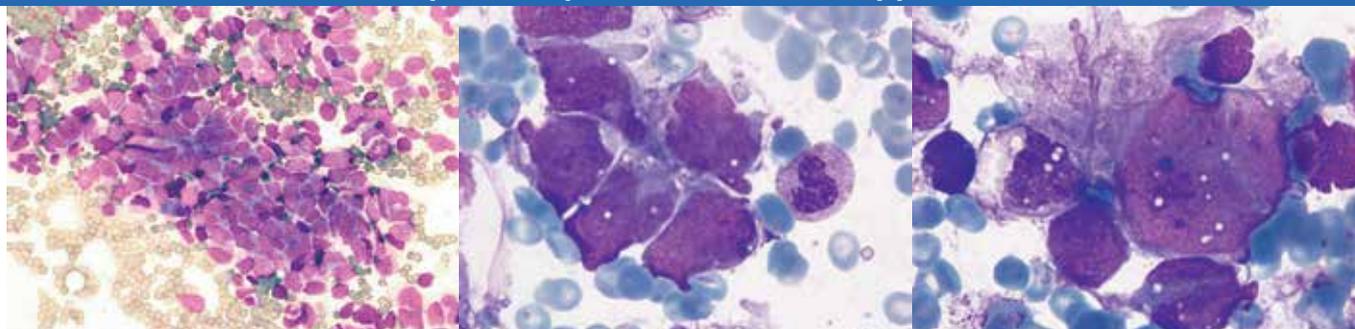


# Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии

№ 3 | 23 | 2024

научно-практический журнал



Морфологическая картина аспирата костного мозга пациента с экстраневральным метастазированием.  
Из статьи Т.В. Коноховой и соавт., с. 138

24

**Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков**

Epidemiology, clinical features and prognosis for medulloblastoma relapse depending on the molecular subgroups in children and adolescents

59

**Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра**

Second malignant neoplasms after neuroblastoma treatment: a single center experience

80

**Прогностическое значение морфологических типов ALK-положительной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей**

The prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children

102

**Дополнительные генетические aberrации, выявляемые методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, у детей с острым лимфобластным лейкозом и транслокацией t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1: связь с инициальными клинико-лабораторными показателями и ответом на терапию**

Additional genetic aberrations detected by fluorescence *in situ* hybridization in children with acute lymphoblastic leukemia and the t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 translocation: an association with initial clinical and laboratory findings and response to therapy



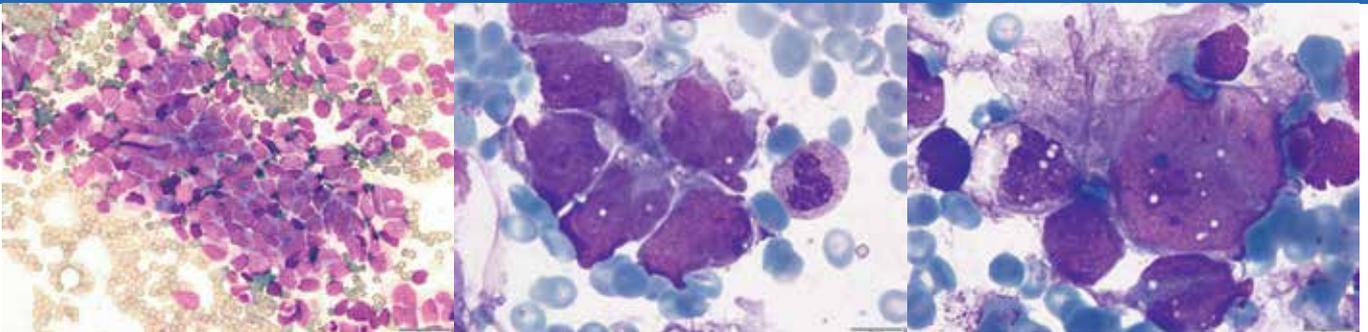
НАУКА —  
ДЕТЯМ



# Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology

№ 3 | 23 | 2024

scientific and practical journal



Morphological features of bone marrow aspirate in a patient with extraneural metastasis.  
From the article by T.V. Konyukhova et al., p. 138

24

**Epidemiology, clinical features and prognosis for medulloblastoma relapse depending on the molecular subgroups in children and adolescents**

59

**Second malignant neoplasms after neuroblastoma treatment: a single center experience**

80

**The prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children**

102

**Additional genetic aberrations detected by fluorescence *in situ* hybridization in children with acute lymphoblastic leukemia and the t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 translocation: an association with initial clinical and laboratory findings and response to therapy**



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](http://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](http://www.hemoncim.com/authors_en.html). More information on manuscript submission is available at [http://www.hemoncim.com/authors\\_en.html](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](mailto:9982222@gmail.com)

#### Commercial Reprints

For commercial reprints, please contact us via e-mail: [9982222@gmail.com](mailto: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 © 2024 by «Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology» («D. Rogachev NMRCPHO»). 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](mailto: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](http://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](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](http://www.hemoncim.com/authors_en.html)

#### Размещение рекламных материалов

По вопросам размещения рекламы обращайтесь в редакцию. E-mail: [9982222@gmail.com](mailto:9982222@gmail.com)

#### Репринт

По вопросам репринта обращайтесь в редакцию. E-mail: [9982222@gmail.com](mailto: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

© 2024 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](mailto:9982222@gmail.com)

#### Founders

D. Rogachev NMRCPHO,  
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](http://www.hemoncim.com)  
E-mail: [journal@fnkc.ru](mailto: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

Union Print LTD.  
Address: 43 Maxim Gorky St., room P12, Nizhny Novgorod 603000

*Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2024  
Vol. 23. No.3. Date of publication 26.09.2024  
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](http://www.hemoncim.com)  
E-mail: [journal@fnkc.ru](mailto: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 «Юнион Принт».  
Адрес: 603000, Нижний Новгород, ул. Максима Горького, 43, пом. П12

*Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2024.  
Том 23. №3. Дата выхода 26.09.2024  
Тираж 3000 экз. Цена свободная.

# ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ/ОНКОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ В ПЕДИАТРИИ

Научно-практический журнал

№ 3 | том 23 | 2024



## 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

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

**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

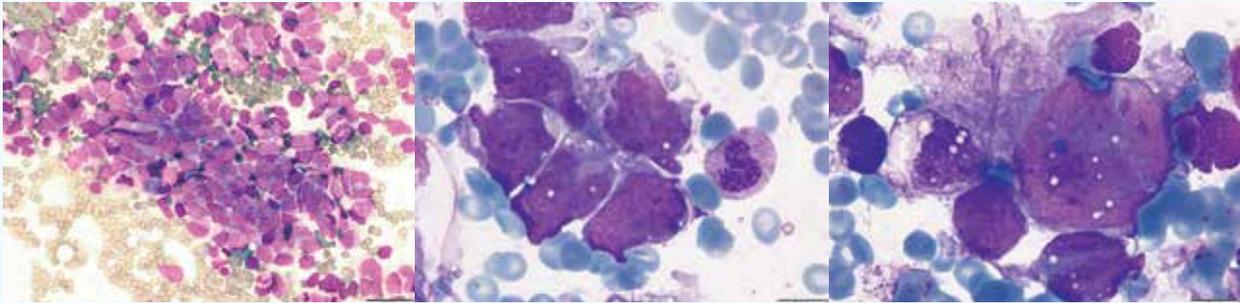
**Henze G.**  
Professor, Berlin, Germany

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

# Содержание

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, 2024, 23 (3)

Оформление обложки:



*Морфологическая картина аспирата костного мозга пациента с экстракраневральным метастазированием.  
Из статьи Т.В. Колюховой и соавт., с. 138*

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии** 14  
Л.И. Папуша, А.Е. Друй, Е.А. Сальникова, А.А. Меришавян, А.В. Санакоева, А.В. Артемов, И.Н. Касич, И.Г. Вилесова, А.Н. Флегонтов, А.В. Процветкина, А.В. Нечеснюк, В.В. Горностаев, А.В. Пшонкин, П.В. Андреев, Е.Н. Гришина, И.В. Доронина, Ж.Х. Кумыкова, В.Б. Махонин, М.В. Мушинская, О.А. Побережная, И.В. Безъязычная, А.И. Карачунский, Г.А. Новичкова
- Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков** 24  
А.Е. Сысоев, Л.И. Папуша, А.И. Карачунский, А.В. Процветкина, Н.Б. Юдина, Л.Г. Фечина, Г.Р. Казарян, О.Е. Никонова, А.А. Меришавян, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Нечеснюк, А.В. Артемов, А.Е. Друй, Г.А. Новичкова
- Биологическая реконструкция: использование малоберцового лоскута при замещении диафизарных дефектов у педиатрических пациентов со злокачественными опухолями костей** 36  
Н.А. Большаков, А.Ю. Артемов, А.М. Ворочай, А.С. Слинин, М.В. Тихонова, В.В. Рыбченко, А.В. Александров, Н.С. Грачев
- A comparison of radon and uranium concentrations with the concentrations of some trace elements in lung cancer samples** 44  
Ahmed Ali Ghali Al-Khayfawee, Shaymaa Awad Kadhim, Noor Ali Jaafar Al-Quraishi, Hayder H. Hussein

- Ранние результаты применения протокола NB-NR-2018 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в Республике Беларусь** 51  
И.В. Пролесковская, Н.В. Минаковская, О.А. Мишкова, Н.Е. Конопля
- Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра** 59  
Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров, А.С. Саломатина, А.Е. Друй, Н.С. Грачев, Р.А. Моисеенко, Н.В. Бабаскина, Г.А. Новичкова, Т.В. Шаманская
- Метанефральные опухоли у детей и подростков: клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики** 68  
Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, А.Е. Друй, Е.В. Райкина, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов
- Прогностическое значение морфологических типов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей** 80  
Д.С. Абрамов, А.С. Федорова, К.А. Воронин, П.А. Левин, В.В. Фоминых, Е.В. Волчков, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов
- Наследственный TP53-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга** 91  
Ю.В. Диникина, О.Г. Желудкова, П.А. Майзенгер, И.Л. Никитина, И.В. Безъязычная, Г.Г. Радулеску, И.А. Леонова, Т.В. Косенкова, Г.И. Образцова, Е.Б. Башнина, М.Б. Белогурова
- Дополнительные генетические аберрации, выявляемые методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, у детей с острым лимфобластным лейкозом и транслокацией t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1: связь с инициальными клинико-лабораторными показателями и ответом на терапию** 102  
И.С. Котов, Г.А. Цаур, Е.С. Нохрина, А.В. Рякшина, Ю.В. Ольшанская, Ж.В. Пермикин, Т.Ю. Вержбицкая, Т.О. Ригер, А.И. Пономарев, О.В. Стренева, О.Р. Аракаев, С.В. Цвиренко, О.П. Ковтун, Л.Г. Фечина
- Качество жизни и субъективное благополучие детей и ухаживающих за ними родителей на различных этапах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток** 116  
Н.С. Никольская, А.Е. Хаин, М.А. Евдокимова, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова

**Патоморфологическая диагностика  
Rh-негативных хронических миелопролиферативных  
новообразований у детей** 123

А.В. Тараканова, Д.С. Абрамов, А.В. Пшонкин, Д.М. Коновалов

**Посттромботический синдром у детей  
с симптоматическим тромбозом глубоких вен** 130

Т.Ю. Яфошкина, П.А. Левин, П.А. Жарков

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

**Редкий случай метастатического поражения  
костного мозга у пациента с медуллобластомой** 138

Т.В. Конохова, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Артемов, А.П. Щербаков, Л.И. Папуша

**Рецидивы врожденной мезобластной нефромы:  
описание трех клинических случаев  
и обзор литературы** 143

И.Н. Касич, Л.А. Смирнова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, А.М. Митрофанова, Е.П. Ерега, И.В. Осипова, О.С. Зацаринная, Т.В. Шаманская, Д.М. Коновалов, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

**Фиброзно-хрящевая мезенхимомма: клинический  
случай и обзор литературы** 158

А.А. Карягина, В.Ю. Рощин, И.В. Сидоров, Д.М. Коновалов

**Повторная аллогенная трансплантация  
гемопозитических стволовых клеток в качестве  
«терапии спасения» у пациента с сепсисом  
и тяжелой гипофункцией гемопоза после  
противоопухолевой химиотерапии** 164

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Д.Е. Костенко, С.В. Боровских, А.Д. Тарасова, Л.Г. Фечина

**Инновационные технологии в детской  
онкохирургии: операционный экзоскоп  
3D4K в открытой абдоминальной хирургии** 169

Т.А. Шароев

**ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

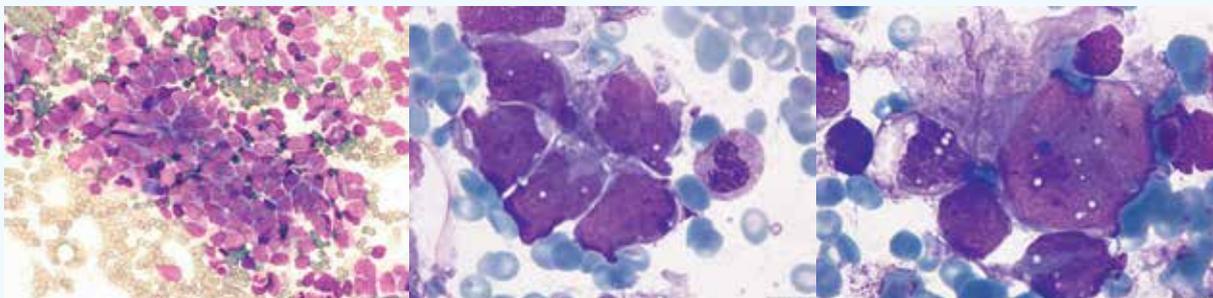
**Возможные механизмы созревания  
нейрогенных опухолей** 176

И.А. Зверев, А.Е. Друй

## Content

© 2024 «D. Rogachev NMRCPhO», 2024, 23 (3)

Cover design:



**Morphological features of bone marrow aspirate in a patient with extraneural metastasis.**  
From the article by T.V. Konyukhova et al., p. 138

