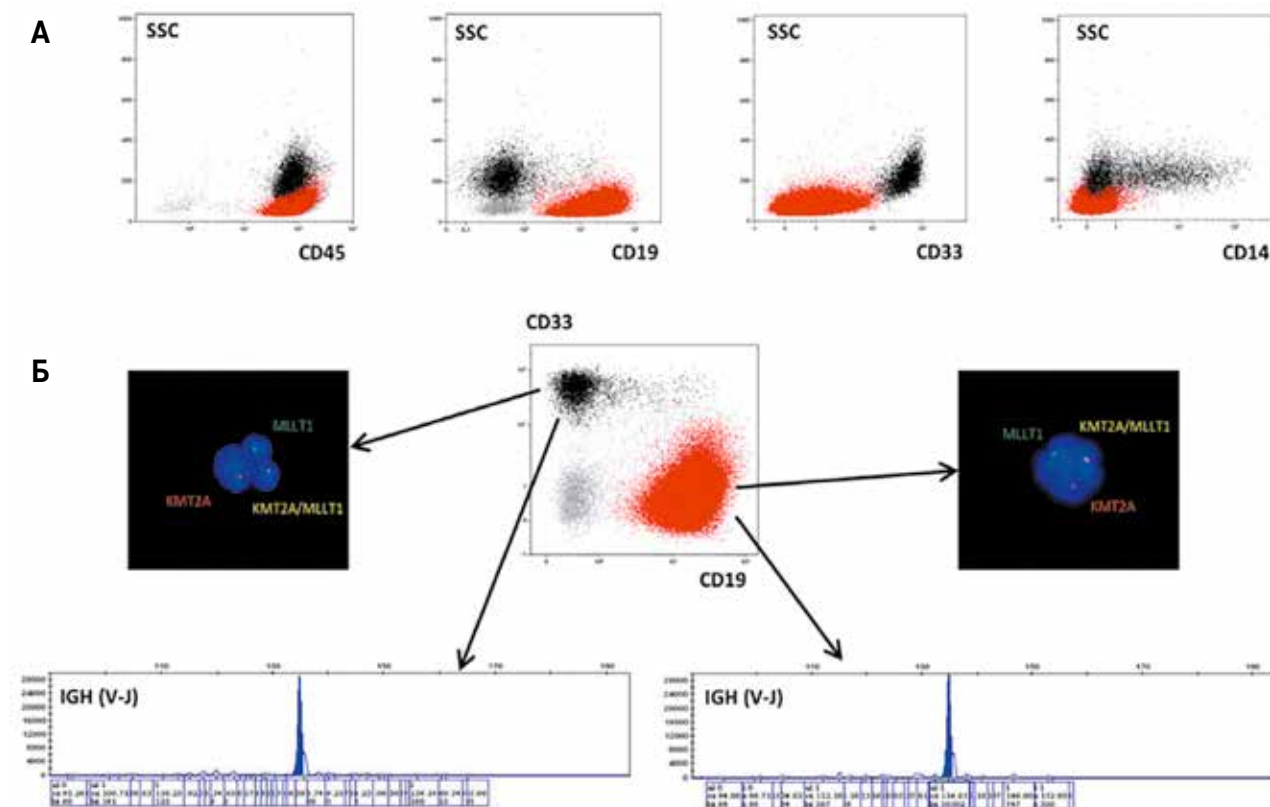
А – иммунофенотип опухолевых В-лимфобластов (красный цвет) и предположительно опухолевых клеток миелоидного ряда (черный цвет); Б – результаты анализа клональных реаранжировок и FISH $t(11;19)(q23;p13)$ в сортированных фрак-циях клеток. Серый цвет – остальные клетки

Figure 2

Confirmation of the presence of 2 tumor cell populations of different lineages using flow cell sorting, clonality analysis and FISH

A – immunophenotype of malignant B lymphoblasts (red color) and presumably malignant cells of myeloid lineage (black color);

B – the results of clonal rearrangement analysis and FISH for $t(11;19)(q23;p13)$ in the sorted cell fractions. Grey color represents all other cells

**Подтверждение рецидива ОЛ**

Сортировку при необходимости можно также вклю-чать в диагностику рецидива ОЛ. В случае выраженной регенерации в КМ, как при В-линейных ОЛЛ, так и при ОМЛ, особенно после проведения ТГСК, иммуно-фенотип части нормальных клеток в КМ может иметь черты, схожие с опухолевыми бластами [34], в том числе и с изначально диагностированной опухолью [10]. С другой стороны, развитие рецидива может быть обнаружено на этапе низкого относительного количе-ства бластов, в том числе и по причине выраженного восстановления КМ. В этих случаях для исследо-вания отсортированных «подозрительных» клеток могут быть применены все основные типы молеку-лярно-генетических исследований, в зависимости от того, проводилась ли ТГСК и определялись ли иници-ально специфические хромосомные перестройки. Пример исключения рецидива ОЛЛ после ТГСК при помощи оценки донорского химеризма в выделенной популяции В-линейных предшественников показан на рисунке 4.

Дифференциальная диагностика рецидива ОЛ и развития второй гемопэтической опухоли

В некоторых случаях рецидива ОЛ опухолевые бласты показывают существенные иммунофеноти-ческие отличия от инициальных данных (вплоть до смены линейной направленности дифферен-цировки) и необходимо убедиться в том, что прои-зошел рецидив первоначального ОЛ, а не развитие второй опухоли [35–37]. При условии, что при первичном исследовании у пациента были найдены специфические хромосомные перестройки, в реци-диве можно изолировать опухолевые клетки для поиска тех же перестроек методом FISH, и/или ПЦР. Точно так же может быть применено и определение клональных реаранжировок генов *IG* и/или *TCR* с последующим сравнением спектра перестроек в инициальном и рецидивном образцах. Поскольку доля опухолевых клеток при развитии рецидива может быть небольшой, сортировка в целом помо-гает дополнительно очистить опухолевую попу-ляцию и облегчить поиск молекулярных маркеров

в рецидиве. Пример такого исследования показан на рисунке 5.

Выделение чистой опухолевой популяции при «малопроцентном» ОЛ для точной диагностики его цитогенетического варианта

При отсутствии видимых при стандартном кариотипировании или FISH-исследовании наиболее часто встречаемых хромосомных aberrаций окончательный генетический вариант ОЛ может быть диагностирован при применении более сложных технологий, таких как исследование экзона или генома при помощи высокопроизводительного секвенирования или определение патогенных мутаций в определенных генах при помощи секвенирования по Сэнгеру [22]. Для этого, особенно при относительно низком количестве опухолевых клеток, бластная популяция должна быть очищена при помощи проточной сортировки. Кроме того, высокотехнологичные генетические методы исследования

являются достаточно требовательными к количеству анализируемых клеток, поэтому для полноценного генетического исследования может потребоваться дополнительный генетический материал. Так как начало индукционной терапии чаще всего достаточно быстро приводит к существенному снижению blastоза, цельный КМ, взятый даже на относительно ранних этапах лечения, может быть не пригоден для углубленного генетического исследования. В то же время при сохранении остаточной опухолевой популяции она может быть выделена как дополнительный клеточный материал для генетического исследования. Пример такого исследования показан на рисунке 6.

Применение сортировки в мониторинге минимальной остаточной болезни

Описанные методики могут быть использованы для подтверждения результатов оценки МОБ [10, 11, 38]. На этом этапе в той или иной степени подходят