### ORIGINAL ARTICLE

- Low-grade gliomas of the brainstem in children: stratification into risk groups and the assessment of the effectiveness of targeted therapy** 14  
L.I. Papusha, A.E. Druy, E.A. Salnikova, A.A. Merishavyan, A.V. Sanakoeva, A.V. Artemov, I.N. Kasich, I.G. Vilesova, A.N. Flegontov, A.V. Protsvetkina, A.V. Nechesnyuk, V.V. Gornostaev, A.V. Pshonkin, P.V. Andreev, E.N. Grishina, I.V. Doronina, Zh.Kh. Kumykov, V.B. Makhonin, M.V. Mushinskaya, O.A. Poberezhnaya, I.V. Bezyazychnaya, A.I. Karachunskiy, G.A. Novichkova
- Epidemiology, clinical features and prognosis for medulloblastoma relapse depending on the molecular subgroups in children and adolescents** 24  
A.E. Sysoev, L.I. Papusha, A.I. Karachunskiy, A.V. Protsvetkina, N.B. Yudina, L.G. Fechina, G.R. Kazaryan, O.E. Nikonova, A.A. Merishavyan, I.G. Vilesova, E.A. Salnikova, A.V. Nechesnyuk, A.V. Artyomov, A.E. Druy, G.A. Novichkova
- Biological reconstruction: the use of a fibular flap in the treatment of diaphyseal defects in pediatric patients with malignant bone tumors** 36  
N.A. Bolshakov, A.Yu. Artemov, A.M. Vorochay, A.S. Slinin, M.V. Tikhonova, V.V. Rybchenok, A.V. Alexandrov, N.S. Grachev
- A comparison of radon and uranium concentrations with the concentrations of some trace elements in lung cancer samples** 44  
Ahmed Ali Ghali Al-Khayfawee, Shaymaa Awad Kadhim, Noor Ali Jaafar Al-Quraishi, Hayder H. Hussein
- Early results of treatment in accordance with the NB-HR-2018 protocol in patients with high-risk neuroblastoma in the Republic of Belarus** 51  
I.V. Proleskovskaya, N.V. Minakovskaya, O.A. Mishkova, N.E. Konoplya

- Second malignant neoplasms after neuroblastoma treatment: a single center experience** 59  
D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov, A.S. Salomatina, A.E. Druy, N.S. Grachev, R.A. Moiseenko, N.V. Babaskina, G.A. Novichkova, T.V. Shamanskaya
- Metanephric tumors in children and adolescents: clinical, morphological and molecular genetic characteristics** 68  
L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, D.M. Konovalov, D.G. Akhaladze, A.E. Druy, E.V. Raykina, T.V. Shamanskaya, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov
- The prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children** 80  
D.S. Abramov, A.S. Fedorova, K.A. Voronin, P.A. Levin, V.V. Fominykh, E.V. Volchkov, N.V. Myakova, D.M. Konovalov
- Heritable *TP53*-related cancer syndrome and medulloblastoma in children: diagnostic and screening issues** 91  
Yu.V. Dinikina, O.G. Zheludkova, P.A. Maizenger, I.L. Nikitina, I.V. Bezyazychnaya, G.G. Radulesku, I.A. Leonova, T.V. Kosenkova, G.I. Obrastsova, E.B. Bashnina, M.B. Belogurova
- Additional genetic aberrations detected by fluorescence *in situ* hybridization in children with acute lymphoblastic leukemia and the t(12;21)(p13;q22)/*ETV6::RUNX1* translocation: an association with initial clinical and laboratory findings and response to therapy** 102  
I.S. Kotov, G.A. Tsaur, E.S. Nokhrina, A.V. Ryakshina, Yu.V. Olshanskaya, Zh.V. Permikin, T.Yu. Verzhbitskaya, T.O. Riger, A.I. Ponomarev, O.V. Strenева, O.R. Arakaev, S.V. Tsvirenko, O.P. Kovtun, L.G. Fechina
- Quality of life and subjective well-being of children and caregivers at different stages of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation** 116  
N.S. Nikolskaya, A.E. Khain, M.A. Evdokimova, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova
- Pathomorphological diagnosis of *Ph*-negative chronic myeloproliferative neoplasms in children** 123  
A.V. Tarakanova, D.S. Abramov, A.V. Pshonkin, D.M. Konovalov
- Post-thrombotic syndrome in children with symptomatic deep vein thrombosis** 130  
T.Yu. Yafoshkina, P.A. Levin, P.A. Zharkov

#### CLINICAL OBSERVATION

- A rare case of metastatic involvement of the bone marrow in a patient with medulloblastoma** 138  
T.V. Konyukhova, I.G. Vilesova, E.A. Salnikova, A.V. Artemov, A.P. Shcherbakov, L.I. Papusha
- Relapses of congenital mesoblastic nephroma: description of three clinical cases and literature review** 143  
I.N. Kasich, L.A. Smirnova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, A.M. Mitrofanova, E.P. Erega, I.V. Osipova, O.S. Zatsarinnaya, T.V. Shamanskaya, D.M. Konovalov, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

**Fibrocartilaginous mesenchymoma: a case report  
and a literature review** 158

A.A. Karyagina, V.Yu. Roshchin, I.V. Sidorov, D.M. Konovalov

**Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation  
as salvage therapy in a patient with sepsis and severe  
hypofunction of hematopoiesis after chemotherapy** 164

D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, A.A. Vlasova, D.E. Kostenko, S.V. Borovskikh, A.D. Tarasova, L.G. Fechina

**Innovative technologies in pediatric surgical oncology:  
a 3D4K operating exoscope in open abdominal surgery** 169

T.A. Sharoev

LITERATURE REVIEW

**Potential mechanisms of neurogenic tumor maturation** 176

I.A. Zverev, A.E. Druy

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 16.07.2024  
Принята к печати 15.08.2024



EDN: AGQVWR

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

# Глиомы низкой степени злокачественности ствола головного мозга у детей: стратификация на группы риска и оценка эффективности таргетной терапии

Л.И. Папуша<sup>1</sup>, А.Е. Друй<sup>1</sup>, Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, А.А. Меришавян<sup>1</sup>, А.В. Санакоева<sup>1</sup>, А.В. Артемов<sup>1</sup>, И.Н. Касич<sup>1</sup>, И.Г. Вилесова<sup>1</sup>, А.Н. Флегонтов<sup>1</sup>, А.В. Процветкина<sup>1</sup>, А.В. Нечеснюк<sup>1</sup>, В.В. Горностаев<sup>1</sup>, А.В. Пшонкин<sup>1</sup>, П.В. Андреев<sup>2</sup>, Е.Н. Гришина<sup>4</sup>, И.В. Доронина<sup>5</sup>, Ж.Х. Кумыкова<sup>6</sup>, В.Б. Махонин<sup>7</sup>, М.В. Мушинская<sup>8</sup>, О.А. Побережная<sup>9</sup>, И.В. Безъязычная<sup>3</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №1», Тюмень

<sup>3</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

<sup>4</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, Казань

<sup>5</sup>ГБОУЗ «Мурманская областная детская клиническая больница», Мурманск

<sup>6</sup>ГБУЗ «Республиканский детский клинический многопрофильный центр» Минздрава Кабардино-Балкарской Республики, Нальчик

<sup>7</sup>ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан, Уфа

<sup>8</sup>ГБОУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница», Пермь

<sup>9</sup>ГБУЗ КО «Калужская областная клиническая детская больница», Калуга

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) ствола головного мозга продолжают оставаться сложной терапевтической задачей в связи с невозможностью радикального удаления опухоли и неудовлетворительными результатами стандартной терапии. Целью нашей работы был анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга и результатов стандартной терапии по протоколу SIOP-LGG, а также таргетной терапии BRAF- и MEK-ингибиторами. В исследование включены 59 пациентов со спорадическими (вне нейрофиброматоза I типа) ГНСЗ ствола головного мозга. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях. Показатели 8-летней общей выживаемости составили 68% (47–96%), 5-летней выживаемости без прогрессии (ВБП) – 38% (26–57%). Основной локализацией опухоли был продолговатый мозг ( $n = 25$ ; 40%), в 21 (35,5%) случае опухоль распространялась на соседние структуры ствола и головного мозга. Радикальное удаление опухоли было выполнено 14 пациентам, субтотальное – 15, частичная резекция – 14, биопсия – 16. Основным гистологическим вариантом опухоли была пилоидная астроцитома ( $n = 49$ ; 83%). У большинства пациентов выявлен химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* ( $n = 33$ ; 56%). Мутация *BRAFV600E* идентифицирована у 12 (22%) пациентов, *H3K27M* – у 4 (7%). Химиотерапию по протоколу SIOP-LGG (карбоплатин + винкристин) получили 12 пациентов. Показатели 2-летней ВБП составили 44% (22–87%). Локальная лучевая терапия проводилась 12 пациентам. Показатели 2-летней ВБП составили 44% (22–87%). Таргетная терапия MEK-ингибитором (траметиниб) была назначена 13 пациентам, комбинированная терапия BRAF- и MEK-ингибиторами – 9, монотерапия BRAF-ингибитором (вемурафениб) – 1. Двухлетняя ВБП на фоне таргетной терапии в первой линии составила 88% (67–100%). Основным нежелательным явлением таргетной терапии была кожная токсичность (70%). При проведении многофакторного анализа прогностически значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер: биопсия и частичное удаление опухоли, а также наличие мутаций *BRAFV600E* и *H3K27M* продемонстрировали независимое негативное прогностическое значение.

**Ключевые слова:** глиомы низкой степени злокачественности, ствол головного мозга, молекулярно-генетические маркеры, таргетная терапия

Папуша Л.И. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 14–23.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

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

## Low-grade gliomas of the brainstem in children: stratification into risk groups and the assessment of the effectiveness of targeted therapy

L.I. Papusha<sup>1</sup>, A.E. Druy<sup>1</sup>, E.A. Salnikova<sup>1</sup>, A.A. Merishavyan<sup>1</sup>, A.V. Sanakoeva<sup>1</sup>, A.V. Artemov<sup>1</sup>, I.N. Kasich<sup>1</sup>, I.G. Vilesova<sup>1</sup>, A.N. Flegontov<sup>1</sup>, A.V. Protsvetkina<sup>1</sup>, A.V. Nechesnyuk<sup>1</sup>, V.V. Gornostaev<sup>1</sup>, A.V. Pshonkin<sup>1</sup>, P.V. Andreev<sup>2</sup>, E.N. Grishina<sup>4</sup>, I.V. Doronina<sup>5</sup>, Zh.Kh. Kumyko<sup>6</sup>, V.B. Makhonin<sup>7</sup>, M.V. Mushinskaya<sup>8</sup>, O.A. Poberezhnaya<sup>9</sup>, I.V. Bezyazychnaya<sup>3</sup>, A.I. Karachunskiy<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Regional Clinical Hospital No. 1, Tyumen

<sup>3</sup>N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg

<sup>4</sup>Children's Republican Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

<sup>5</sup>Murmansk Regional Children's Clinical Hospital, Murmansk

<sup>6</sup>Republican Children's Clinical Multidisciplinary Center of Ministry of Healthcare of the Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik

<sup>7</sup>Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Bashkortostan, Ufa

<sup>8</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Perm

<sup>9</sup>Kaluga Regional Clinical Children's Hospital, Kaluga

Low-grade gliomas (LGG) of the brainstem remain a therapeutic challenge due to the impossibility of radical tumor resection and unsatisfactory results of standard treatment. We aimed to analyse clinical molecular genetic characteristics of patients with LGG of the brainstem and the results of standard treatment according to the SIOP-LGG protocol as well as targeted therapy with BRAF and MEK inhibitors. The study included 59 patients with sporadic (non-neurofibromatosis type I) LGG of the brainstem. 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. The patients' legal representatives gave their informed consent to the use of the patients' data for research purposes and in publications. The 8-year overall survival rates were 68% (47–96%) and the 5-year progression-free survival (PFS) rates were 38% (26–57%). The medulla oblongata was the most common tumor site ( $n = 25$ ; 40%), in 21 (35.5%) cases, the tumor spread to the adjacent structures of the brainstem and brain. Radical resection of the tumor was performed in 14 patients, subtotal resection – in 15 patients, partial resection – in 14, and 16 patients underwent biopsy. In most cases, the histological type of the tumor was pilocytic astrocytoma ( $n = 49$ ; 83%). The *KIAA1549::BRAF* chimeric transcript was detected in the majority of patients ( $n = 33$ ; 56%). The *BRAFV600E* mutation was found in 12 (22%) patients, the *H3K27M* mutation – in 4 (7%) patients. Twelve patients received chemotherapy according to the SIOP-LGG protocol (carboplatin + vincristine). The 2-year PFS rates were 44% (22–87%). Local radiotherapy was performed in 12 patients. The 2-year PFS rates were 44% (22–87%). Targeted therapy with the MEK inhibitor (trametinib) was prescribed to 13 patients, combination therapy with the BRAF and MEK inhibitors – to 9 patients, and one patient was prescribed BRAF inhibitor (vemurafenib) monotherapy. The 2-year PFS in the patients treated with first-line targeted therapy was 88% (67–100%). The most common adverse event of targeted therapy was skin toxicity (70%). A multivariate analysis revealed that the prognostically significant factors influencing PFS were the extent of resection and a molecular genetic driver: biopsy and partial resection of the tumor, as well as the presence of the *BRAFV600E* and *H3K27M* mutations demonstrated an independent negative prognostic value.

**Key words:** low-grade gliomas, brainstem, molecular genetic markers, targeted therapy

Papusha L.I., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 14–23.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-14-23

Глиомы низкой степени злокачественности (ГНСЗ) являются наиболее распространенными опухолями центральной нервной системы (ЦНС) у детей. Радикальное удаление опухоли у пациентов с локализацией в области полушарий головного мозга и в мозжечке ассоциировано с высокими показателями общей выживаемости (ОВ) [1]. Однако у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга вследствие срединной локализации опухоли и вовлечения жизненно важных и функционально значимых структур достичь тотальной резекции образования удается далеко не всегда [2].

На протяжении более 20 лет основным протоколом терапии детей и подростков с ГНСЗ является кооперированное мультицентровое исследование ГНСЗ (Cooperative Multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Glioma, SIOP-LGG) (различные версии), предусматривающее проведение химиотерапии (ХТ) (карбоплатин + винкристин) всем пациентам при продолженном росте опухоли независимо от ее локализации, гистологического варианта и молекулярно-генетических характеристик. Проведение лучевой терапии (ЛТ) в рамках данного протокола рекомендовано пациентам в возрасте 8 лет и старше. Несмотря на высокие показатели ОВ (5-летняя ОВ 85–97%), показатели 5-летней бессобытийной выживаемости при использовании режима ХТ

карбоплатин + винкристин низкие и составляют лишь 35–45% [3].

Использование ЛТ у пациентов с ГНСЗ позволяет достичь высоких показателей выживаемости, однако сопряжено с высоким риском осложнений (развитие вторичных опухолей, нейрокогнитивные нарушения, эндокринопатии и др.) [4, 5]. Наиболее часто ЛТ назначается пациентам с глиомами ствола головного мозга в первой линии терапии, при этом в ряде случаев диагноз ГНСЗ устанавливается без гистологической верификации, только на основании данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) [6].

Несмотря на многообещающие успехи в изучении биологии опухолей, определение молекулярно-генетических aberrаций, лежащих в основе патогенеза ГНСЗ, до настоящего времени не учитывается в стратификации пациентов на группы риска в качестве прогностического маркера и не влияет на принятие терапевтических решений [7].

Современным методом лечения ГНСЗ является молекулярно-направленная терапия. Особенностью данного метода лечения является избирательное воздействие на внутриклеточные молекулярные мишени, вовлеченные в процесс неопластической трансформации [2, 8]. Таким образом, для возможности назначения таргетной терапии (ТТ) необходимо проведение молекулярно-генетического исследо-

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 16.07.2024

Accepted 15.08.2024

### Correspondence:

Ludmila I. Papusha, Cand. Med. Sci., a pediatric oncologist, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy and the Department of 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: ludmila.mur@mail.ru

вания ткани опухоли с обязательным выявлением таргетируемой генетической альтерации.

**Целью нашего исследования** была оценка характеристик опухоли, клинических особенностей, методов лечения и исходов у детей с ГНСЗ ствола головного мозга, проходивших обследование и/или получавших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Анализ включал безопасность и эффективность хирургического вмешательства, ХТ и/или ЛТ, ТТ, результаты выживаемости и молекулярно-генетические характеристики опухоли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Законные представители пациентов подписали информированное добровольное согласие на использование информации в научных исследованиях и публикациях.

В исследование включены 59 пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга, в большинстве случаев диагноз был установлен в период с 2017 по 2023 г. Всем пациентам проводился референс гисто-препаратов в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Ни один пациент не имел клинических признаков нейрофиброматоза 1-го типа. Гистологический вариант опухоли в большинстве случаев – пилоцитарная астроцитома (ПА), WHO grade I. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,1 (1,1–17,7) года. Медиана длительности наблюдения – 4 года (2 мес – 14 лет).

### Молекулярно-генетический анализ

Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы опухолевой ткани, фиксированные в формалине и залитые в парафиновые блоки. Для выделения РНК и ДНК использовали набор FFPE RNA/DNA Purification Plus (Norgen Biotek, Канада). Определение экспрессии химерных генов *KIAA1549::BRAF* и *FGFR1::TACC1* осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с обратной транскрипцией. Анализ мутаций в кодоне 600 гена *BRAF* проводили методом ПЦР в режиме реального времени с использованием набора *BRAF* Codon 600 Mutation Analysis Kit II for Real-Time PCR (V600E/K/D/R/M/G) (EntroGen, США). При отсутствии канонических перестроек и варианта *BRAFV600E* поиск редких химерных транскриптов осуществляется с помощью высокопроизводительного секвенирования РНК с использованием панели TrueSight RNA exome panel (Illumina,

США). С учетом срединной локализации опухоли, всем пациентам выполнялось определение мутации *H3F3A* p.Lys28Met (известной под названием H3K27M) методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени.

### Лечение

Всем пациентам проводилось хирургическое вмешательство. Степень резекции опухоли определялась по результатам послеоперационной МРТ головного мозга: за тотальное или почти тотальное удаление опухоли принимали более 90% резекции, субтотальное – 70–90%, частичное удаление – менее 70% и биопсия – без динамики размеров.

ХТ в первой линии проводилась по протоколу SIOP-LGG 2004 в комбинации карбоплатина и винкристина. Последующие линии ХТ включали: а) комбинацию бевацизумаба и винбластина; б) монотерапию винбластином; в) монотерапию бевацизумабом. Локальная ЛТ проводилась при неэффективности ХТ, а также при отсутствии мишеней для ТТ. Локальная ЛТ проводилась в режиме классического фракционирования в разовой очаговой дозе 1,8 Гр до суммарной очаговой дозы 54 Гр. Ни в одном случае не проводилась протонная ЛТ. ТТ назначалась при неэффективности стандартных схем ХТ либо при развитии прогрессии заболевания (ПЗ) на фоне динамического наблюдения, а также в первой линии терапии при наличии выраженных клинических симптомов и/или при больших размерах опухоли. Назначение ТТ осуществлялось исключительно на основании выявленной в ткани опухоли молекулярной мишени: генетической аберрации с участием гена *BRAF*. В случае выявления мутации *BRAFV600E* была назначена либо монотерапия *BRAF*-ингибитором (вемурафениб), либо комбинированная терапия *BRAF*-ингибитором (дабрафениб) и *MEK*-ингибитором (траметиниб). При выявлении химерного транскрипта с участием гена *BRAF* назначалась монотерапия *MEK*-ингибитором (траметиниб). Инициация ТТ выполнялась строго по решению врачебной комиссии Центра и проводилась в условиях стационара для мониторинга нежелательных явлений (НЯ). Прием назначенного препарата/комбинации препаратов проводился ежедневно, перорально. В зависимости от возраста траметиниб назначали в дозе 0,032 мг/кг/сут или 0,025 мг/кг/сут, дабрафениб – в дозе 5,25 мг/кг/сут или 4,5 мг/кг/сут, вемурафениб – в дозе 20 мг/кг/сут.

Оценка ответа на терапию осуществлялась по данным МРТ ЦНС без и с контрастным усилением с использованием критериев оценки ответа в детской нейроонкологии (RAPNO). Для анализа RAPNO использовались МР-сканы в аксиальных T2/FLAIR/T1-режимах с контрастом или в той плоскости, где измерения были наиболее воспроизводимы. Малым

частичным ответом считалось сокращение на 25–49%, частичным – на 50% или более всей измеряемой на T1 с контрастом/T2/FLAIR зоны глиомы, полным – нивелирование имевшихся патологических изменений на T1 с контрастом/T2/FLAIR. Прогрессирование определялось как увеличение очагов на T1 с контрастом/T2/FLAIR на 25% и более.

Токсичность терапии оценивалась согласно стандартным критериям Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, версия 5.0).

### Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с использованием пакета R. Для непрерывных величин приведены медиана и размах. Категориальные признаки описаны с помощью абсолютных или относительных частот. ОВ и выживаемость без прогрессии (ВБП) оценены с помощью метода Каплана–Майера. ОВ рассчитывалась от даты диагноза до даты смерти от любых причин. ВБП – от даты диагноза до даты радиологической/клинической прогрессии. Выживаемость в точках указана вместе с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для изучения прогностического влияния клинических факторов на ВБП использовалась модель регрессии Кокса. Проверка гипотез осуществлялась с использованием критерия типа Вальда, значение  $p < 0,05$  считалось значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические данные

У большинства пациентов в дебюте заболевания отмечались симптомы, связанные с локализацией опухоли, а также с развитием внутричерепной гипертензии: гемипарез ( $n = 4$ ), бульбарная симптоматика ( $n = 7$ ), атаксия ( $n = 10$ ), глазодвигательные нарушения ( $n = 2$ ), головная боль ( $n = 13$ ), рвота ( $n = 9$ ). У 8 пациентов изолированным симптомом заболевания было вынужденное положение головы в сторону (ипси- или контралатеральную очагу поражения).

Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 6,1 (1,1–17,7) года. Медиана длительности наблюдения – 4 года (2 мес – 14 лет). Локализацией опухоли были продолговатый мозг ( $n = 25$ ; 40%), средний мозг ( $n = 9$ ; 14%), мост ( $n = 4$ ; 6,8%). Распространение опухоли на соседние структуры ствола и прилежащие структуры головного мозга отмечалось в 21 (35,5%) случае. У 27/59 пациентов отмечалось наличие диффузного и солидного компонентов в структуре опухоли, частично накапливающего контраст, экзофитный характер роста наблюдался у 12/59 пациентов, диффузный – у 15/59 и преимущественно солидный – у 5/59. Метастатическое распространение опухоли было выявлено в 1 случае. Четырнадцать пациентам было проведено тотальное

или почти тотальное удаление опухоли, 15 – субтотальное, 14 – частичное и 16 – биопсия опухоли. В 2 случаях операция была выполнена после развития ПЗ. После операции появление нового неврологического дефицита отмечалось у 23% (14/59) пациентов: появление двигательного дефицита в конечностях – у 7/14 (6 – гемипарезы и 1 – монопарез) в сочетании с чувствительными нарушениями ( $n = 1$ ), атаксией ( $n = 1$ ), бульбарными ( $n = 1$ ) и глазодвигательными ( $n = 2$ ) нарушениями, в 6/14 случаях – развитие дисфункции черепных нервов (5/6) и атаксии (1/6). Тяжелый неврологический дефицит развился у 1 пациента с локализацией опухоли в области моста и продолговатого мозга – после частичной резекции отмечалось появление дыхательных нарушений, требующих проведения искусственной вентиляции легких. В зависимости от объема операции появление нового неврологического дефицита отмечено после тотального или почти тотального (5/14), субтотального (4/15) или частичного (4/14) удаления опухоли и лишь в 1/16 случае – после проведения биопсии. Ни один из пациентов не погиб от осложнений хирургического удаления опухоли. Основным гистологическим диагнозом была ПА ( $n = 49$ ; 83%), ганглиоглиома выявлена у 4 (6,8%) пациентов, ГНСЗ неутонченная – у 4 (6,8%), диффузная астроцитома – у 2 (3,4%). Трехлетняя ВБП после полного удаления составила 67% (45–99%), субтотального – 72% (52–100%), частичного – 44% (21–93%), биопсии – 20% (6,1–64%) (рисунк 1).

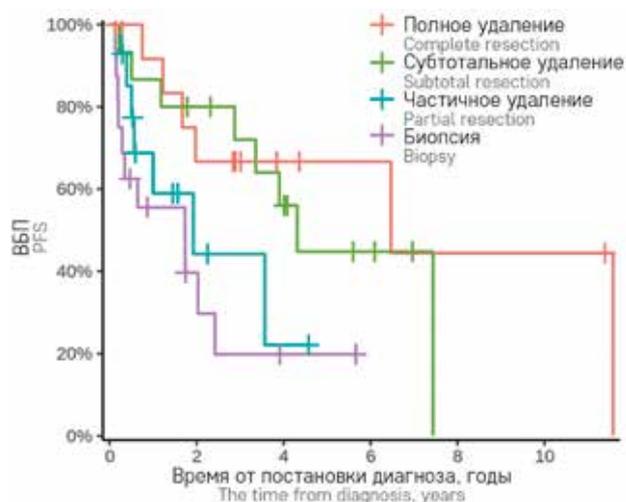
### Молекулярно-генетические характеристики

У 45 из 59 пациентов были выявлены классические для ГНСЗ генетические aberrации,

#### Рисунок 1

ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от радикальности удаления

Figure 1  
Progression-free survival (PFS) of the patients with low-grade glioma (LGG) of the brainstem depending on the extent of resection



затрагивающие ген *BRAF*. Химерный транскрипт *KIAA1549::BRAF* выявлен у 33 (56%) пациентов. Наиболее часто (в 16 из 33 случаев) была обнаружена перестройка между экзоном 16 гена *KIAA1549* и экзоном 9 гена *BRAF*. Мутация *BRAFV600E* была обнаружена в 12 (22%) случаях, *BRAFV600M* – у 1 пациента. Редкие варианты транскриптов с участием генов рецепторной (*BCAN::NTRK1*) или цитоплазматических (*GNAI1::BRAF*, *PID1::BRAF*, *EPB41L2::BRAF*, *SRGAP3::RAF1*) протеинкиназ были выявлены в индивидуальных случаях. Экспрессия химерного транскрипта *FGFR1::TACC1* была выявлена у 3 пациентов. Мутация *H3K27M* была определена в 4 случаях (2 – ПА, 1 – диффузная астроцитомы, 1 – ГНСЗ неуточненная). При этом в 1 случае генетический вариант *H3K27M* сочетался с химерным геном *KIAA1549::BRAF*. В 3 из 4 указанных случаев опухоли с мутацией *H3K27M* были локализованы в области моста.

Двухлетняя ВБП у пациентов с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF* достигла 70% (55–88%), с мутацией *BRAFV600E* составила 33% (14–82%), а с *H3K27M* – 25% (4,6–100%) (рисунок 2). При дальнейшем наблюдении у всех пациентов с мутацией *H3K27M* была выявлена ПЗ, при этом 3 пациента погибли.

### Стандартные линии терапии

В первой линии терапии после проведения операции ХТ по протоколу SIOP-LGG получили 9 пациентов, ЛТ – 6, ТТ – 6. У 11 пациентов в последующем развилась ПЗ (у 6 пациентов после ХТ, у 4 – после ЛТ, у 1 – после ТТ) (рисунок 3).

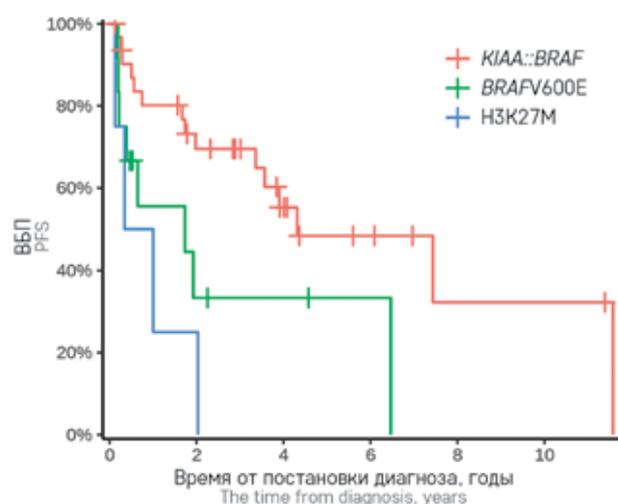
Инициально на динамическом наблюдении после проведения операции находились 38 паци-

**Рисунок 2**

ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от молекулярно-генетического драйвера

Figure 2

PFS of the patients with LGG of the brainstem depending on the molecular genetic driver



ентов. В 21 случае в последующем развилась ПЗ, распределение пациентов по типу молекулярного драйвера было следующим: 12 – *KIAA1549::BRAF*, 6 – мутация *BRAFV600E*, 1 – *H3K27M*, 1 – *PID1::BRAF*, 1 – *SRGAP3::RAF1*. Медиана времени до развития ПЗ составила 3,6 года (1,5 мес – 11,5 лет). Повторные операции в связи с развитием ПЗ были выполнены 7 пациентам, при этом в 2 случаях у детей с мутацией *H3K27M* была зафиксирована злокачественная трансформация опухоли – при проведении повторного морфологического исследования верифицирована диффузная срединная глиома с характерными гистологическими признаками глиомы высокой степени злокачественности (ГНСЗ) и утратой иммуногистохимической экспрессии *H3K27Me3*. ЛТ была проведена 6 пациентам, ХТ – 3. ТТ назначена 13 пациентам при первой ПЗ, 3 – после второй ПЗ, 1 – после третьей ПЗ. Суммарно несколько линий терапии в связи с ПЗ получили 11 пациентов. Медиана возраста на момент начала ХТ составила 6,3 (2,2–11,5) года, на момент начала ЛТ – 8,3 (3,3–16,7) года. Из осложнений ХТ отмечалось развитие гематологической токсичности III–IV степени у большинства пациентов (70%), инфекции. Аллергические реакции на карбоплатин были выявлены в 20% случаев.