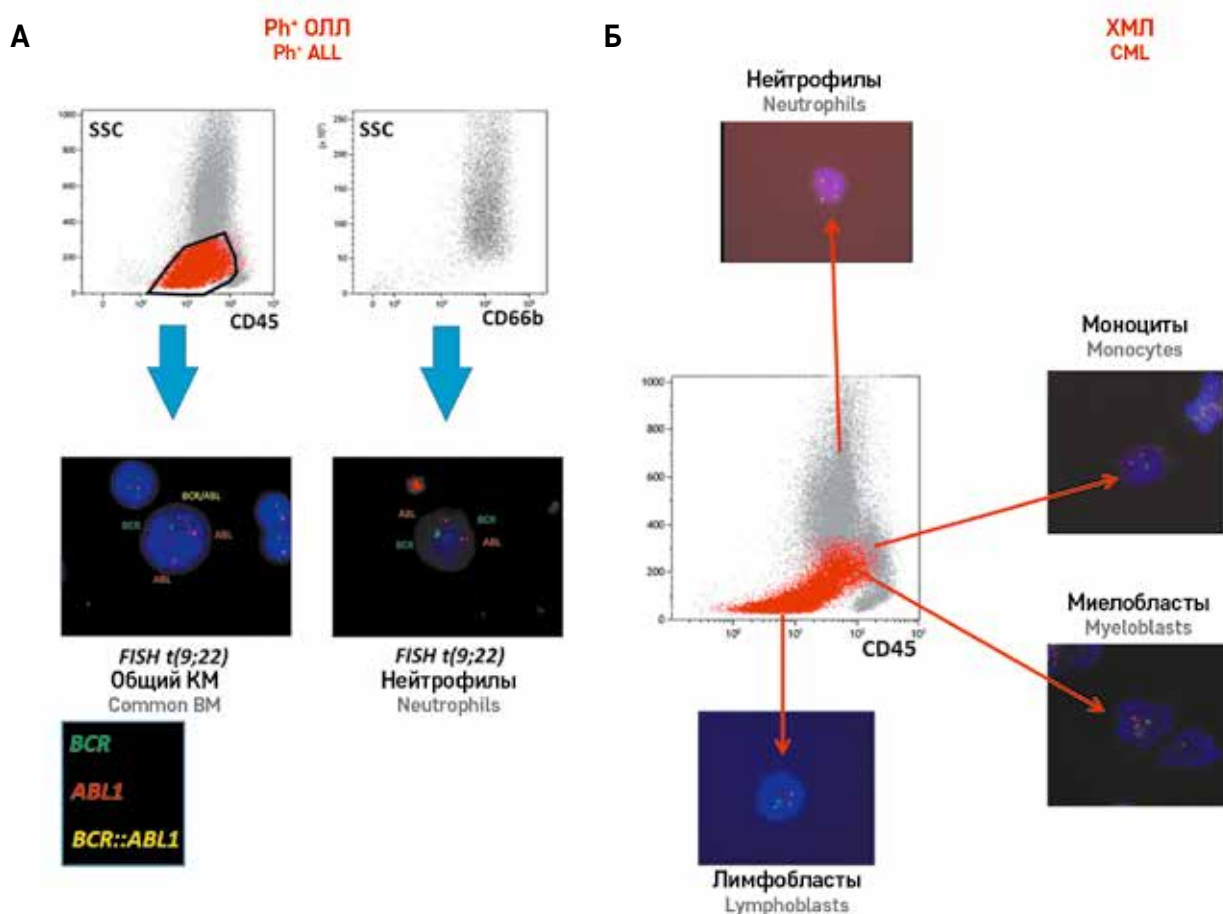
Рисунок 3

Дифференциальная диагностика между Ph⁺ ОЛЛ и бластным кризом ХМЛ при помощи индивидуального анализа разных клеточных популяций, выделенных на клеточном сортере, на наличие транслокации t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1

При Ph⁺ ОЛЛ химерный ген обнаруживается в бластах, но не в миелоидных клетках (А), в то время как при бластном кризе ХМЛ – во всех исследованных клеточных популяциях (Б)

Figure 3

Differential diagnosis between Ph⁺ ALL and blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML) by means of separate analysis of different cell populations isolated using a cell sorter for the presence of t(9;22)(q34;q11)/BCR::ABL1 translocation. In Ph⁺ ALL, a fusion gene is detected in blasts but not in myeloid cells (A), while in blast crisis of CML, it is detected in all cell populations studied (B).



все ранее озвученные способы. Выбор оптимальной методики зависит от множества факторов: типа лейкоза, наличия или отсутствия пациент-специфических хромосомных перестроек, наличия предшествующей аллогенной ТГСК. По сравнению с этапом первичной диагностики на этапе мониторинга МОБ уже чаще всего известны результаты всех генети-

ческих исследований, поэтому выбор используемых генетических технологий может быть максимально широк. С другой стороны, при определении остаточной опухоли чаще всего достаточно сложно выделить для дальнейших исследований существенное количество клеток, что заставляет выбирать основную применяемую генетическую технологию.

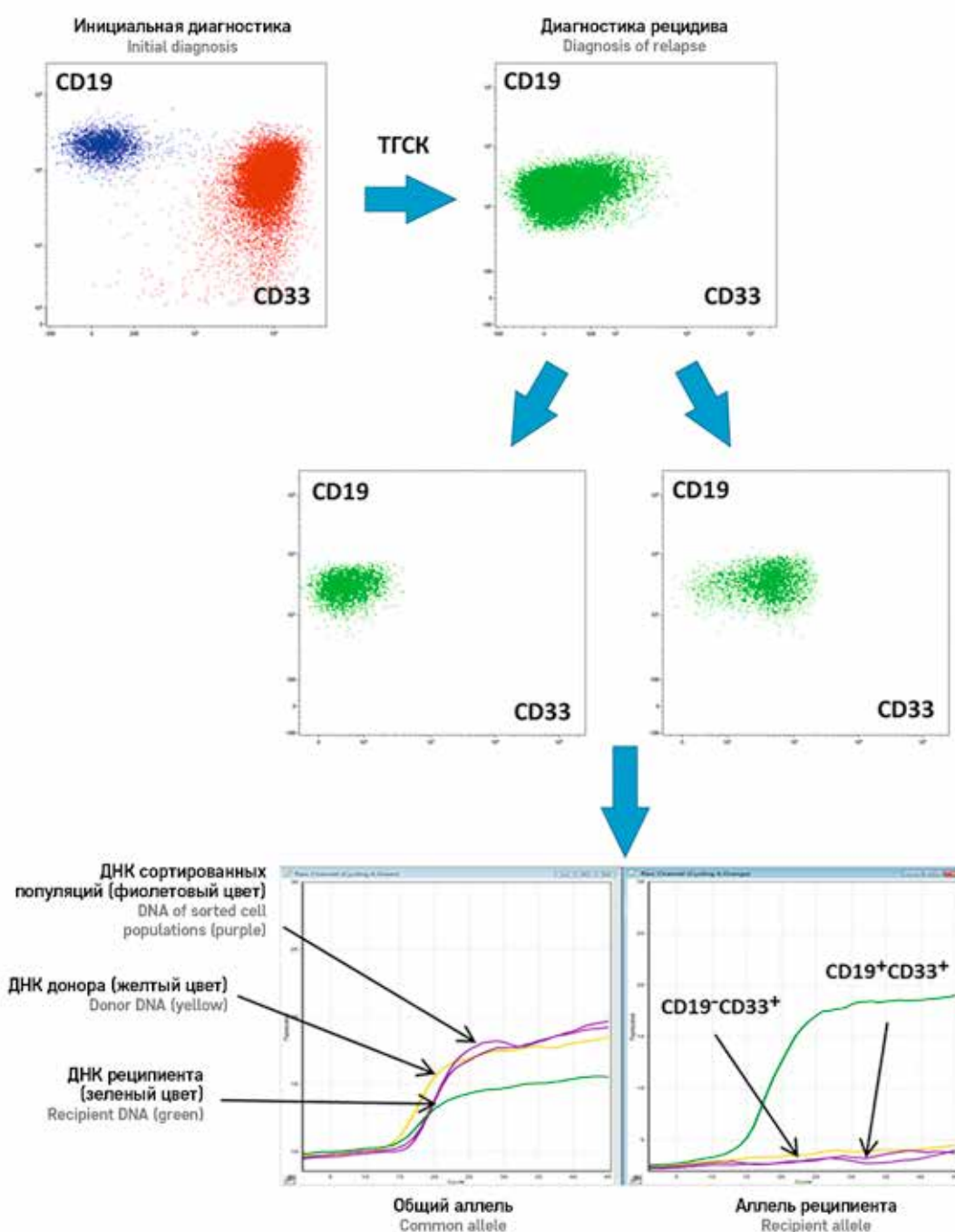
Рисунок 4

Исключение рецидива у пациента с В-линейным ОЛЛ с коэкспрессией CD33 на фоне выраженной экспансии ранних В-линейных предшественников (со слабой гетерогенной CD33-позитивностью) после аллогенной ТГСК. Анализ химеризма в CD33⁺ и CD33⁻ В-клетках подтвердил их донорское происхождение и исключил рецидив ОЛЛ

Figure 4

Ruling out a relapse in a patient with B cell ALL with CD33 co-expression in the presence of the marked expansion of early B cell precursors (with weak heterogeneous positivity for CD33) after allogeneic HSCT

The analysis of chimerism in CD33⁺ and CD33⁻ B cells confirmed their donor origin and ruled out the relapse of ALL



Поскольку FISH является самой специфичной методикой и универсальной для любого типа ОЛ, то при наличии хромосомных перестроек свой выбор следует остановить на ней. Несмотря на то, что для ее проведения рекомендуется выделять порядка 10 тыс. клеток, данная методика показала неплохие результаты и на меньшем количестве клеток. Тем не менее, если прогнозируемый выход клеток критически мал (до 1000), рекомендуется по возможности дополнить исследование одним из

методов, показавших достоверные результаты на малых популяциях [10, 11]: для пациентов с ОЛЛ – анализ клоальности, для пациентов, перенесших аллогенную ТГСК, – анализ химеризма. В условиях отсутствия известных хромосомных перестроек для пациентов с ОЛЛ при любом выходе клеток рекомендовано определение клоальности, а при наличии проведенной аллогенной ТГСК этот анализ и определение гемопоэтического химеризма будут являться равнозначными методами подтверждения. Для паци-