### Таргетная терапия

Всего ТТ получили 23 пациента: монотерапию траметинибом – 13, комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом – 9, монотерапию вемурафенибом – 1. При оценке ответа на терапию у 6 пациентов зафиксирован частичный ответ, у 4 – малый частичный ответ, у 2 – большой частичный ответ, стабилизация заболевания была выявлена у 11 пациентов (таблица 1). На момент среза базы данных 19 (83%) пациентов продолжают лечение, в 4 (17%) случаях терапия была прекращена (в 2 – в связи с развитием ПЗ на фоне терапии траметинибом, в 1 – в связи с развитием серьезных НЯ: кожная токсичность III степени при приеме траметиниба, 1 – по решению врачей по месту жительства в связи с длительностью комбинированной ТТ). Медиана длительности ТТ составила 1,33 года (2 мес – 4 года).

НЯ были отмечены у 17 пациентов, получавших ТТ: в 10 случаях на монотерапии траметинибом, в 7 – на комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом. При этом у 10 пациентов отмечалось сочетание нескольких НЯ. Наиболее частым НЯ ТТ как на фоне комбинированной терапии, так и на фоне монотерапии была кожная токсичность различной степени, выявлена у 16 пациентов. В 3 случаях на фоне комбинированной терапии отмечалась лихорадка, что потребовало кратковременного перерыва в терапии у 1 из них. У 1 пациента при приеме траметиниба отмечалось развитие нейтропении легкой

степени. Стоит отметить, что ни в одном случае на фоне приема ТТ не было выявлено гематологической токсичности III–IV степени. Серьезные НЯ наблюдались в основном у пациентов на фоне терапии траметинибом и включали кожную токсичность III степени (сыпь, паронихии). На комбинированной терапии из серьезных НЯ отмечалось только увеличение веса у

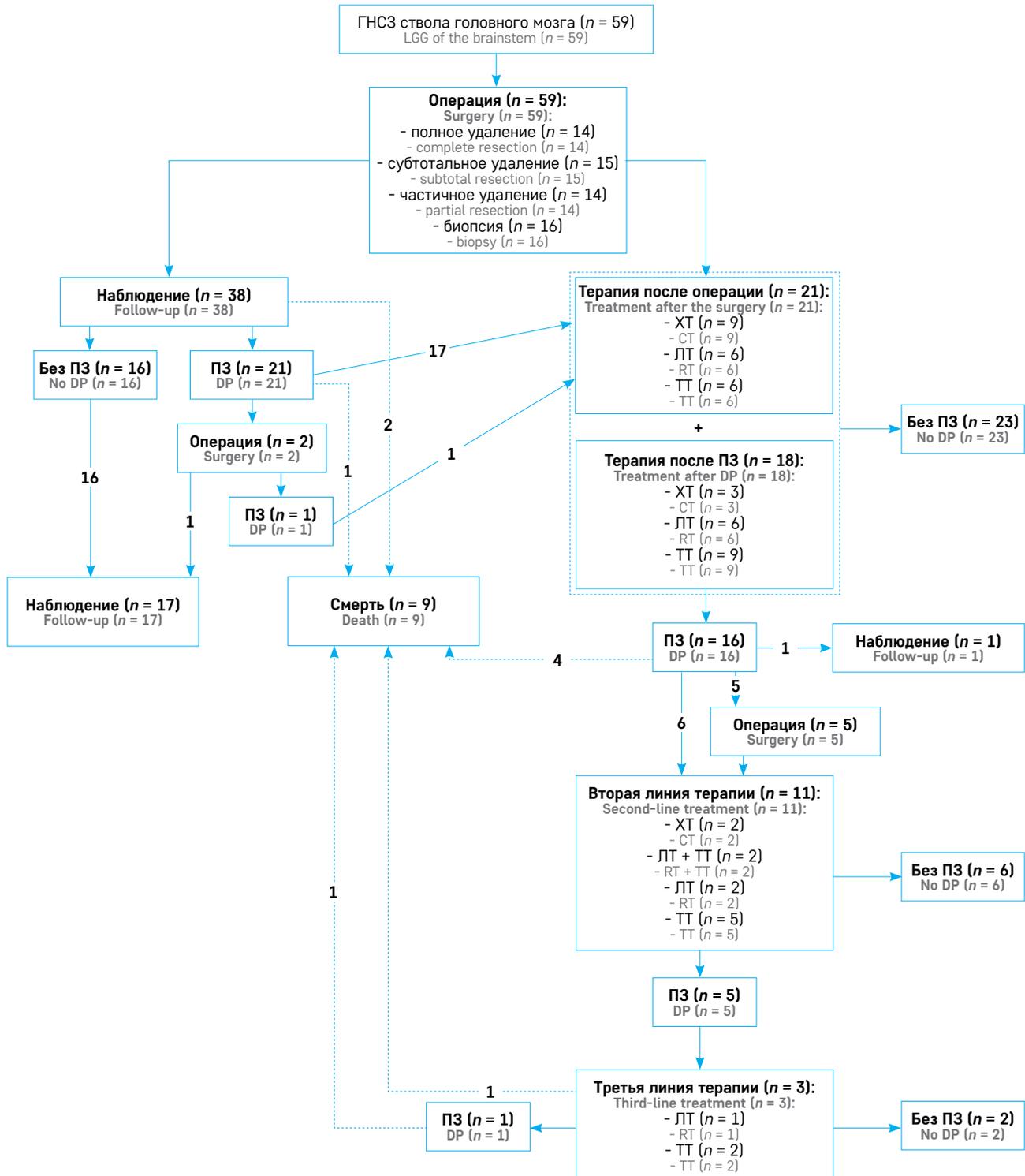
1 пациента. Ни один из пациентов не погиб на фоне проведения или после окончания ТТ.

**Анализ выживаемости**

Показатели 8-летней ОВ составили 68% (47–96%), 5-летней ВБП – 38% (26–57%) (рисунки 4). Всего погибли 9 пациентов (5 из них с локализацией

**Рисунок 3**  
Терапия пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

Figure 3  
Treatment of the patients with LGG of the brain stem  
DP – disease progression; CT – chemotherapy; RT – radiotherapy; TT – targeted therapy



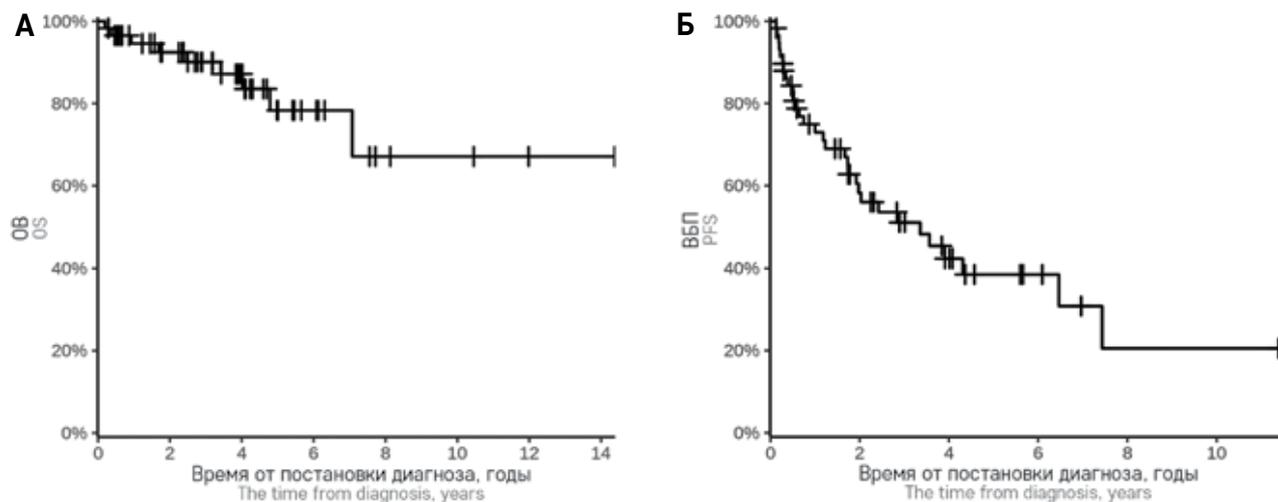
**Таблица 1**  
 Ответ пациентов на ТТ

Table 1  
 The patients' response to TT

Ответ на ТТ Response to TT	Траметиниб (n = 13), n (%) Trametinib (n = 13), n (%)	Дабрафениб + траметиниб (n = 9), n (%) Dabrafenib + trametinib (n = 9), n (%)	Вемурафениб (n = 1), n (%) Vemurafenib (n = 1), n (%)
Большой частичный ответ Major partial response	1 (7,7)	1 (11)	0
Частичный ответ Partial response	2 (15)	3 (33)	1 (100)
Малый частичный ответ Minor partial response	2 (15)	2 (22)	0
Стабилизация заболевания Stable disease	8 (62)	3 (33)	0

**Рисунок 4**  
 ОВ (А) и ВБП (Б) пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

Figure 4  
 OS (A) and PFS (B) of the patients with LGG of the brainstem



опухоли в области моста и с распространением на мост). Семь пациентов погибли от ПЗ, 1 – от инфекционных осложнений (сепсис) на фоне ХТ, 1 – от ликвородинамических нарушений из-за дисфункции шунта.

Для выявления факторов неблагоприятного прогноза были проведены однофакторный и многофакторный анализы (таблица 2). В качестве исследуемых параметров проанализированы возраст, степень резекции опухоли, молекулярно-генетические аберрации. В однофакторном анализе прогностически значимыми факторами, влияющими на ВБП, оказались радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер. Для пациентов с биопсией ВБП оказалась значимо ниже по сравнению с пациентами с полным удалением опухоли, при этом частичное удаление опухоли в сравнении с полным удалением оказалось маргинально незначимо. Миссенс-мутации *BRAFV600E* и *H3K27M* оказались более неблагоприятными в сравнении с химерным транскриптом *KIAA1549::BRAF*. Многофакторный анализ подтвердил эти результаты: радикальность удаления и молекулярно-генетический драйвер онкогенеза оказались независимыми факторами, влияющими на показатели ВБП.

При анализе эффективности первой линии терапии показатели 2-летней ВБП на фоне ТТ составили 88% (67–100%), ХТ – 44% (22–87%) и ЛТ – 44% (22–87%) (рисунок 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование подтверждает, что основной локализацией ГНСЗ ствола головного мозга является продолговатый мозг. Однако в 35% случаев было выявлено распространение опухоли на соседние структуры головного мозга, что ограничивало возможность радикальной резекции.

Согласно опубликованным данным, тотальное удаление опухоли ассоциировано с более высокими показателями ВБП, однако сопряжено с более высокой частотой развития тяжелых послеоперационных осложнений [6, 9]. Так, в работе Holzapfel и соавт. осложнения чаще возникали при полной/субтотальной резекции (46%) и реже при частичной резекции (19%), при этом частота развития неврологического дефицита при проведении биопсии составила всего 4% [6]. Полученные нами данные согласуются с опубликованными ранее. Так, 3-летняя ВБП при тотальном удалении опухоли составила

**Таблица 2**  
Анализ влияния клинических факторов на ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга

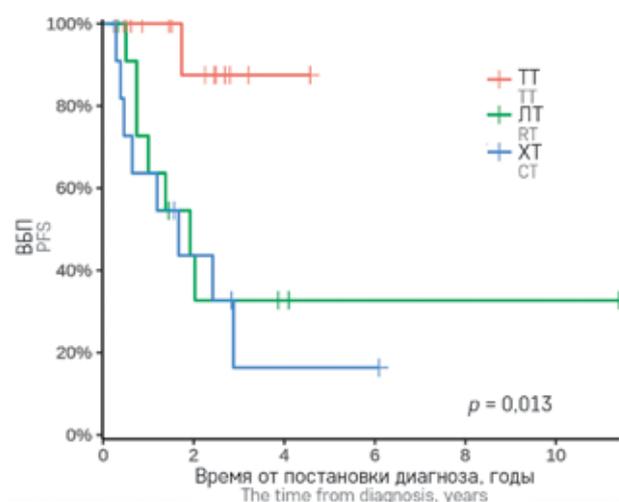
**Table 2**  
Analysis of the influence of clinical factors on PFS of the patients with LGG of the brainstem

Параметр Parameter	Однофакторный анализ Univariate analysis			Многофакторный анализ* Multivariate analysis*		
	HR	95% ДИ 95% CI	p-value	HR	95% ДИ 95% CI	p-value
Возраст, годы Age, years						
< 8	–	–	–	–	–	–
≥ 8	1,51	0,69–3,30	0,3	2,20	0,81–5,98	0,12
Радикальность удаления The extent of resection						
Полное удаление Complete resection	–	–	–	–	–	–
Субтотальное удаление Subtotal resection	1,43	0,46–4,43	0,5	1,56	0,48–5,04	0,5
Частичное удаление Partial resection	3,02	0,90–10,1	0,073	4,46	1,09–18,3	0,038
Биопсия Biopsy	4,39	1,43–13,4	0,010	4,67	1,24–17,6	0,023
Молекулярный драйвер Molecular driver						
KIAA1549::BRAF	–	–	–	–	–	–
BRAFV600E	2,75	1,13–6,71	0,026	3,46	1,12–10,7	0,030
H3K27M	6,41	1,99–20,6	0,002	11,2	1,72–72,6	0,011
Другой Other	1,62	0,52–5,04	0,4	0,67	0,17–2,61	0,6

Примечание. \* – модель построена с учетом получаемой терапии (ХТ/ЛТ/ТТ).  
Note. \* – the model was built taking into account the treatment received (CT/RT/TT).

**Рисунок 5**  
ВБП пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга в зависимости от первой линии терапии

**Figure 5**  
PFS of the patients with LGG of the brainstem depending on the first-line treatment



67% (45–99%), а при проведении биопсии – 20% (6,1–64%). При этом частота развития неврологических осложнений после радикального или почти радикального удаления опухоли составила 35,7% (5/14), а проведение биопсии сопровождалось осложнением лишь в 1 (6%) случае из 16. Необходимо подчеркнуть, что проведение операций на стволе головного мозга должно осуществляться в специализированных педиатрических центрах с подробным обсуждением мультидисциплинарной командой, что позволит снизить частоту рискованных опера-

тивных вмешательств и улучшить качество жизни пациентов.

Мутация BRAFV600E встречается с частотой 15–20% при ГНСЗ у детей, наиболее часто у пациентов с плеоморфной ксантоastroцитомой, ПА и ганглиоглиомой [10]. Несколько ретроспективных исследований показали, что пациенты с ГНСЗ с мутацией BRAFV600E демонстрируют плохой ответ на стандартные схемы терапии (ХТ и ЛТ), что приводит к низким показателям ВБП и ОВ и диктует необходимость улучшения методов лечения в этой когорте пациентов [10, 11]. Среди описываемых нами пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга частота встречаемости варианта BRAFV600E составила 20% (12/59). ПЗ развилась в 4 из 6 случаев после первой линии стандартной терапии, что подтверждает негативное прогностическое значение альтерации BRAFV600E у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга.