Рисунок 5

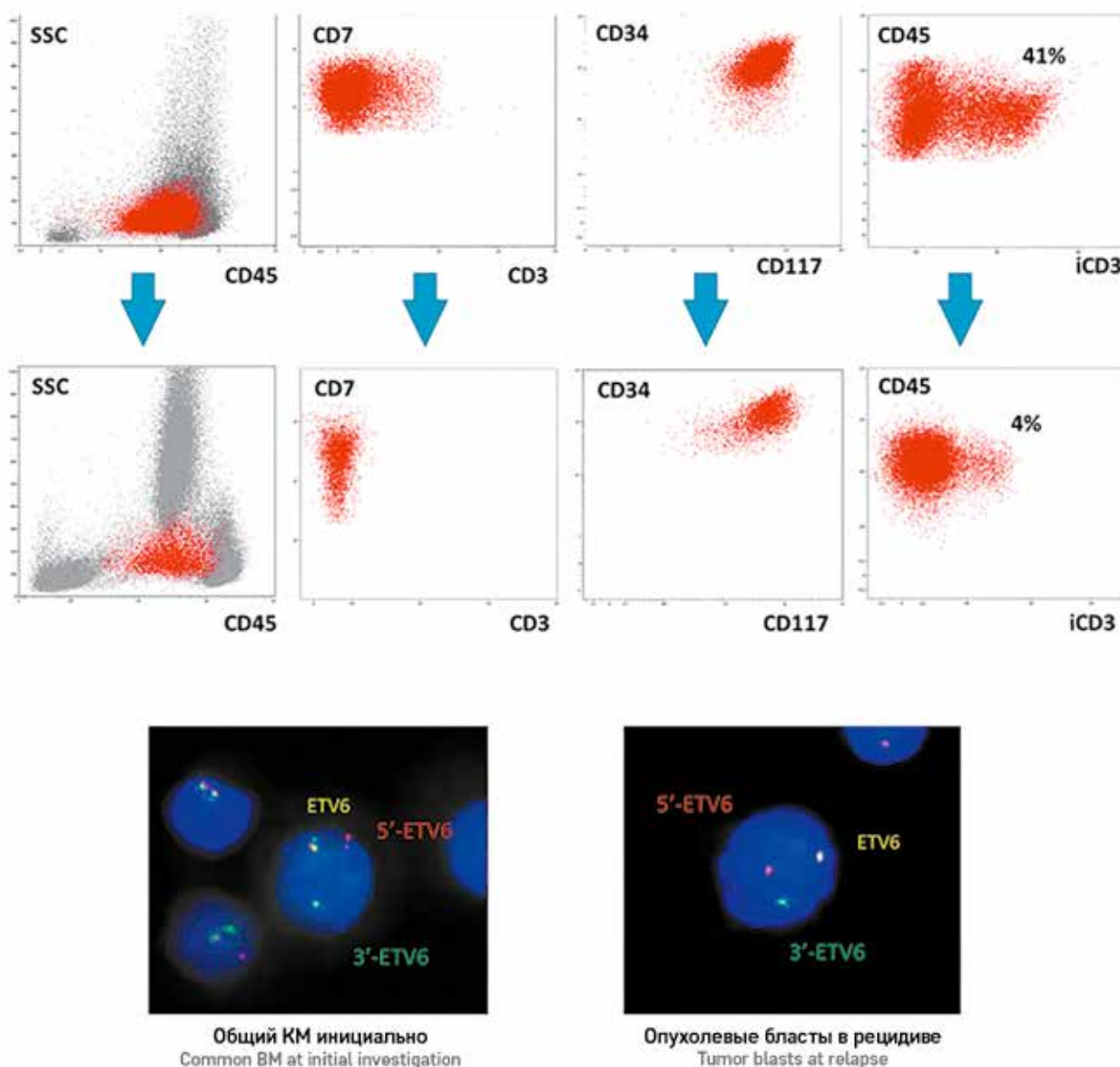
Подтверждение рецидива инициального ОЛ при помощи сортировки и FISH

Иммунофенотип опухолевых клеток при инициальном исследовании соответствовал критериям ОЛЛ из ранних Т-клеточных предшественников (А, верхний ряд), а в рецидиве из-за потери внутриклеточной экспрессии CD3 был диагностирован ОМЛ (А, нижний ряд). Опухолевые бласты при диагностике рецидива были выделены при помощи проточной сортировки, а затем методом FISH подтверждена инициально обнаруженная перестройка гена *ETV6* и в этой сортированной популяции (Б). i – внутриклеточная экспрессия; красный цвет – опухолевые клетки; серый цвет – остальные клетки

Figure 5

Confirmation of a relapse of initial AL using flow cell sorting and FISH

The immunophenotype of tumor cells at baseline had been consistent with the criteria for early T cell precursor ALL (A, upper row), but at relapse, because of the loss of intracellular expression of CD3, AML was diagnosed (A, lower row). At the diagnosis of the relapse, tumor blasts were isolated using a flow sorting technique and then the initially detected rearrangement in the *ETV6* gene was also confirmed in this sorted cell population using FISH (B). i – intracellular expression; red color – tumor cells; grey color – all other cells



ента с ОМЛ без специфических генетических перестроек сортировка может помочь только при наличии предшествующей трансплантации. ПЦР химерного транскрипта может быть применена в отдельных

случаях, однако анализ при помощи FISH предпочтительнее за счет меньшего количества клеток, наглядности исследования и более быстрого процесса сортировки.

Рисунок 6

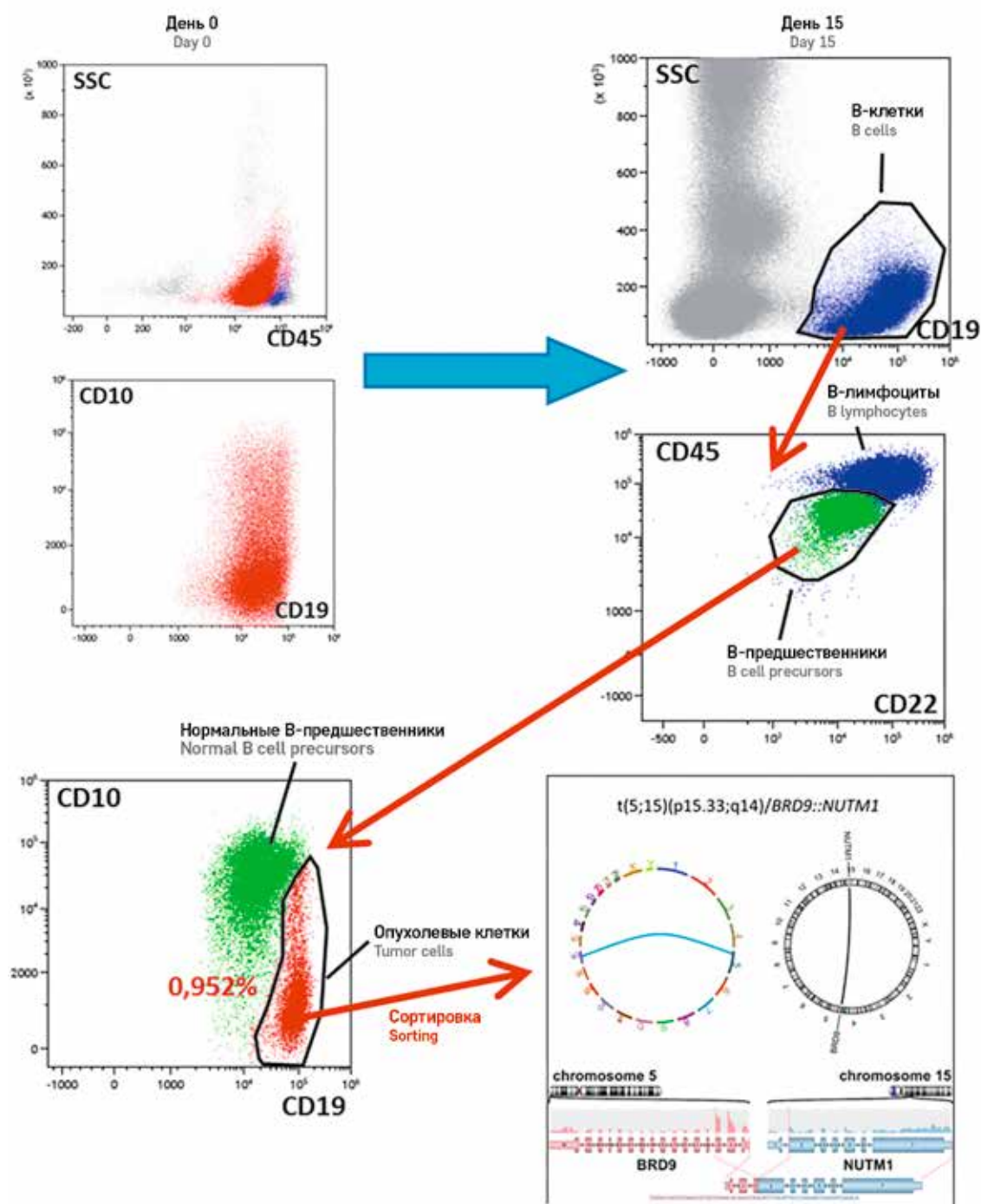
Точная молекулярно-генетическая диагностика ОЛЛ

При инициальном генетическом исследовании количество клеточного материала оказалось недостаточным для определения всех возможных хромосомных aberrаций, однако дополнительный клеточный материал, полученный при сортировке остаточных опухолевых клеток на 15-й день терапии, позволил провести анализ транскриптома и выявить транслокацию $t(5;15)(p15;q14)/BRD9::NUTM1$

Figure 6

Accurate molecular genetic diagnosis of ALL

At initial genetic study, the amount of cell material was insufficient for the identification of all possible chromosomal aberrations. Additional cell material obtained after sorting of residual tumor cells on Day 15 of treatment enabled us to perform a transcriptome analysis and detect the $t(5;15)(p15;q14)/BRD9::NUTM1$ translocation



Рекомендуемый нами алгоритм выбора подходящей методики приведен на *рисунке 7*. Необходимо еще раз отметить, что выбирать следует только из технологий, технически отработанных для применения в сортированных клетках. При сомнении в эффективности любой из методик именно для данного материала следует выбирать из более надежных технологий.