Миссенс-мутация Lys28Met (известная как K27M) в генах, кодирующих изоформы гистона 3, в первую очередь H3F3A, является важным дифференциально-диагностическим признаком диффузных срединных глиом grade IV, которые имеют фатальный исход [2, 12]. При ГНСЗ описаны единичные случаи обнаружения в ткани опухоли мутации H3K27M [2]. Так, в работе Ryall и соавт. частота встречаемости данного генетического варианта составила 0,8% среди всех пациентов детского возраста с ГНСЗ [2]. Эти случаи были выявлены у пациентов со срединной локализацией опухоли (n = 12) и в 25% случаев

сочетались с другими генетическими абберациями, чаще всего с мутацией *BRAFV600E*. Несмотря на морфологические и клинические отличия от ГВСЗ срединной локализации у пациентов с мутацией *H3K27M* прогрессирование наблюдалось рано (медиана времени до прогрессирования 0,8 года), при этом все пациенты погибли от заболевания [2]. В работе Falkenstein и соавт. мутация *H3K27M* была выявлена у 4 (6,1%) из 65 пациентов с диффузными астроцитомами grade II [13]. Все пациенты развили ПЗ и умерли через 0,6–2,4 года после постановки диагноза (медиана 1,6 года) [13]. В нашем исследовании частота встречаемости мутации *H3K27M* составила 6,8%, у всех пациентов развилась ПЗ, 3 из 4 пациентов погибли. Таким образом, наличие мутации *H3K27M* является маркером крайне неблагоприятного прогноза и позволяет стратифицировать пациента в группу сверхвысокого риска. Агрессивность течения заболевания у данных пациентов объясняется биологической близостью опухолей с генетическим вариантом *H3K27M* к диффузной срединной глиоме, несмотря на отсутствие типичных признаков ГВСЗ при гистоморфологическом исследовании. Более того, эпигенетическая классификация опухолей ЦНС, основанная на профиле метилирования ДНК, относит ГНСЗ с мутацией *H3K27M* к классу диффузных срединных глиом с альтерацией в генах гистона 3 или гиперэкспрессией гена *EZH1P*, что доказывает ведущую роль генетического драйвера *H3K27M* в молекулярном патогенезе. Стандартные методы терапии являются неэффективными у этой группы пациентов, необходим поиск альтернативных методов лечения.

Наиболее частой генетической абберацией у пациентов с ГНСЗ является химерный ген *KIAA1549::BRAF* [9, 11, 14]. В нашей когорте пациентов экспрессия этого транскрипта была выявлена у 56% пациентов и была ассоциирована с благоприятным прогнозом. Однако в 1 случае было выявлено сочетание наличия экспрессии *KIAA1549::BRAF* и мутации *H3K27M*. Таким образом, поиск мутаций в генах гистона 3 должен осуществляться всем пациентам с опухолями ствола головного мозга независимо от инициальных гистологических и генетических характеристик.

Результаты применения ХТ у пациентов с ГНСЗ ствола головного мозга остаются неудовлетворительными: несмотря на высокую ОВ, ВБП остается низкой, что доказывает прогрессивно прогрессирующий характер опухоли. Согласно данным Holzapfel и соавт., оценивающим эффективность протокола SIOP-LGG у детей с ГНСЗ ствола головного мозга, 5-летняя ВБП составила только 42% в группе ХТ по сравнению с 83% в группе ЛТ [6]. В нашем исследовании 2-летняя ВБП у пациентов, получающих ХТ, составила 44%.

Результаты исследования NCT02684058 продемонстрировали высокую эффективность ТТ в сравнении со стандартной ХТ в первой линии у пациентов с *BRAFV600E*-позитивными ГНСЗ [15]. Применение дабрафениба в сочетании с траметинибом привело к значительно большему количеству объективных ответов, более длительной ВБП и лучшему профилю безопасности, чем стандартная ХТ в качестве лечения первой линии. Через 12 мес терапии ВБП составила 91% при применении дабрафениба и траметиниба и 74% при ХТ [15]. В нашем исследовании комбинированная ТТ была назначена 9 пациентам, у всех сохраняется стойкий ответ на терапию: у 1 (11%) – большой частичный ответ, у 3 (33%) – частичный ответ, у 2 (22%) – малый частичный ответ, у 3 (33%) – стабилизация заболевания. Ни у 1 из 9 пациентов не было зафиксировано развития ПЗ. Из НЯ терапии отмечалась кожная токсичность и лихорадка.

Результаты международных клинических исследований (TRAM-01 – у пациентов с рефрактерными ГНСЗ, LOGGIC – у пациентов с ГНСЗ в первой линии терапии) по использованию монотерапии МЕК-ингибитором траметинибом у детей с ГНСЗ еще не опубликованы (Perreault S., Sadat Kiaei D., Dehaes M., Larouche V., Tabori U., Hawkin C., et al. A phase 2 study of trametinib for patients with pediatric glioma or plexiform neurofibroma with refractory tumor and activation of the MAPK/ERK pathway – 2022). Наибольшая педиатрическая когорта пациентов с ГНСЗ, которым проводилась терапия траметинибом вне клинических исследований, включает 18 человек (8 с нейрофиброматозом 1-го типа и 10 со спорадическими ГНСЗ, среди которых 8 пациентов с наличием химерного транскрипта *KIAA1549::BRAF*, 1 – с мутацией *BRAFV600E*, 1 – с перестройкой гена *FGFR1*). ТТ была назначена в связи с развитием ПЗ после предшествующих линий терапии в 16/18 (89%) случаях, 2 пациента с нейрофиброматозом 1-го типа, ассоциированным с ГНСЗ, не получали предшествующей терапии. Контроль болезни был достигнут у всех пациентов на фоне терапии. При этом у 8 пациентов с глиомами с перестройкой *KIAA1549::BRAF* были зафиксированы 2 частичных ответа, 2 малых частичных ответа и в 4 случаях отмечена стабилизация заболевания [14]. В нашем исследовании в результате терапии траметинибом были зафиксированы 1 (7,7%) большой частичный ответ, 2 (15%) частичных ответа, 2 (15%) малых частичных ответа и в 8 (62%) случаях отмечена стабилизация заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов может быть предложена клиничко-лабораторная стратификация ГНСЗ ствола головного мозга у детей. При

выявлении мутации H3K27M пациент должен быть отнесен к группе сверхвысокого риска вне зависимости от степени резекции и морфологических характеристик опухоли. Классические ГНСЗ, характеризующиеся активацией сигнального пути MAPK, могут быть стратифицированы на основании степени резекции опухоли и молекулярно-генетического маркера опухоли. Случаи с мутацией *BRAFV600E* или остаточным компонентом опухоли стратифицируются в группу высокого риска и должны рассматриваться в первую очередь как кандидаты для проведения ТТ. Пациенты с другими молекулярными драйверами (в том числе *KIAA1549::BRAF*), после радикальной/почти радикальной резекции опухоли могут быть отнесены к группе стандартного риска, для которых ТТ может быть «зарезервирована» на случай развития ПЗ.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Papusha L.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>  
**Druy A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>  
**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>  
**Merishavyan A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>  
**Sanakoeva A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5893-0508>  
**Artemov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>  
**Kasich I.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-5957>  
**Vilesova I.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>  
**Flegontov A.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8049-1908>  
**Protsvetkina A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>  
**Nechesnyuk A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>  
**Gornostaev V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1261-2963>  
**Pshonkin A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2057-2036>  
**Makhonin V.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4366-6246>  
**Bezyazychnaya I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5468>  
**Karachunskiy A.I.** ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

## Литература / References

- Armstrong G.T., Conklin H.M., Huang S., Srivastava D., Sanford R., Ellison D.W., et al. Survival and long-term health and cognitive outcomes after low-grade glioma. *Neuro Oncol* 2011; 13 (2): 223–34.
- Ryall S., Zapotocky M., Fukuoka K., Nobre L., Stucklin A.G., Bennett J., et al. Integrated molecular and clinical analysis of 1,000 pediatric low-grade gliomas. *Cancer Cell* 2020; 37 (4): 569–83.
- Kandels D., Pietsch T., Bison B., Warmuth-Metz M., Thomale U.W., Kortmann R.D., et al. Loss of efficacy of subsequent nonsurgical therapy after primary treatment failure in pediatric low-grade glioma patients – Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 147 (12): 3471–89.
- Merchant T.E., Conklin H.M., Wu S., Lustig R.H., Xiong X. Late effects of conformal radiation therapy for pediatric patients with low-grade glioma: prospective evaluation of cognitive, endocrine, and hearing deficits. *J Clin Oncol* 2009; 27 (22): 3691–7.
- Grill J., Couanet D., Cappelli C., Habrand J.L., Rodriguez D., Sainte-Rose C., et al. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. *Ann Neurol* 1999; 45 (3): 393–6.
- Holzappel J., Kandels D., Schmidt R., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., et al. Favorable prognosis in pediatric brainstem low-grade glioma: Report from the German SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 146 (12): 3385–96.
- Bergthold G., Bandopadhyay P., Hoshida Y., Ramkissoon S., Ramkissoon L., Rich B., et al. Expression profiles of 151 pediatric low-grade gliomas reveal molecular differences associated with location and histological subtype. *Neuro Oncol* 2015; 17 (11): 1486–96.
- Lassaletta A., Zapotocky M., Mistry M., Ramaswamy V., Honnorat M., Krishnatry R., et al. Therapeutic and prognostic implications of *BRAF V600E* in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol* 2017; 35 (25): 2934–41.
- Upadhyaya S. A., Koschmann C., Muraszko K., Venneti S., Garton H.J., Hamstra D.A., et al. Brainstem low-grade gliomas in children – excellent outcomes with multimodality therapy. *J Child Neurol* 2017; 32 (2): 194–203.
- Schindler G., Capper D., Meyer J., Janzarik W., Omran H., Herold-Mende C., et al. Analysis of *BRAF V600E* mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2011; 121 (3): 397–405.
- Papusha L., Zaytseva M., Panferova A., Salnikova E., Samarin A., Vilesova I., et al. Midline Low-Grade Gliomas of Early Childhood: Focus on Targeted Therapies. *JCO Precis Oncol* 2024; 8: e2300590.
- Ryall S., Krishnatry R., Arnoldo A., Buczkowicz P., Mistry M., Siddaway R., et al. Targeted detection of genetic alterations reveal the prognostic impact of H3K27M and MAPK pathway aberrations in paediatric thalamic glioma. *Acta Neuropathol Commun* 2016; 4 (1): 93.
- Falkenstein F., Gessi M., Kandels D., Ng H.K., Schmidt R., Warmuth-Metz M., et al. Prognostic impact of distinct genetic entities in pediatric diffuse glioma WHO-grade II – Report from the German/Swiss SIOP-LGG 2004 cohort. *Int J Cancer* 2020; 147 (8): 2159–75.
- Selt F., van Tilburg C.M., Bison B., Sievers P., Harting I., Ecker J., et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. *J Neurooncol* 2020; 149: 499–510.
- Bouffet E., Hansford J.R., Garrè M.L., Hara J., Plant-Fox A., Aerts I., et al. Dabrafenib plus trametinib in pediatric glioma with *BRAF V600* mutations. *N Engl J Med* 2023; 389 (12): 1108–20.

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 25.01.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: ВРХКВВ

**Контактная информация:**

Сысоев Андрей Евгеньевич,  
заместитель заведующего  
отделением – врач-детский онколог  
отделения нейроонкологии  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: andrey.sysoev2011@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

# Эпидемиология, клинические особенности и прогноз рецидивов медуллобластомы разных молекулярно-генетических групп у детей и подростков

А.Е. Сысоев<sup>1</sup>, Л.И. Папуша<sup>1</sup>, А.И. Карачунский<sup>1</sup>, А.В. Процветкина<sup>1</sup>, Н.Б. Юдина<sup>2</sup>, Л.Г. Фечина<sup>3</sup>, Г.Р. Казарян<sup>4</sup>, О.Е. Никонова<sup>5</sup>, А.А. Меришавян<sup>1</sup>, И.Г. Вилесова<sup>1</sup>, Е.А. Сальникова<sup>1</sup>, А.В. Нечеснюк<sup>1</sup>, А.В. Артемов<sup>1</sup>, А.Е. Друй<sup>1</sup>, Г.А. Новичкова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница №1», Воронеж

<sup>3</sup>ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница №1», Екатеринбург

<sup>4</sup>БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница», Нижневартовск

<sup>5</sup>Детский онкогематологический центр им. Ф.П. Гааза ГБУЗ «Пермская краевая детская клиническая больница», Пермь

В классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения 2016 г. впервые было предусмотрено разделение медуллобластомы (МБ) на молекулярно-генетические группы, принадлежность к которым определяет ответ на терапию, вероятность развития рецидива, исход заболевания и прогноз. Кроме того, прогностическое значение имеет ряд генетических факторов, таких как амплификация генов семейства *MYC* и мутации в гене *TP53*. Рецидивы заболевания имеют гетерогенный характер клинического течения, плохой прогноз и продолжают оставаться сложной терапевтической задачей. Нами выполнен ретроспективный и проспективный анализ группы из 50 пациентов детского и подросткового возраста с рецидивами МБ, референс морфологии и определение молекулярно-генетической группы которых проводились в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России в период с января 2014 г. по декабрь 2023 г. Целью работы явилось выделение специфических различий рецидива МБ у 50 пациентов детского и подросткового возраста в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе. Исследованы анатомическая локализация рецидива, время до его развития и пострецидивная выживаемость, а также эффективность использования различных опций противорецидивной терапии. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** медуллобластома, рецидив, дети, молекулярно-генетические группы, прогноз

Сысоев А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 24–35.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

## Epidemiology, clinical features and prognosis for medulloblastoma relapse depending on the molecular subgroups in children and adolescents

A.E. Sysoev<sup>1</sup>, L.I. Papusha<sup>1</sup>, A.I. Karachunskiy<sup>1</sup>, A.V. Protsvetkina<sup>1</sup>, N.B. Yudina<sup>2</sup>, L.G. Fechina<sup>3</sup>, G.R. Kazaryan<sup>4</sup>, O.E. Nikonova<sup>5</sup>, A.A. Merishavyan<sup>1</sup>, I.G. Vilesova<sup>1</sup>, E.A. Salnikova<sup>1</sup>, A.V. Nechesnyuk<sup>1</sup>, A.V. Artyomov<sup>1</sup>, A.E. Druy<sup>1</sup>, G.A. Novichkova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Voronezh

<sup>3</sup>Regional Children's Clinical Hospital No 1, Yekaterinburg

<sup>4</sup>Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, Nizhnevartovsk

<sup>5</sup>The F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital, Perm

The 2016 World Health Organization classification of central nervous system tumors for the first time provided the division of medulloblastoma (MB) into molecular subgroups which determine treatment response, the likelihood of relapse, the outcome of the disease and prognosis. The course of the disease and prognosis are also expected to be influenced by a number of genetic factors, such as the amplification of the *MYC* family genes and mutations in the *TP53* gene. MB relapse has a heterogeneous clinical course, poor prognosis and continues to be a therapeutic challenge. We conducted retrospective and prospective analyses of the data from the group of 50 pediatric and adolescent patients with MB relapse. A morphology review and the determination of molecular subgroups were performed at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology (Moscow, Russia) from January 2014 to December 2023. The aim of the study is to identify the specific differences in MB relapse in 50 pediatric and adolescent patients, depending on their molecular subgroup. An anatomical site of relapse, time to relapse, postrelapse survival and the effectiveness of various relapse treatment regimens were studied. 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:** medulloblastoma, relapse, children, molecular subgroups, prognosis

Sysoev A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 24–35.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-24-35

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPO»

Received 25.01.2024

Accepted 08.04.2024

**Correspondence:**

Andrey E. Sysoev,  
Deputy Head of the Department  
of Neurooncology, a pediatric oncologist  
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: andrey.sysoev2011@yandex.ru

**В** 2016 г. в рамках классификации опухолей центральной нервной системы Всемирной организации здравоохранения были выделены 4 группы медуллобластомы (МБ): WNT (Wingless), SHH (Sonic Hedgehog), группа 3 и группа 4, принадлежность к которым определяет ответ на терапию, вероятность развития рецидива, исход заболевания и прогноз [1]. Кроме того, прогностическое значение имеет ряд генетических факторов, таких как амплификация генов семейства *MYC* и мутации в гене *TP53* [2, 3]. По данным разных авторов, частота развития рецидива МБ, его локализация и клиническое поведение различаются в зависимости от генетических характеристик опухоли [4–7].