Цитогенетический и/или молекулярно-генетический анализ выделенной клеточной популяции при мониторинге ОЛ позволяет с высокой долей вероятности решить следующие задачи:

- подтверждение МОБ-позитивности при существенных изменениях иммунофенотипа опухолевых клеток;
- подтверждение МОБ-негативности при существенных изменениях иммунофенотипа нормальных клеток;
- подтверждение МОБ-позитивности при сходе иммунофенотипа опухолевых клеток с антигенным профилем нормальных клеток;
- подтверждение или исключение ранней смены линейности ОЛ;
- подтверждение МОБ-рецидива при критической клинической значимости результата определения МОБ;
- уточнение причин расхождения результатов определения МОБ разными методами.

Подтверждение или исключение МОБ-позитивности при существенных изменениях иммунофенотипа опухолевых и нормальных клеток

Известно, что проводимая терапия влияет на иммунофенотип опухолевых и даже нормальных клеток КМ [15, 16, 18, 39, 40]. Модуляции экспрессии антигенов происходят как при стандартной химиотерапии, так и при использовании новейших подходов с применением иммунобиологических препаратов, направленных на антигены опухолевых клеток (CD19, CD22, CD20 и т. д.) [17, 18, 38, 40]. В последнем случае в отличие от стандартной химиотерапии изменение экспрессии таргетируемых молекул является прямым следствием терапевтического воздействия [18, 40–42]. В таких условиях поиск остаточных опухолевых бластов существенно усложняется, а подходы к анализу данных существенно изменяются [43–45]. Это, в свою очередь, может приводить к включению в анализ дополнительных популяций нормальных клеток, что может усложнять точную идентификацию МОБ [38, 43]. Но несмотря на совершенствование стратегий мониторинга остается потребность в дополнительной верификации результатов, особенно в случае, когда они могут привести к незамедлительной смене тактики терапии пациента. Пример такого исследования показан на *рисунке 8*.

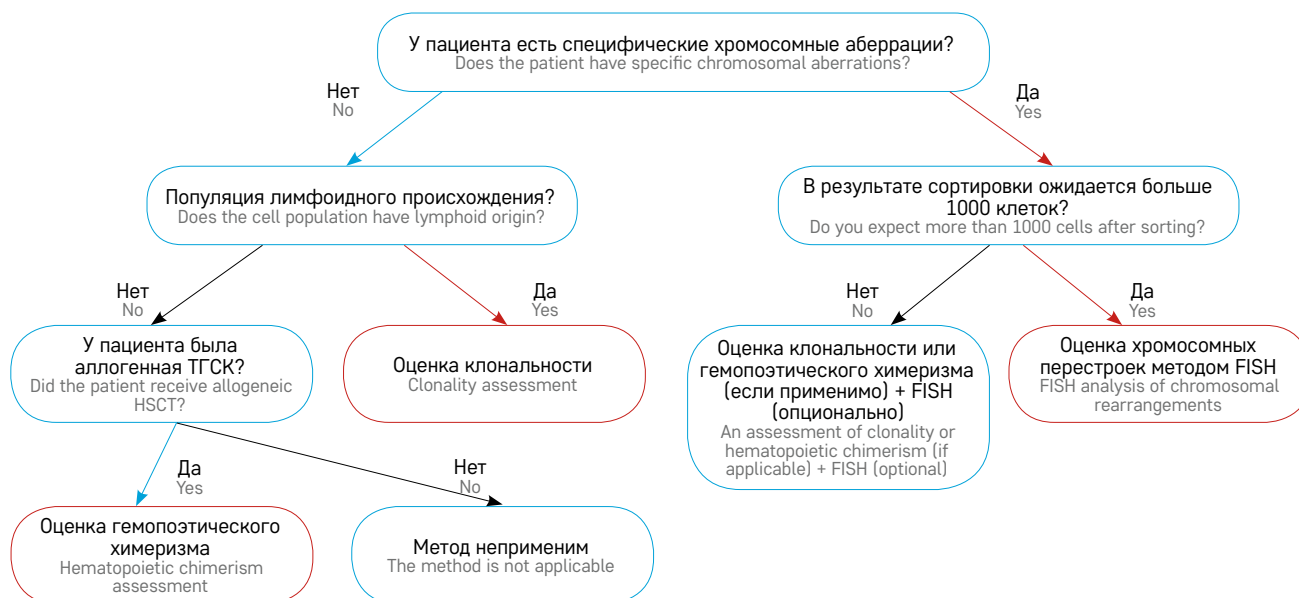
Рисунок 7

Предлагаемый алгоритм выбора подходящего молекулярно-генетического метода для уточнения происхождения клеток, выделенных при помощи клеточного сортера, в рамках подтверждения результатов иммунофенотипической оценки МОБ

Важно помнить, что даже такой всесторонний клеточный анализ не всегда может дать прямой ответ на вопрос об опухолевой природе отдельно взятой популяции, но в большинстве случаев существенно упрощает интерпретацию цитометрических данных

Figure 7

An algorithm that we suggest for the selection of an optimal molecular genetic method necessary to determine the origin of cells isolated with a cell sorter, in order to confirm results of an immunophenotypic evaluation of MRD. It is important to remember that even such a comprehensive cellular analysis cannot always give a direct answer as to whether a certain cell population is malignant but in the majority of cases it makes interpretation of cytometric data much easier



Подтверждение МОБ-позитивности при сходстве иммунофенотипа опухолевых клеток с антигенным профилем нормальных клеток

Несмотря на достаточно четкие отличия опухолевых клеток от нормальных при ОЛ [34], не во всех случаях могут быть выявлены комбинации антигенов, позволяющие однозначно отделить МОБ от нормальных клеток. Это усугубляется также изменениями иммунофенотипа опухолевых и нормальных клеток под действием терапии. В результате в некоторых случаях антигенный профиль остаточной опухолевой популяции может быть крайне схож с таковым у нормальных клеток КМ. В таких случаях сортировка «подозрительной» популяции клеток чаще всего позволяет достаточно точно ответить на вопрос об их опухолевой природе.

Еще более существенной данная проблема является для ОМЛ, поскольку иммунофенотип опухолевых клеток гораздо чаще не имеет существенных отличий от нормальных миелоидных клеток в КМ. И в этом случае проточная сортировка клеток может существенно помочь в мониторинге МОБ, но такая возможность будет только при наличии специфических хромосомных перестроек или предшествующей ТГСК. Пример такого исследования показан на рисунке 9.

Подтверждение или исключение ранней смены линейности ОЛ

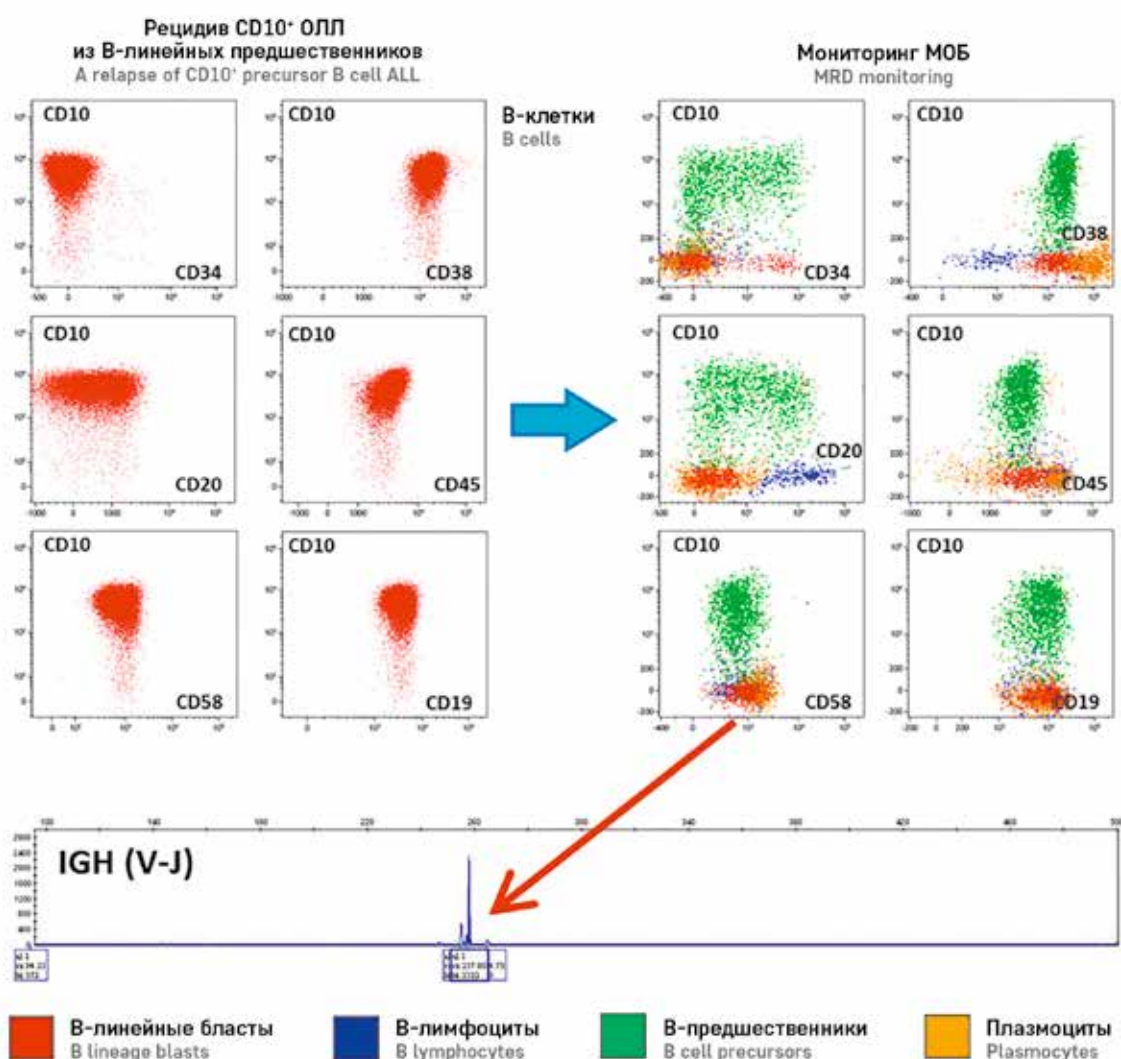
Смена линейной дифференцировки ОЛ – редкое событие, при котором иммунофенотип опухолевых клеток в дебюте заболевания соответствует крите-

Рисунок 8

Подтверждение МОБ-позитивности при существенном изменении иммунофенотипа остаточной опухолевой популяции (полная потеря CD10 лейкоемическими бластами во время терапии) при помощи подтверждения моноклональности отсортированной популяции клеток

Figure 8

Confirmation of MRD positivity in a patient with a significantly altered immunophenotype of the remaining tumor cell population (a complete loss of CD10 in leukemic blast cells during treatment) through confirmation of monoclonality of the sorted cell population.



риям одной линии, но затем под воздействием терапии полностью меняет свою линейную принадлежность. Чаще всего происходит переход из ОЛЛ в ОМЛ. Большая часть случаев смены линейности описана для пациентов с перестройкой гена *KMT2A*, однако встречаются и другие хромосомные аберрации [35, 37, 46]. Данное явление может наблюдаться как в рецидиве заболевания (см. выше), так и непосредственно в процессе терапии, в том числе и на самых ранних этапах [46–48], и может быть выявлено исключительно с помощью проточной цитометрии. При подозрении на переключение опухолевой линии клетки можно изолировать для проведения FISH (при наличии известной генетической перестройки) или определения клоальности, причем последнее будет информативным, несмотря на смену линейности с лимфоидной на миелоидную. Пример такого исследования показан на рисунке 10.

Подтверждение МОБ-рецидива при критической клинической значимости результата определения МОБ

МОБ-рецидив, или появление МОБ после периода МОБ-негативности, – достаточно редкое событие, непосредственно предшествующее развитию рецидива ОЛ [49, 50]. Наличие в настоящее время иммунобиологических препаратов, позволяющих таргетно воздействовать в том числе и на небольшие количества опухолевых клеток [51, 52], позволяет начинать терапию рецидива и на уровне МОБ-рецидива, не дожидаясь существенного нарастания массы опухоли [51–53]. С другой стороны, в современных МОБ-ориентированных протоколах лечения ОЛ появление МОБ при использовании экспериментальных методов терапии приводит к необходимости перевода пациентов на более стандартную интенсивную химиотерапию или применять ТГСК [53–55]. В этих случаях, особенно при очень низком количестве опухолевых клеток, может быть важным подтверждение МОБ-рецидива с использованием цитогенетических и/или молекулярно-генетических методов, для чего, в свою очередь, опухолевые бласты должны быть выделены в чистую популяцию при помощи проточной сортировки. Пример комплексного подтверждения МОБ-рецидива показан на рисунке 11.

Уточнение причин расхождения результатов определения МОБ разными методами

Несмотря на то, что результаты молекулярно-генетического определения МОБ нередко отличаются от результатов иммунофенотипирования [26, 56, 57], зачастую уточнение причин такого расхождения является достаточно важным. При ОЛЛ это касается

появления МОБ после периода МОБ-негативности (МОБ-рецидива, см. выше) и оценки эффективности действия иммунобиологических препаратов. В первом случае, обладая большей чувствительностью, молекулярно-генетические методы мониторинга МОБ могут раньше выявить развитие рецидива, а во втором – могут иметь преимущество в специфичности перед иммунофенотипированием вследствие возможной утраты опухолевыми клетками таргетируемых молекул, прежде всего CD19. При ОМЛ, особенно в случае «созревания» опухолевых клеток, мониторинг химерного транскрипта может показывать существенно большие величины МОБ [58] по сравнению с проточной цитометрией, поскольку химерный ген может экспрессироваться также и в

Рисунок 9

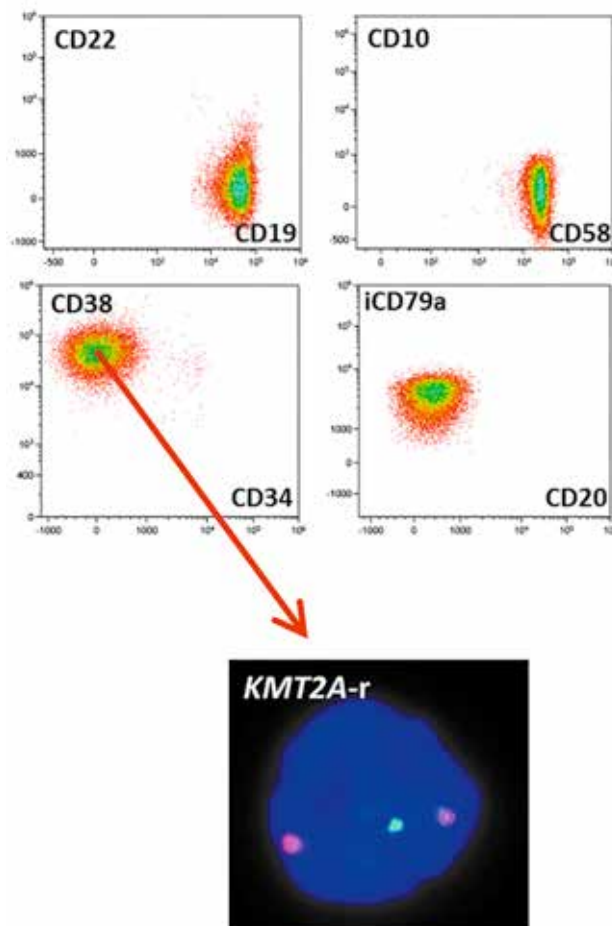
Подтверждение МОБ-позитивности на 15-й день терапии у пациента с В-линейным ОЛЛ с транслокацией *t(1;11)(p32;q23)/KMT2A::EPS15*

Иммунофенотип опухолевых клеток не имел существенных отличий от иммунофенотипа нормальных плазмочитов, однако в выделенных при помощи проточной сортировки клетках была обнаружена перестройка гена *KMT2A*

Figure 9

Confirmation of MRD positivity on Day 15 of treatment in a patient with B cell ALL with *t(1;11)(p32;q23)/KMT2A::EPS15* translocation

The immunophenotype of tumor cells did not differ much from the immunophenotype of normal plasmocytes but the cells isolated by flow cell sorting were found to harbor a *KMT2A* gene rearrangement



различных популяциях зрелых миелоидных клеток КМ. При этом молекулярно-генетический анализ различных популяций нормальных клеток КМ, выделенных при помощи проточной сортировки, может позволить уточнить, именно ли «созревание» ОМЛ является причиной расхождений результатов мониторинга МОБ или основной причиной являются технические ограничения или аналитические ошибки при проведении проточной цитометрии.

Пример такого исследования показан на рисунке 12. В случае положительного результата иммунофенотипирования, но негативного или существенно более низкого результата молекулярно-генетического определения МОБ проточная сортировка клеток применяется аналогично разделу «Подтверждение МОБ-рецидива при критической клинической значимости результата определения МОБ».