Согласно результатам зарубежных исследований, показатели 7-летней общей выживаемости (ОВ) детей с рецидивом МБ составляют менее 10%, несмотря на множество методов лечения, включая повторную резекцию опухоли, облучение, высокодозную химиотерапию (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) [4].

**Цель работы** – выделение специфических различий в проявлениях рецидива МБ у детей и подростков, исследование анатомической локализации, времени до развития рецидива и выживаемости после его установления в зависимости от принадлежности к той или иной молекулярно-генетической группе на основе анализа 50 случаев, а также оценка эффективности использования различных опций противорецидивной терапии (облучение, ВДХТ с ауто-ТГСК, метрономный режим МЕММАТ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

Критерии включения пациентов в исследуемую группу:

1. Возраст от 0 до 18 лет.
2. Период исследования – с января 2014 г. по декабрь 2023 г.
3. Верификация МБ, определение молекулярно-генетической группы, поиск генетических aberrаций в ткани опухоли в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (материал – ткань, полученная в результате резекции опухоли, фиксированная в формалине и залитая в парафиновый блок).
4. Радиологически и/или гистологически установленный рецидив МБ.

Для анализа молекулярно-генетических и цитогенетических маркеров опухоли использованы следующие методы:

1. Технология NanoString и иммуногистохимия с антителами к YAP-1, beta-catenin, p75 (NGFR) и *otx2* для установления молекулярно-генетической группы МБ.

2. Флуоресцентная гибридизация *in situ* для оценки цитогенетических неблагоприятных маркеров МБ (амплификация генов семейства *MYC*).

3. Секвенирование по Сэнгеру и таргетное высокопроизводительное секвенирование для оценки генетических aberrаций в ткани опухоли и в качестве вспомогательных инструментов установления молекулярно-генетической группы МБ (поиск мутаций в генах *CTNNB1*, *SUFU*, *SMO*, *PTCH1* и *TP53*).

В каждом случае противорецидивная стратегия обсуждалась специалистами отдела оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Решение о целесообразности повторной операции принималось совместно с нейрохирургом с учетом резектабельности опухоли. Решение о проведении первичного или повторного облучения, а также их методика, объем и дозы принимались лучевым терапевтом.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета программ R. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами, количественных – медианами. ОВ рассчитана от даты установления диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин. Пострецидивная ОВ (ПОВ) – от даты установления рецидива до смерти пациента, независимо от ее причин. Бессобытийная выживаемость (БСВ) – от даты установления диагноза до даты события. Пострецидивная БСВ (ПБСВ) – от даты установления рецидива до даты события. Событием после установления диагноза/рецидива считались рецидив (первый/последующий) после достижения полного ответа (ПО), появление новых или увеличение в размерах уже существующих метастатических очагов, смерть, независимо от ее причин, потеря из-под наблюдения. Показатели выживаемости рассчитаны методом Каплана–Майера, отношения рисков оценены при помощи регрессионной модели Кокса, сравнение времени до события выполнено с использованием теста *log-rank*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинические характеристики пациентов исследуемой группы

В анализ включены 50 пациентов с рецидивом МБ, средний возраст которых на момент установления первичного диагноза составил 6,1 (0,5–16,5) года.

В старшую возрастную группу ( $\geq 4$  лет) вошли 38 детей, в младшую ( $< 4$  лет) – 12. Подавляющим

большинством пациентов оказались мальчики ( $n = 39$ ), соотношение мальчики:девочки 3,7:1.

В 24 случаях к моменту начала первичной терапии наблюдалась локальная форма заболевания (стадия M0). У 21 пациента – стадия M+ (M1 – у 6, M2 – у 2, M3 – у 13). В 5 случаях стадирование было проведено неадекватно (стадия Mx), поскольку цитологическое исследование ликвора не выполнялось.

Тотальная резекция опухоли изначально выполнена 20 пациентам (стадия R0). Стадия R+ установлена в 14 случаях, 16 пациентам наличие резидуальной опухоли достоверно исключено не было (стадия Rx) в связи с неадекватными сроками выполнения послеоперационной магнитно-резонансной томографии головного мозга (после 72 ч от операции) ( $n = 15$ ) и оставленным в ложе удаленной опухоли гемостатическим материалом ( $n = 1$ ).

Основным гистологическим вариантом оказался классический ( $n = 38$ ). На долю анапластического/крупноклеточного, десмопластического и варианта с экстенсивной нодулярностью пришлось по 4 случая.

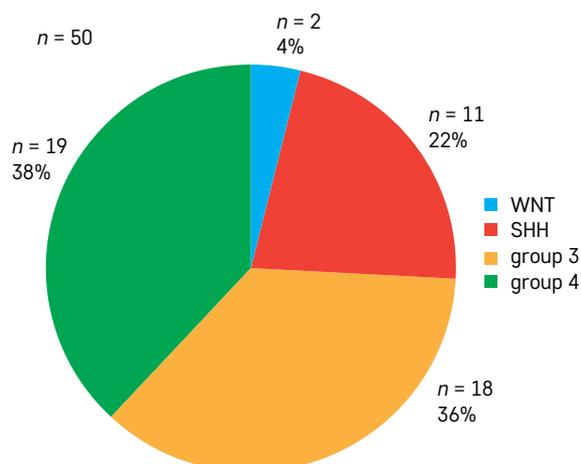
К группе стандартного риска были отнесены 25 пациентов (все  $\geq 4$  лет), высокого – остальные 25 ( $\geq 4$  лет – 13,  $< 4$  лет – 12).

В результате проведенного молекулярно-генетического исследования в 2 случаях установлена группа WNT, в 11 – группа SHH, в 18 – группа 3, еще в 19 – группа 4. Распределение пациентов по молекулярно-генетическим группам МБ представлено на рисунке 1.

Амплификация гена *MYC-C* выявлена в 4 случаях (группа 3 – 3, группа 4 – 1). Амплификация гена *MYC-N* обнаружена также у 4 пациентов (группа SHH – 2, группа 4 – 2). Среди детей с МБ SHH в ткани опухоли обнаружены мутации в генах: *TP53* ( $n = 1$ ), *SUFU* ( $n = 1$ ), *PTCH1* ( $n = 2$ ).

**Рисунок 1**  
Распределение пациентов ( $n = 50$ ) по молекулярно-генетическим группам МБ

**Figure 1**  
The distribution of the patients ( $n = 50$ ) by medulloblastoma (MB) molecular subgroups



До развития рецидива в 49 случаях проведена стандартная послеоперационная терапия. Один пациент после резекции опухоли с установлением неверного диагноза (пилоцитарная астроцитомы) специфического адъювантного лечения не получал, и лишь развитие рецидива через несколько месяцев привело к стороннему референсу гистопрепаратов и верификации МБ.

Лучевая терапия (ЛТ) в рамках лечения первичного заболевания не проводилась в 12 случаях.

Вышеописанные клинические характеристики пациентов исследуемой группы представлены в таблице 1.

На рисунке 2 отражено время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива: медиана составляет 1,53 года, диапазон –0,01–6,43 года. Отрицательное значение первой цифры диапазона обусловлено выявлением рецидива раньше даты установления первичного диагноза МБ у ранее упомянутого пациента.

Рисунок 2 и таблица 2 демонстрируют развитие рецидива у 50% больных нашей группы в первые полтора года от установления первоначального диагноза. При этом прослеживаются более ранние сроки рецидивирования у пациентов с МБ группы 3, чем в остальных группах, примерно на 4 мес. К первому году у 28% и ко второму году у 83% пациентов с МБ группы 3, заявленных в нашей работе, развился рецидив заболевания, что значительно выше в сравнении с детьми с МБ групп SHH и 4.

Более поздние сроки рецидивирования наблюдаются у пациентов с МБ группы 4 (рисунк 2, таблица 2),

Средний возраст пациентов на момент установления рецидива составил 8,8 (1,5–17,7) года.

На долю локальных рецидивов пришлось 11 случаев, метастатических – 23, а смешанных (рецидивная опухоль в области первоначальной операции с метастатическим компонентом) – 16.

Распределение разных типов рецидивов МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам представлено в таблице 3. Более половины случаев локального рецидива (6 из 11) приходятся на МБ SHH. Подавляющее большинство рецидивов опухоли групп 3 и 4 (33 из 37) носили метастатический и смешанный характер.

Среди 12 детей, которым в рамках терапии первичного заболевания облучение не проводилось, в 5 случаях наблюдалось развитие локального рецидива, в 6 – смешанного, еще в 1 – метастатического.

### Результаты противорецидивного лечения

В нашей группе повторная операция была выполнена 12 пациентам (тотальная резекция – 6, субто-

**Таблица 1**  
Клинические характеристики пациентов исследуемой группы (n = 50)

**Table 1**  
Clinical characteristics of the patients (n = 50)

Параметр Parameter	Все пациенты (n = 50) All patients (n = 50)	WNT (n = 2)	SHH (n = 11)	Группа 3 (n = 18) Group 3 (n = 18)	Группа 4 (n = 19) Group 4 (n = 19)
Время от установления первичного диагноза до рецидива, годы The time from initial diagnosis to relapse, years					
Медиана Median time	1,53	1,54	1,41	1,40	1,72
Диапазон Range	-0,01-6,43	1,42-1,65	0,73-6,43	0,56-3,32	-0,01-3,53
Пол, n (%) Sex, n (%)					
Мужской Male	39 (78,0)	0 (0,0)	10 (90,9)	15 (83,3)	14 (73,7)
Женский Female	11 (22,0)	2 (100)	1 (9,1)	3 (16,7)	5 (26,3)
Возраст Age					
Средний, годы Mean age, years	6,1	11,3	5,0	4,9	6,9
Диапазон, годы Age range, years	0,5-16,5	10,5-12,0	0,5-14,8	1,7-13,8	3,4-16,5
≥ 4 лет, n (%) ≥ 4 years, n (%)	38 (76,0)	2 (100)	7 (63,6)	11 (61,1)	18 (94,7)
< 4 лет, n (%) < 4 years, n (%)	12 (24,0)	0 (0,0)	4 (36,4)	7 (38,9)	1 (5,3)
Гистологический вариант, n (%) Histological type, n (%)					
Классический Classic MB	38 (76,0)	2 (100)	5 (45,4)	16 (88,9)	15 (78,9)
Десмопластический Desmoplastic MB	4 (8,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (5,3)
С экстенсивной нодулярностью MB with extensive nodularity	4 (8,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	0 (0,0)	1 (5,3)
Анапластический Anaplastic MB	4 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (10,5)
M-стадия, n (%) M stage, n (%)					
M0	24 (48,0)	2 (100)	5 (45,4)	7 (38,9)	10 (52,6)
M1	6 (12,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	3 (16,7)	0 (0,0)
M2	2 (4,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,55)	1 (5,3)
M3	13 (26,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	6 (33,3)	6 (31,6)
Mx	5 (10,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	1 (5,55)	2 (10,5)
R-стадия, n (%) R stage, n (%)					
R+	14 (28,0)	0 (0,0)	3 (27,2)	5 (27,8)	6 (31,6)
R0	20 (40,0)	1 (50)	4 (36,4)	10 (55,5)	5 (26,3)
Rx	16 (32,0)	1 (50)	4 (36,4)	3 (16,7)	8 (42,1)
Группа риска, n (%) Risk group, n (%)					
Стандартный риск Standard risk	25 (50,0)	2 (100)	5 (45,4)	8 (44,4)	10 (52,6)
Высокий риск High risk	25 (50,0)	0 (0,0)	6 (54,6)	10 (55,6)	9 (47,4)
Инициальная терапия, n (%) Initial therapy, n (%)					
ХТ + ЛТ CT + RT	38 (76,0)	2 (100)	5 (45,4)	15 (83,3)	16 (84,2)
Только ХТ CT only	11 (22,0)	0 (0,0)	6 (54,6)	3 (16,7)	2 (10,5)
Терапия не проводилась No therapy	1 (2,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,3)
Исход, n (%) Outcome, n (%)					
Живы Alive	18 (36,0)	0 (0,0)	3 (27,3)	6 (33,3)	9 (47,4)
Умерли Died	32 (64,0)	2 (100)	8 (72,7)	12 (66,7)	10 (52,6)

Примечание. ХТ – химиотерапия.  
Note. CT – chemotherapy; RT – radiotherapy.

тальная резекция – 2, частичная резекция – 2, биопсия – 2).

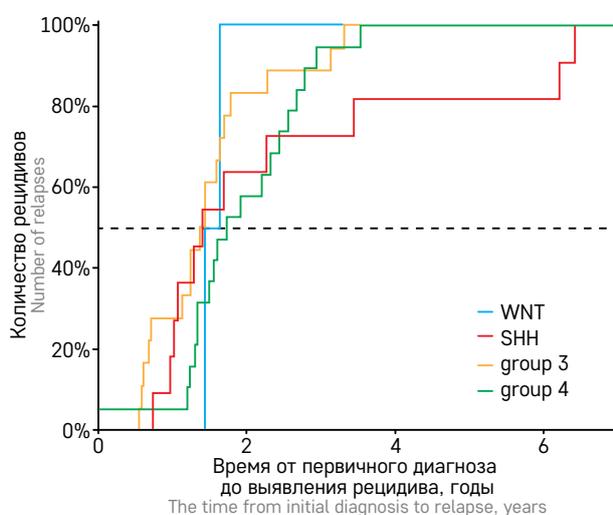
ЛТ в рамках лечения рецидива проведена в 24 случаях (первичная – 9, повторная – 15; фотонная – 16, протонная – 8). Высококонформные методы облучения применены у 3 пациентов (стереотаксическая радиохирurgia (гамма-нож) – 1, фракционированная стереотаксическая радиотерапия (ФСРТ) – 2).