Рисунок 10

Подтверждение опухолевой природы популяции при подозрении на смену линейности ОЛ оценкой клональных реаранжировок генов *IG*

На 15-й день терапии у пациента с В-линейным ОЛЛ была выявлена существенная популяция клеток моноцитарной направленности дифференцировки. В отсутствие специфических хромосомных aberrаций в обеих популяциях было проведено исследование клональности, показавшее наличие идентичных клональных реаранжировок. Красный цвет – опухолевые В-лимфобласты; черный цвет – моноцитоподобные опухолевые клетки

Figure 10

Confirmation of the malignancy of a cell population in a patient with suspected AL lineage switch using an *IG* gene clonal rearrangement analysis

On day 15 of treatment, a large population of cells undergoing differentiation into monocytes was found in the patient with B cell ALL. Since there were no specific chromosomal aberrations, a clonality analysis was carried out in both populations which revealed identical clonal rearrangements in each of them. Malignant B lymphoblasts are shown in red, monocyte-like tumor cells – in black

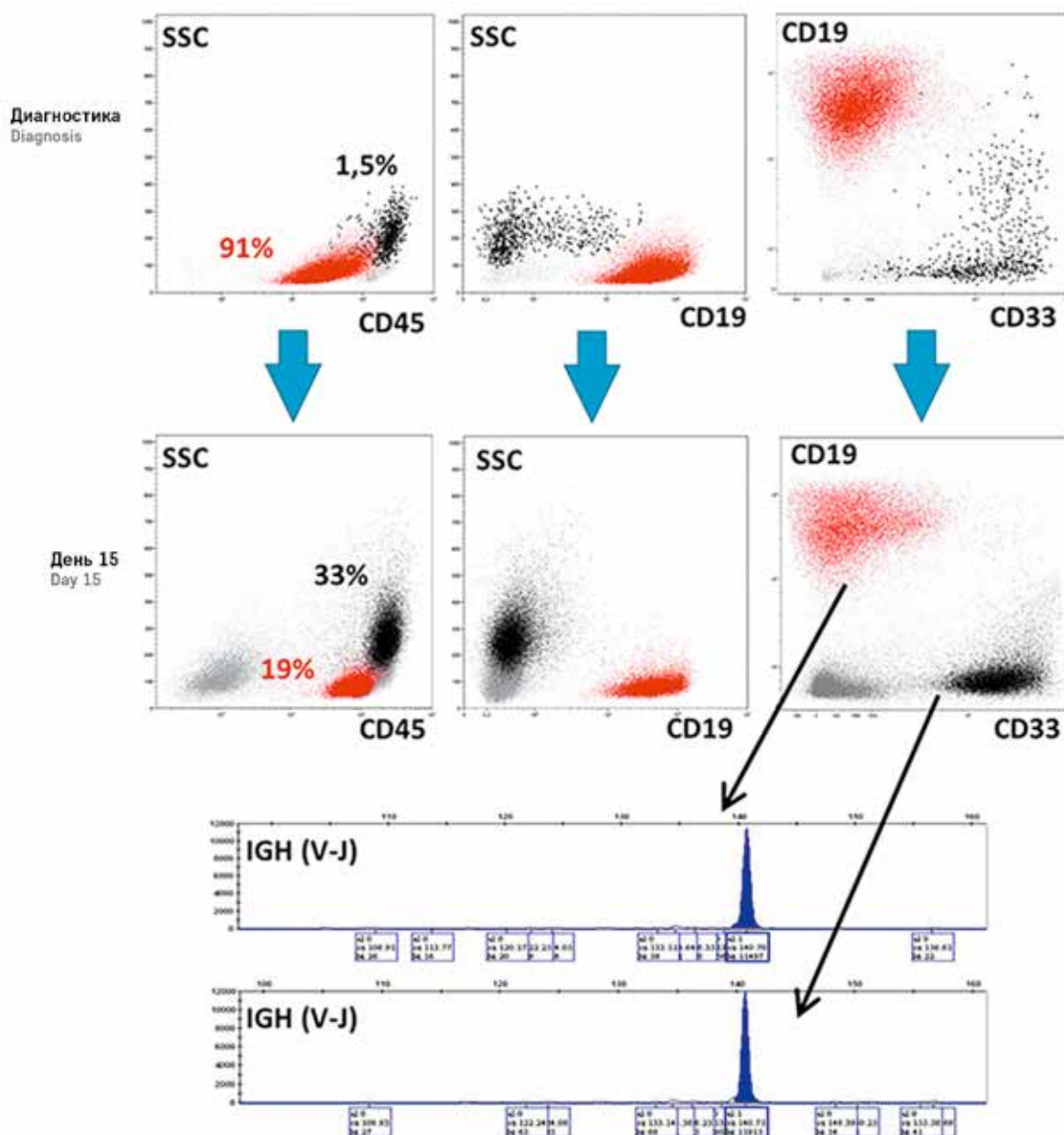


Рисунок 11

Пример комплексного подтверждения МОБ-рецидива у пациента с В-линейным ОЛЛ и транслокацией t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1 после проведения аллогенной ТГСК

Все методы исследования выделенных опухолевых клеток подтвердили развитие МОБ-рецидива ОЛЛ

Figure 11

Comprehensive confirmation of an MRD relapse in a patient with B cell ALL and t(4;11)(q21;q23)/KMT2A::AFF1 translocation following allogeneic HSCT

All studies of the isolated tumor cells confirmed the MRD relapse

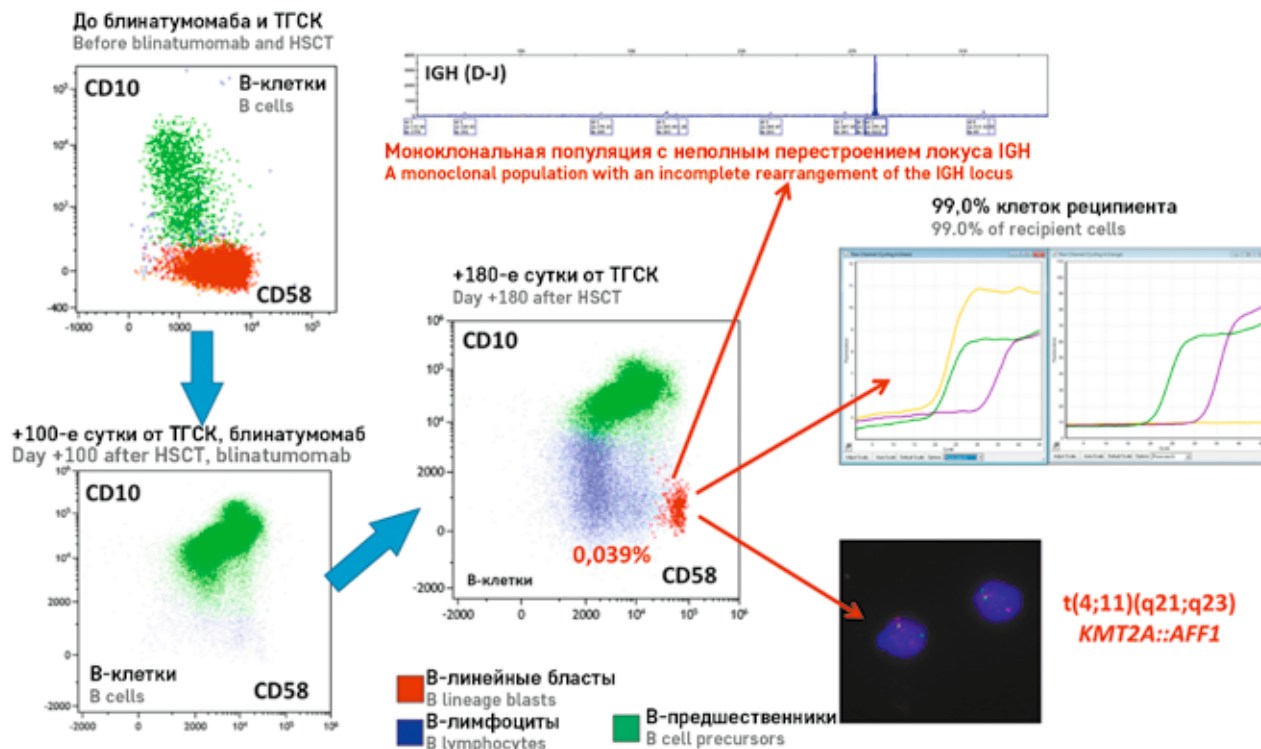


Рисунок 12

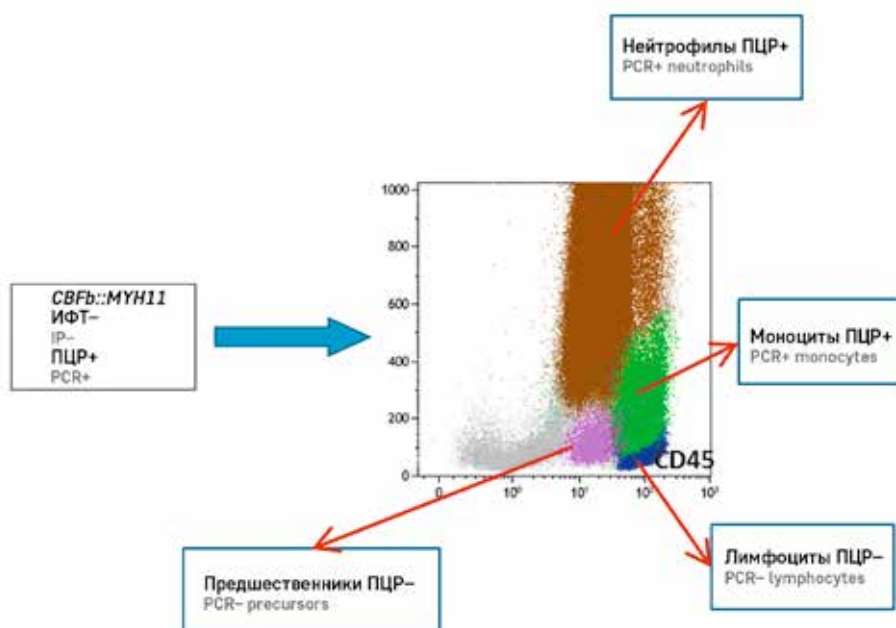
Подтверждение «созревания» ОМЛ как основной причины расхождения результатов мониторинга МОБ методами проточной цитометрии и ПЦР химерного транскрипта

При качественном расхождении результатов определения МОБ методом проточной сортировки были выделены разные популяции клеток КМ, а затем при помощи ПЦР было показано, что химерный транскрипт находится в относительно зрелых клетках миелоидного ряда. ИФТ – иммунофенотипирование

Figure 12

Confirmation of AML "maturation" as the primary reason for a divergence between results of MRD monitoring using flow cytometry and those obtained using PCR analysis of fusion transcripts

In a case of a divergence in the qualitative MRD detection results, various BM cell populations were isolated using flow cell sorting, whereafter a fusion transcript was found in relatively "mature" cells of the myeloid lineage using PCR. IP – immunophenotyping



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проточная сортировка клеток способна объединить несколько методов клеточного анализа для детального изучения изолированных клеточных популяций. Применение такого комплексного подхода показало свою эффективность в подтверждении неоднозначных результатов иммунофенотипирования как на этапе диагностики, так и при оценке МОБ. Несмотря на то, что данная технология доступна в ограниченном количестве лабораторий, при проведении диагностических и мониторинговых исследований при ОЛ в централизованном формате она становится доступной для всех пациентов. С другой стороны, сомнительные результаты, полученные в локальных лабораториях, могут также быть уточнены и при помощи проточной сортировки клеток в центральных лабораториях, при должном уровне

коммуникации лабораторных специалистов между собой и с врачами-клиницистами. При правильной постановке задачи, достаточной квалификации лабораторного персонала и высоком уровне генетических методов исследования проточная сортировка клеток является очень важным уточняющим методом диагностики и мониторинга ОЛ.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

ORCID

Mikhailova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3450-0498>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Maschan M.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>
Novichkova G.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>
Popov A.M. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0889-6986>

Литература

- Robinson J.P., Ostafe R., Iyengar S.N., Rajwa B., Fischer R. Flow Cytometry: The Next Revolution. *Cells* 2023; 12 (14): 1875.
- Alexander T.B., Gu Z., Iacobucci I., Dickerson K., Choi J.K., Xu B., et al. The genetic basis and cell of origin of mixed phenotype acute leukaemia. *Nature* 2018; 562 (7727): 373–9.
- Rabilloud T., Potier D., Pankaew S., Nozais M., Loosveld M., Payet-Bornet D. Single-cell profiling identifies pre-existing CD19-negative subclones in a B-ALL patient with CD19-negative relapse after CAR-T therapy. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 865.
- Bueno C., Barrera S., Bataller A., Ortiz-Maldonado V., Elliot N., O'Byrne S., et al. CD34⁺CD19⁺CD22⁺ B-cell progenitors may underlie phenotypic escape in patients treated with CD19-directed therapies. *Blood* 2022; 140 (1): 38–44.
- Kotrova M., Musilova A., Stuchly J., Fiser K., Starkova J., Mejstrikova E., et al. Distinct bilineal leukemia immunophenotypes are not genetically determined. *Blood* 2016; 128 (18): 2263–6.
- Reichel J., Chadburn A., Rubinstein P.G., Giulino-Roth L., Tam W., Liu Y., et al. Flow sorting and exome sequencing reveal the oncogenome of primary Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Blood* 2015; 125 (7): 1061–72.
- Fromm J.R., Thomas A., Wood B.L. Characterization and Purification of Neoplastic Cells of Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma from Lymph Nodes by Flow Cytometry and Flow Cytometric Cell Sorting. *Am J Pathol* 2017; 187 (2): 304–17.
- Fromm J.R., Kussick S.J., Wood B.L. Identification and purification of classical Hodgkin cells from lymph nodes by flow cytometry and flow cytometric cell sorting. *Am J Clin Pathol* 2006; 126 (5): 764–80.
- Obro N.F., Madsen H.O., Ryder L.P., Andersen M.K., Schmiegelow K., Marquart H.V. Approaches for cytogenetic and molecular analyses of small flow-sorted cell populations from childhood leukemia bone marrow samples. *J Immunol Methods* 2011; 369 (1–2): 69–73.
- Semchenkova A., Brilliantova V., Shelikhova L., Zhogov V., Illarionova O., Mikhailova E., et al. Chimerism evaluation in measurable residual disease-suspected cells isolated by flow cell sorting as a reliable tool for measurable residual disease verification in acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cytometry B Clin Cytom* 2021; 100 (5): 568–73.
- Semchenkova A., Zhogov V., Zakharova E., Mikhailova E., Illarionova O., Larin S., et al. Flow cell sorting followed by PCR-based clonality testing may assist in questionable diagnosis and monitoring of acute lymphoblastic leukemia. *Int J Lab Hematol* 2023; 45 (4): 506–15.
- Semchenkova A., Zerkalnikova E., Demina I., Kashpor S., Volchikov E., Zakharova E., et al. Recognizing Minor Leukemic Populations with Monocytic Features in Mixed-Phenotype Acute Leukemia by Flow Cell Sorting Followed by Cytogenetic and Molecular Studies: Report of Five Exemplary Cases. *Int J Mol Sci* 2023; 24 (6): 5260.
- Obro N.F., Ryder L.P., Madsen H.O., Andersen M.K., Lausen B., Hasle H., et al. Identification of residual leukemic cells by flow cytometry in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia: verification of leukemic state by flow-sorting and molecular/cytogenetic methods. *Haematologica* 2012; 97 (1): 137–41.
- DiGiuseppe J.A., Wood B.L. Applications of Flow Cytometric Immunophenotyping in the Diagnosis and Posttreatment Monitoring of B and T Lymphoblastic Leukemia/Lym-

- phoma. *Cytometry B Clin Cytom* 2019; 96 (4): 256–65.
15. Borowitz M.J., Pullen D.J., Winick N., Martin P.L., Bowman W.P., Camitta B. Comparison of diagnostic and relapse flow cytometry phenotypes in childhood acute lymphoblastic leukemia: implications for residual disease detection: a report from the children's oncology group. *Cytometry B Clin Cytom* 2005; 68 (1): 18–24.
 16. Dworzak M.N., Gaipa G., Schumich A., Maglia O., Ratei R., Veltroni M., et al. Modulation of antigen expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia during induction therapy is partly transient: evidence for a drug-induced regulatory phenomenon. Results of the AIEOP-BFM-ALL-FLOW-MRD-Study Group. *Cytometry B Clin Cytom* 2010; 78 (3): 147–53.
 17. Semchenkova A., Zhogov V., Rudneva A., Potapenko L., Plyasunova S., Miakova N., et al. Immune reconstitution following rituximab-based immunochemotherapy in pediatric patients with B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2022; 63 (1): 217–21.
 18. Mikhailova E., Gluhanyuk E., Illarionova O., Zerkalenskova E., Kashpor S., Miakova N., et al. Immunophenotypic changes of leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia, who have been treated with Blinatumomab. *Haematologica* 2021; 106 (7): 2009–12.
 19. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Дёмина И.А., Михайлова Е.В., Семченкова А.А. и др. Диагностическое иммунофенотипирование острых лейкозов. Рекомендации российской-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (1): 165–77. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-1-165-177
 20. Попов А.М., Михайлова Е.В., Вержбицкая Т.Ю., Мовчан Л.В., Пермикин Ж.В., Шман Т.В. и др. Определение минимальной остаточной болезни при В-линейном остром лимфобластном лейкозе методом проточной цитометрии. Рекомендации российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 199–209. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-199-209
 21. Михайлова Е.В., Илларионова О.И., Масчан М.А., Новичкова Г.А., Карачунский А.И., Попов А.М. Рекомендации по определению минимальной остаточной болезни методом проточной цитометрии при остром В-лимфобластном лейкозе в условиях применения CD19-направленной терапии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (2): 175–84. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-2-175-184
 22. Цаур Г.А., Олышанская Ю.В., Обухова Т.Н., Судариков А.Б., Лазарева О.В., Гиндина Т.Л. Цитогенетическая и молекулярно-генетическая диагностика онкогематологических заболеваний: позиция Организации молекулярных генетиков в онкологии и онкогематологии. *Гематология и трансфузиология* 2023; 68 (1): 129–43. DOI: 10.35754/0234-5730-2023-68-1-129-143
 23. Van Dongen J.J., Macintyre E.A., Gabert J.A., Delabesse E., Rossi V., Saglio G., et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999; 13 (12): 1901–28.
 24. Gabert J., Beillard E., van der Velden V.H., Bi W., Grimwade D., Pallisgaard N., et al. Standardization and quality control studies of 'real-time' quantitative reverse transcriptase polymerase chain reaction of fusion gene transcripts for residual disease detection in leukemia – a Europe Against Cancer program. *Leukemia* 2003; 17 (12): 2318–57.
 25. Tsaur G., Popov A., Riger T., Kustanovich A., Solodovnikov A., Shorikov E., et al. Prognostic value of minimal residual disease measured by fusion-gene transcript in infants with *KMT2A*-rearranged acute lymphoblastic leukaemia treated according to the MLL-Baby protocol. *Br J Haematol* 2021; 193 (6): 1151–6.
 26. Popov A., Tsaur G., Verzhbitskaya T., Riger T., Permikin Z., Demina A., et al. Comparison of minimal residual disease measurement by multicolour flow cytometry and PCR for fusion gene transcripts in infants with acute lymphoblastic leukaemia with *KMT2A* gene rearrangements. *Br J Haematol* 2023; 201 (3): 510–9.
 27. Langerak A.W., Groenen P.J., Bruggemann M., Beldjord K., Bellan C., Bonello L., et al. EuroClonality/BIOMED-2 guidelines for interpretation and reporting of Ig/TCR clonality testing in suspected lymphoproliferations. *Leukemia* 2012; 26 (10): 2159–71.
 28. Scheijen B., Meijers R.W.J., Rijntjes J., van der Klift M.Y., Mobs M., Steinhilber J., et al. Next-generation sequencing of immunoglobulin gene rearrangements for clonality assessment: a technical feasibility study by EuroClonality-NGS. *Leukemia* 2019; 33 (9): 2227–40.
 29. Gendzekhadze K., Gaidulis L., Senitzer D. Chimerism testing by quantitative PCR using Indel markers. *Methods Mol Biol* 2013; 1034: 221–37.
 30. Demina I., Zerkalenskova E., Semchenkova A., Volchikov E., Boychenko E., Prudnikova M., et al. Rare case of pediatric trilineal mixed-phenotype acute leukemia with t(11;19)(q23.3;p13)/*KMT2A::ELL*. *Leuk Res* 2023; 125: 107018.
 31. Kolenova A., Maloney K.W., Hunger S.P. Philadelphia Chromosome-positive Acute Lymphoblastic Leukemia or Chronic Myeloid Leukemia in Lymphoid Blast Crisis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38 (6): e193–5.
 32. Balducci E., Loosveld M., Rahal I., Boudjarane J., Alazard E., Missirian C., et al. Interphase FISH for BCR-ABL1 rearrangement on neutrophils: A decisive tool to discriminate a lymphoid blast crisis of chronic myeloid leukemia from a *de novo* BCR-ABL1 positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol* 2018; 36 (1): 344–8.
 33. Chen Z., Hu S., Wang S.A., Konopleva M., Tang Z., Xu J., et al. Chronic myeloid leukemia presenting in lymphoblastic crisis, a differential diagnosis with Philadelphia-positive B-lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2020; 61 (12): 2831–8.
 34. Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Фечина Л.Г., Шестопалов А.В., Плясунова С.А. Острые лейкозы: различия иммунофенотипа бластных клеток и их неопухолевых аналогов в костном мозге. Клиническая онкогематология 2016; 9 (3): 302–13.
 35. Dorantes-Acosta E., Pelayo R. Lineage switching in acute leukemias: a consequence of stem cell plasticity? *Bone Marrow Res* 2012; 2012: 406796.