#### Рисунок 2

Время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

#### Figure 2

The time from initial diagnosis to relapse in the patients ( $n = 50$ )



#### Таблица 2

Время с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива у пациентов исследуемой группы

#### Table 2

The time from initial diagnosis to relapse in the patients

Параметр Parameter	Время от первичного диагноза до выявления рецидива, годы The time from initial diagnosis to relapse, years		
	1	1,5	2
Все пациенты ( $n = 50$ ), % All patients ( $n = 50$ ), %	16 (5,2–26)	50 (34–62)	70 (54–80)
Молекулярная группа Molecular subgroup			
WNT ( $n = 2$ ), %	0	50	0
SHH ( $n = 11$ ), %	18 (0–38)	55 (13–76)	64 (21–83)
Группа 3 ( $n = 18$ ), % Group 3 ( $n = 18$ ), %	28 (3,8–46)	61 (31–78)	83 (53–94)
Группа 4 ( $n = 19$ ), % Group 4 ( $n = 19$ ), %	0	37 (11–55)	58 (29–75)

#### Таблица 3

Распределение типов рецидива МБ по отношению к молекулярно-генетическим группам ( $n = 50$ )

#### Table 3

The distribution of the types of MB relapses by molecular subgroups ( $n = 50$ )

Группа Group	Локальный рецидив, $n$ (%) Local relapse, $n$ (%)	Метастатический рецидив, $n$ (%) Metastatic relapse, $n$ (%)	Смешанный рецидив, $n$ (%) Combined relapse, $n$ (%)
WNT ( $n = 2$ )	1 (50)	1 (50)	0 (0,0)
SHH ( $n = 11$ )	6 (55)	3 (27)	2 (18)
Группа 3 ( $n = 18$ ) Group 3 ( $n = 18$ )	2 (11,1)	8 (44,45)	8 (44,45)
Группа 4 ( $n = 19$ ) Group 4 ( $n = 19$ )	2 (10,5)	11 (57,9)	6 (31,6)

Индукционная противорецидивная ХТ проведена 42 пациентам (блоки CARBO/VP16 – 36, блоки CARBO/VP16 с переходом на блоки TMZ – 3, только блоки TMZ – 3). Метрoномная терапия была назначена в 22 случаях (не МЕММАТ – 9, МЕММАТ – 13).

В соответствии с протоколом HIT-REZ 2005 в целях консолидации 9 пациентам выполнена ВДХТ с ауто-ТГСК. До назначения ВДХТ с ауто-ТГСК ПО был достигнут в 5 случаях, а частичный ответ (ЧО) – в 4. В подавляющем большинстве случаев (7 из 9) кондиционирование было представлено комбинацией тиотепа/карбоплатин/этопозид.

При анализе переносимости у всех детей наблюдалась тяжелая гематологическая токсичность. В 1 случае ранний посттрансплантационный период осложнился сепсисом, в 4 – тяжелым оральным и интестинальным мукозитом. У 1 пациента развилась необратимая нейросенсорная тугоухость.

После ВДХТ с ауто-ТГСК второй рецидив опухоли наблюдался у 7 детей.

Живы в ремиссии 2 пациента (после терапии второго и третьего рецидивов).

Скончались от прогрессии болезни (ПБ) 6 детей (в том числе с развитием в 4 случаях фатальных второго и третьего рецидивов). Ребенок с соматической мутацией в гене *PTCH1* скончался от прогрессии третьего метастатического рецидива, а пациент с соматической мутацией в гене *SUFU* от прогрессии второго локального рецидива. В 1 случае летальный исход был обусловлен прогрессией второй опухоли (глиобластома), диагностированной спустя 7 лет после завершения лечения второго метастатического рецидива МБ.

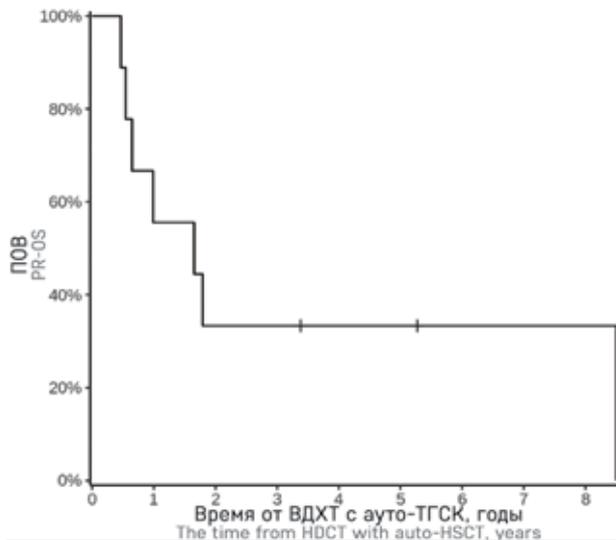
Медиана ПОВ для пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК составила 1,7 (0,65; –) года. Показатель ПОВ через 1 год от ВДХТ с ауто-ТГСК составил 56% (31–100%), а спустя 2 года – 33% (13–84%). ПОВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК отражена на рисунке 3.

Медиана ПБСВ для пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК составила 0,47 (0,31; –) года. Показатель ПБСВ через 0,5 года от ВДХТ с ауто-ТГСК составил 44% (21–92%), а спустя 1 год – лишь 11% (1,8–71%). ПБСВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК отражена на рисунке 4.

Среди всех пациентов развитие второго рецидива МБ наблюдалось в 15 случаях: локального в 3 (WNT – 1, SHN – 1, группа 3 – 1), метастатического в 8 (WNT – 1, SHN – 2, группа 3 – 1, группа 4 – 4) и смешанного в 4 (SHN – 1, группа 4 – 3).

**Рисунок 3**  
ПОВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 9)

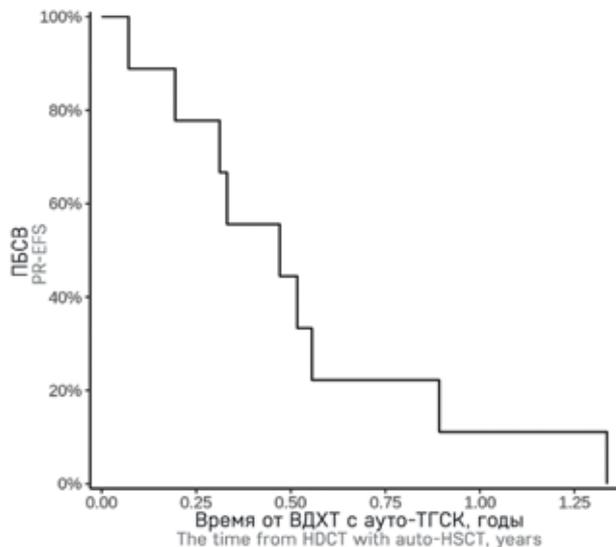
**Figure 3**  
Post-relapse overall survival (PR-OS) of the patients after high-dose CT (HDCT) with autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) (n = 9)



Время от ВДХТ с ауто-ТГСК, годы The time from HDCT with auto-HSCT, years	0,5	1	1,5	2
ПОВ, % PR-OS, %	89 (71–100)	56 (31–100)	56 (31–100)	33 (13–84)

**Рисунок 4**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы после ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 9)

**Figure 4**  
Post-relapse event-free survival (PR-EFS) of the patients after HDCH with auto-HSCT (n = 9)



Время от ВДХТ с ауто-ТГСК, годы The time from HDCT with auto-HSCT, years	0,5	1
ПБСВ, % PR-EFS, %	44 (21–92)	11 (1,8–71)

Оперативное лечение проведено 4 пациентам (тотальная резекция – 2, частичная резекция – 2), а облучение – 8 (первичное – 3, повторное – 5; фотонное – 7, протонное – 1), ФСРТ применена в 1 случае.

Конвенциональная ХТ выполнена 5 пациентам (блоки CARBO/VP16 – 2, блоки TMZ – 2, курсы SKK – 1), а метромная – 8 (не МЕММАТ – 7, МЕММАТ – 1).

Третий рецидив был констатирован у 2 детей. Одному пациенту проведены частичная резекция опухоли, блоки CARBO/VP16 и метромная ХТ (не МЕММАТ), а другому – только МЕММАТ.

Режим МЕММАТ был назначен 15 пациентам (в рамках лечения первого рецидива – 13, второго – 1, третьего – 1). В 14 случаях рецидив МБ имел метастатический компонент. У 12 пациентов установлены молекулярно-генетические группы опухоли 3 и 4.

До МЕММАТ всем детям проводилась стандартная противорецидивная терапия. В 3 случаях выполнялось тотальное удаление опухоли, в 12 – облучение (в том числе стереотаксическая радиохирургия 1 пациенту и ФСРТ – 3). Обоим детям с множественными рецидивами проведена ВДХТ с ауто-ТГСК. До назначения МЕММАТ ответ на противорецидивное лечение наблюдался у 14 пациентов, в 1 случае констатирована ПБ.

Средняя продолжительность метромного лечения составила 12 (3–23) мес. Полный состав препаратов был назначен лишь 2 пациентам. В 11 случаях лечение проводилось без талидомида, еще в 2 без талидомида и интравентрикулярной терапии. Частота ответа (доля пациентов с ПО, ЧО и стабилизацией болезни (СБ)) составила почти 86%. Первоначально на терапии в 7 случаях был достигнут ПО, в 2 – ЧО, в 3 – СБ. У 3 детей констатирована ПБ, что повлекло отмену МЕММАТ.

В последующем скончались 9 пациентов (7 от ПБ, 1 от внутримозгового кровоизлияния после резекции, выполненной по поводу второго рецидива, еще 1 от острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) с тяжелыми легочными осложнениями). У 3 пациентов ПБ констатирована через 2–6,5 мес после отмены МЕММАТ (2 скончались от ПБ, 1 жив с ПБ).

Живы 6 пациентов (ремиссия – 2, СБ – 2, ПБ – 2).

Медиана ПОВ для пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ составила 1,8 (1,5; –) года. Показатель ПОВ через 1 год от начала МЕММАТ – 93% (82–100%), а спустя 3 года – 39% (19–82%). ПОВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ отражена на рисунке 5.

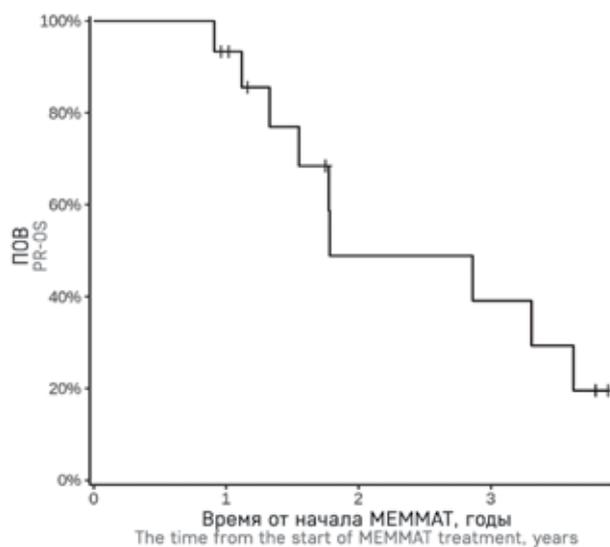
Медиана ПБСВ для пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ составила 1,2 (1,0; –) года. Показатель ПБСВ через 1 год от начала МЕММАТ – 73% (54–100%), а спустя 2 года –

25% (9,4–65%). ПБСВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ отражена на *рисунке 6*.

Во всех случаях из-за гематологической токсичности требовалась редукция доз

**Рисунок 5**  
ПОВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ ( $n = 15$ )

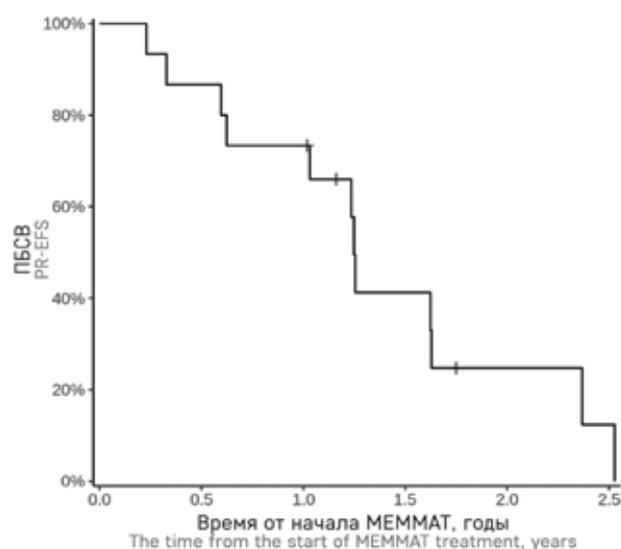
Figure 5  
PR-OS of the patients from the start of MEMMAT treatment ( $n = 15$ )



Время от начала МЕММАТ, годы The time from the start of MEMMAT treatment, years	1	1,5	2
ПОВ, % PR-OS, %	93 (82–100)	49 (27–89)	39 (19–82)

**Рисунок 6**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы от начала МЕММАТ ( $n = 15$ )

Figure 6  
PR-EFS of the patients from the start of MEMMAT treatment ( $n = 15$ )



Время от начала МЕММАТ, годы The time from the start of MEMMAT treatment, years	0,5	1	1,5	2
ПБСВ, % PR-EFS, %	87 (71–100)	73 (54–100)	41 (22–79)	25 (9,4–65)

препаратов. Периодически у 12 детей терапия прерывалась на 1–4 нед (гематологическая токсичность – 3, инфекционные осложнения – 7, панкреатит – 1, нейротоксичность – 1). У 1 пациента лечение было остановлено на 2,5 мес в связи с дисфункцией вентрикулоперитонеального шунта и многократными хирургическими ревизиями. В 2 случаях терапия была полностью отменена (в одном – из-за диагностирования ОМЛ с тяжелыми легочными осложнениями, во втором – из-за миелосупрессии с частыми инфекционными осложнениями и рецидивирующим геморрагическим циститом).

Среди пациентов общей группы живы 18 (36%): ремиссия – 11, СБ – 4, ПБ – 3. Скончались 32 (64%): от ПБ – 27, от осложнений – 3 (внутричерепное кровоизлияние в раннем послеоперационном периоде – 1, токсико-инфекционные процессы – 2), от второй опухоли – 2 (глиобластома – 1, ОМЛ – 1). Среди скончавшихся от ПБ пациентов наблюдались 2 случая ранней летальности (смерть в первые 60 дней от установления рецидива опухоли).