36. Gardner R., Wu D., Cherian S., Fang M., Hanafi L.A., Finney O., et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood* 2016; 127 (20): 2406–10.
37. Semchenkova A., Mikhailova E., Komkov A., Gaskova M., Abasov R., Matveev E., et al. Lineage Conversion in Pediatric B-Cell Precursor Acute Leukemia under Blinatumomab Therapy. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (7): 4019.
38. Mikhailova E., Semchenkova A., Illarionova O., Kashpor S., Brilliantova V., Zakharova E., et al. Relative expansion of CD19-negative very-early normal B-cell precursors in children with acute lymphoblastic leukaemia after CD19 targeting by blinatumomab and CAR-T cell therapy: implications for flow cytometric detection of minimal residual disease. *Br J Haematol* 2021; 193 (3): 602–12.
39. Gaipa G., Basso G., Maglia O., Leoni V., Faini A., Cazzaniga G., et al. Drug-induced immunophenotypic modulation in childhood ALL: implications for minimal residual disease detection. *Leukemia* 2005; 19 (1): 49–56.
40. Mikhailova E., Illarionova O., Shelikhova L., Zerkalenkova E., Molostova O., Olshanskaya Y., et al. Immunophenotypic changes in leukemic blasts in children with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia after treatment with CD19-directed chimeric antigen receptor (CAR)-expressing T cells. *Haematologica* 2022; 107 (4): 970–4.
41. Mejstrikova E., Klinger M., Markovic A., Zugmaier G., Locatelli F. CD19 expression in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia pre- and post-treatment with blinatumomab. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (12): e29323.
42. Libert D., Yuan C.M., Masih K.E., Galera P., Salem D., Shalabi H., et al. Serial evaluation of CD19 surface expression in pediatric B-cell malignancies following CD19-targeted therapy. *Leukemia*. 2020; 34 (11): 3064–9.
43. Cherian S., Miller V., McCullough V., Dougherty K., Fromm J.R., Wood B.L. A novel flow cytometric assay for detection of residual disease in patients with B-lymphoblastic leukemia/lymphoma post anti-CD19 therapy. *Cytometry B Clin Cytom* 2018; 94 (1): 112–20.
44. Mikhailova E., Illarionova O., Komkov A., Zerkalenkova E., Mamedov I., Shelikhova L., et al. Reliable Flow-Cytometric Approach for Minimal Residual Disease Monitoring in Patients with B-Cell Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia after CD19-Targeted Therapy. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (21): 5445.
45. Verbeek M.W.C., Buracchi C., Laqua A., Nierkens S., Sedek L., Flores-Montero J., et al. Flow cytometric minimal residual disease assessment in B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia patients treated with CD19-targeted therapies – a EuroFlow study. *Br J Haematol* 2022; 197 (1): 76–81.
46. Novakova M., Zaliouva M., Fiser K., Vakrmanova B., Slamova L., Musilova A., et al. DUX4r, ZNF384r and PAX5-P80R mutated B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia frequently undergo monocytic switch. *Haematologica* 2021; 106 (8): 2066–75.
47. Slamova L., Starkova J., Fronkova E., Zaliouva M., Reznickova L., van Delft F.W., et al. CD2-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with an early switch to the monocytic lineage. *Leukemia* 2014; 28 (3): 609–20.
48. Permikin Z., Popov A., Verzhbitskaya T., Riger T., Plekhanova O., Makarova O., et al. Lineage switch to acute myeloid leukemia during induction chemotherapy for early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with the translocation t(6;11)(q27;q23)/KMT2A-AFDN: A case report. *Leuk Res* 2022; 112: 106758.
49. Pemmaraju N., Kantarjian H., Jorgensen J.L., Jabbour E., Jain N., Thomas D., et al. Significance of recurrence of minimal residual disease detected by multi-parameter flow cytometry in patients with acute lymphoblastic leukemia in morphological remission. *Am J Hematol* 2017; 92 (3): 279–85.
50. Buchmann S., Schrappe M., Baruchel A., Biondi A., Borowitz M.J., Campbell M., et al. Remission, treatment failure, and relapse in pediatric ALL: An international consensus of the Ponte-di-Legno Consortium. *Blood* 2022; 139 (12): 1785–93.
51. Ali H., Salhotra A., Stein A.S., Nakamura R., Marcucci G., Forman S.J., et al. Efficacy of blinatumomab for MRD relapse in ALL post allogeneic HCT. *Leuk Res* 2021; 104: 106579.
52. Keating A.K., Gossai N., Phillips C.L., Maloney K., Campbell K., Doan A., et al. Reducing minimal residual disease with blinatumomab prior to HCT for pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood Adv* 2019; 3 (13): 1926–9.
53. Viardot A., Locatelli F., Stieglmaier J., Zaman F., Jabbour E. Concepts in immuno-oncology: tackling B cell malignancies with CD19-directed bispecific T cell engager therapies. *Ann Hematol* 2020; 99 (10): 2215–29.
54. Queudeville M., Ebinger M. Blinatumomab in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia-From Salvage to First Line Therapy (A Systematic Review). *J Clin Med* 2021; 10 (12): 2544.
55. Mikhailova E., Roumiantseva J., Illarionova O., Lagoyko S., Miakova N., Zerkalenkova E., et al. Strong expansion of normal CD19-negative B-cell precursors after the use of blinatumomab in the first-line therapy of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Br J Haematol* 2022; 196 (1): e6–9.
56. Huang Y.J., Coustan-Smith E., Kao H.W., Liu H.C., Chen S.H., Hsiao C.C., et al. Concordance of two approaches in monitoring of minimal residual disease in B-precursor acute lymphoblastic leukemia: Fusion transcripts and leukemia-associated immunophenotypes. *J Formos Med Assoc* 2017; 116 (10): 774–81.
57. Gaipa G., Cazzaniga G., Valsecchi M.G., Panzer-Grumayer R., Buldini B., Silvestri D., et al. Time point-dependent concordance of flow cytometry and real-time quantitative polymerase chain reaction for minimal residual disease detection in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2012; 97 (10): 1582–93.
58. Buldini B., Maurer-Granofszky M., Varotto E., Dworzak M.N. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front Pediatr* 2019; 7: 412.

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

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

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

5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование 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