Из 20 детей, кому проведена ЛТ в рамках лечения первичного заболевания и рецидива, от ПБ скончались 11. Еще 2 летальных случая обусловлены другими причинами (осложнения, ОМЛ). Живы 7 пациентов (ремиссия – 3, СБ – 3, ПБ – 1).

Из 12 детей, кому проведена ЛТ только в рамках противорецидивного лечения, живы в ремиссии 7. Скончались от ПБ – 3, от других причин – 2 (осложнения, глиобластома).

ПОВ и ПБСВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве, отражены на *рисунках 7, 8*.

Оба пациента с рецидивами МБ WNT скончались (один – от прогрессии второго рецидива, другой – от внутричерепного кровоизлияния после резекции, выполненной по поводу второго рецидива).

Среди 11 детей с рецидивами МБ SHH скончались 8. В 6 случаях летальный исход обусловлен ПБ, в том числе с развитием у 3 пациентов фатальных второго и третьего рецидивов.

Ранняя летальность (в первые 2 мес от установления рецидива) от ПБ наблюдалась у 2 детей с метастатическим рецидивом. У 1 пациента была обнаружена амплификация гена *MYC-N* вместе с соматической мутацией в гене *TP53*.

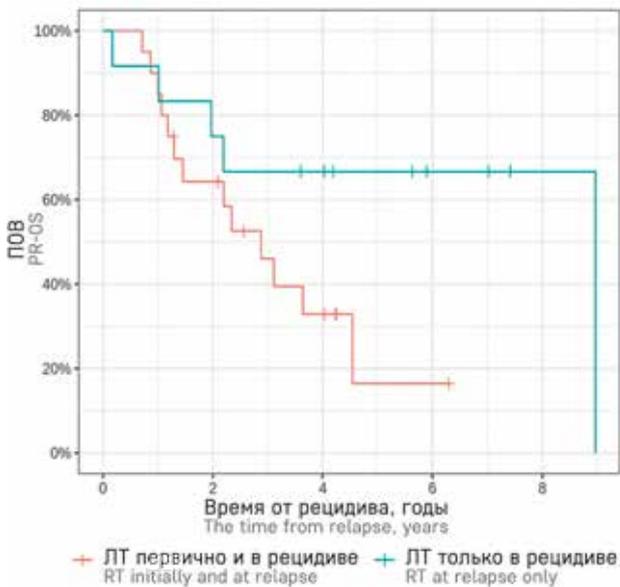
Несмотря на проведение ВДХТ с ауто-ТГСК, оба ребенка с соматическими мутациями в генах *SUFU* и *PTCH1* скончались от прогрессии второго и третьего рецидивов.

В 2 случаях летальный исход обусловлен другими причинами (токсико-инфекционные осложнения и прогрессия глиобластомы, диагностированной спустя 7 лет после завершения лечения).

Живы 3 пациента: ремиссия – 2, ПБ – 1. Ребенок с амплификацией гена *MYC-N* и соматической мута-

**Рисунок 7**  
ПОВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве (n = 32)

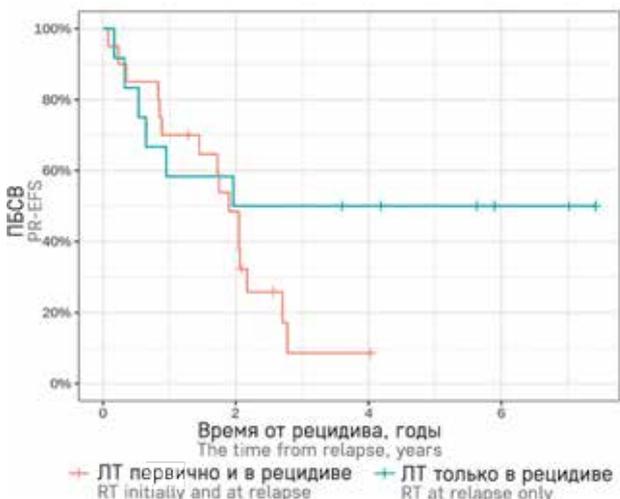
**Figure 7**  
PR-OS of the patients who received radiotherapy at relapse (n = 32)



Время от рецидива, годы The time from relapse, years	3	4
ПОВ, % PR-OS, %		
ЛТ первично и в рецидиве (n = 20) RT initially and at relapse (n = 20)	46 (28–76)	33% (16–66)
ЛТ только в рецидиве (n = 12) RT at relapse only (n = 12)	67 (45–99)	67% (45–99)

**Рисунок 8**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы, облученных в рецидиве (n = 32)

**Figure 8**  
PR-EFS of the patients who received radiotherapy at relapse (n = 32)



Время от рецидива, годы The time from relapse, years	2,5
ПБСВ, % PR-EFS, %	
ЛТ первично и в рецидиве (n = 20) RT initially and at relapse (n = 20)	26 (12–57)
ЛТ только в рецидиве (n = 12) RT at relapse only (n = 12)	50 (28–88)

цией в гене *PTCH1* после терапии локального рецидива жив в ремиссии. В данной группе 1 должжитель (пациент жив в ремиссии более 7 лет от установления рецидива).

Среди 18 детей с рецидивами МБ группы 3 от ПБ скончались 12 (в 1 случае наблюдалось развитие второго рецидива). Из 10 пациентов с неблагоприятными в отношении прогноза характеристиками опухоли (стадия М+ первичного заболевания, анапластический вариант гистологии, амплификация гена *MYC-C*) от ПБ скончались 7. Во всех случаях выявления амплификации гена *MYC-C* (n = 3) наблюдался летальный исход.

Живы 6 пациентов: ремиссия – 3, СБ – 2, ПБ – 1.

Среди 19 детей с рецидивами МБ группы 4 скончались 10. В 8 случаях летальный исход обусловлен ПБ, в том числе с развитием у 5 пациентов фатальных вторых рецидивов. Ребенок с амплификацией гена *MYC-C* скончался от прогрессии второго рецидива. Еще в 2 случаях летальный исход был связан с другими причинами (токсико-инфекционные осложнения и ОМЛ).

Живы 9 пациентов: ремиссия – 6, СБ – 2, ПБ – 1.

Медиана времени наблюдения от первичного диагноза составила 7,5 (5,9–9,1) лет. Медиана времени наблюдения с момента рецидива – 4,2 (4,0–7,0) года.

ОВ исследуемой группы, представляющая собой время от даты установления первичного диагноза до смерти пациента, независимо от ее причин, отражена на *рисунке 9*. Медиана составила 4,2 (3,2–7,6) года; 6-летняя ОВ – 42% (30–59%).

ПОВ, представляющая собой время от даты установления рецидива до смерти пациента, независимо от ее причин, отражена на *рисунке 10*. Медиана дожития после рецидива составила 2,2 (1,2; –) года; 3-летняя ПОВ – 42% (30–59%).

ПБСВ, представляющая собой время от даты установления рецидива до даты события, отражена на *рисунке 11*. Медиана дожития без событий после рецидива составила 0,93 (0,69–2,0) года; 3-летняя ПБСВ – 22% (13–38%).

В нашей работе статистически значимых различий в показателях ОВ, ПОВ и ПБСВ в зависимости от молекулярных вариантов МБ выявлено не было.

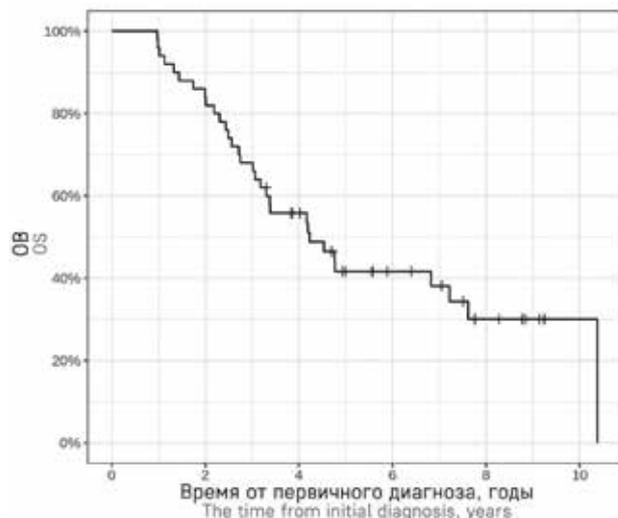
Результаты лечения пациентов исследуемой группы представлены в *таблице 4*. Случаев смерти от терапии в ремиссии, потери из-под наблюдения не зарегистрировано.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Самым крупным зарубежным исследованием рецидивов МБ и первой в их специфической оценке

**Рисунок 9**  
ОВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 9  
OS of the patients ( $n = 50$ )

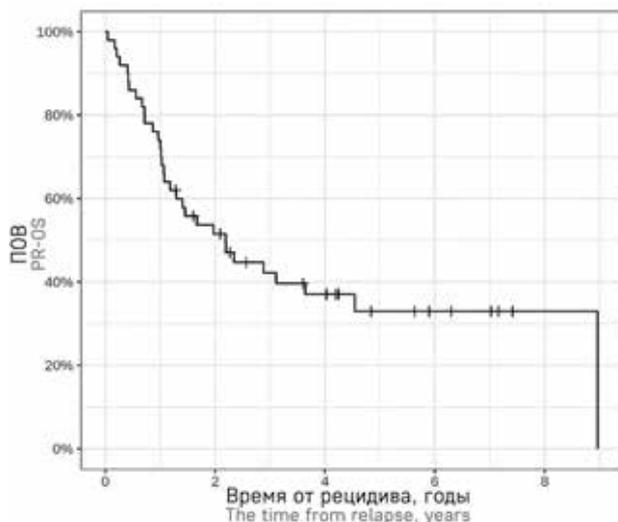


Время от первичного диагноза, годы The time from initial diagnosis, years	2	4	6	8
ОВ, % OS, %	84 (74–95)	56 (44–71)	42 (30–59)	30 (18–50)

Всего пациентов, $n$ Total number of patients, $n$	50
Исход, $n$ (%) Outcome, $n$ (%)	
Живы Alive	18 (36)
Умерли Died	32 (64)

**Рисунок 10**  
ПОВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 10  
PR-OS of the patients ( $n = 50$ )

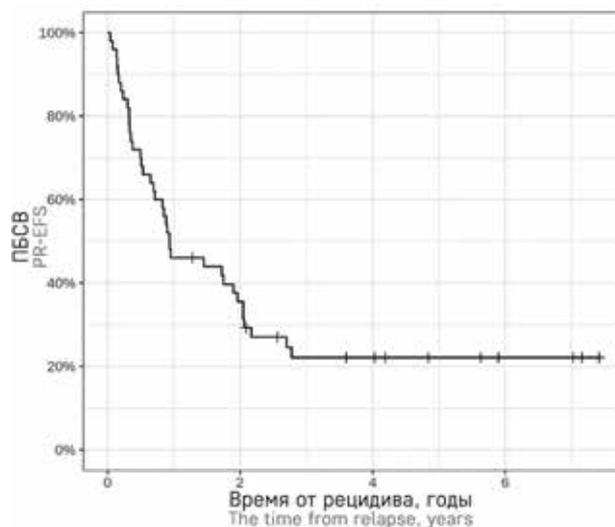


Время от рецидива, годы The time from relapse, years	1	2	3	4	5
ПОВ, % PR-OS, %	74 (63–87)	52 (39–68)	42 (30–59)	37 (25–54)	33 (21–51)

в зависимости от молекулярно-генетических групп является работа V. Ramaswamy и соавт. [5], опубликованная в 2013 г. Авторы пришли к выводу, что МБ SHN чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а новообразования групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. Среди пациентов с M0-стадией при первичной постановке диагноза 40% с МБ группы 3 и 58% с МБ группы 4 имели метастатическую диссеминацию при рецидиве. Данные анализа нашей группы мы сравнили с результатами исследования, проведенного V. Ramaswamy. Более половины случаев (6 из 11) локального рецидива приходилось на МБ SHN. Подавляющее большинство (33 из 37) рецидивов опухолей групп 3 и 4 носили метастатический и смешанный характер. Среди 17 случаев МБ групп 3 и 4 с M0-стадией первичного заболевания в 14 наблюдалась метастатическая диссеминация при рецидиве. Медиана времени с момента установления первичного диагноза до выявления рецидива для исследуемой группы, представленной в

**Рисунок 11**  
ПБСВ пациентов исследуемой группы ( $n = 50$ )

Figure 11  
PR-EFS of the patients ( $n = 50$ )



Время от рецидива, годы The time from relapse, years	1	2	3
ПБСВ, % PR-EFS, %	46 (34–62)	36 (24–52)	22 (13–38)

Всего пациентов, $n$ Total number of patients, $n$	50
Первое событие, $n$ (%) First event, $n$ (%)	
Не ответили на терапию/прогрессия Non-responder/progression	19 (38%)
Рецидив (второй) Relapse (second)	15 (30%)
Нет событий No events	12 (24%)
Ранняя летальность Early death	2 (4,0%)
Смерть от второй опухоли Death from a second tumor	1 (2,0%)
Смерть от осложнений Death from complications	1 (2,0%)

**Таблица 4**  
Результаты лечения пациентов, включенных в исследование

Table 4  
Treatment outcomes of the patients

Параметр Parameter	Все пациенты (n = 50), n (%) All patients (n = 50), n (%)	WNT (n = 2), n (%)	SHH (n = 11), n (%)	Группа 3 (n = 18), n (%) Group 3 (n = 18), n (%)	Группа 4 (n = 19), n (%) Group 4 (n = 19), n (%)
СБ SD	4 (8,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (11,1)	2 (10,5)
ПО CR	11 (22,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	3 (16,7)	6 (31,6)
ПБ DP	3 (6,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	1 (5,5)	1 (5,3)
Смерть от ПБ Death from DP	27 (54,0)	1 (50)	6 (54,5)	12 (66,7)	8 (42,1)
Ранняя летальность* Early death*	2 (4,0)	0 (0,0)	2 (18,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Смерть от терапии в ремиссии Treatment-related death in remission	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Смерть от осложнений Death from complications	3 (6,0)	1 (50)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (5,3)
Второй рецидив Second relapse	15 (30,0)	2 (100)	4 (36,4)	2 (11,1)	7 (36,8)
Вторая опухоль Second tumor	2 (4,0)	0 (0,0)	1 (9,1)	0 (0,0)	1 (5,3)
Потеря из-под наблюдения Lost to follow-up	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Примечание. \* – летальность в первые 2 мес от установления рецидива.  
Note. SD – stable disease; CR – complete response; DP – disease progression. \* – death within the first two months from relapse.

зарубежной публикации, составила 1,49 (0,99–2,39) года. В свою очередь, медиана времени до рецидива для группы пациентов в нашей работе не отличалась и составила 1,53 (–0,01–6,43) года. При анализе времени до рецидива в конкретной молекулярной группе в нашей работе, как и в исследовании V. Ramaswamy, МБ группы 4 рецидивировали значительно позже (медиана времени до рецидива 1,72 года), чем опухоли групп 3 и SHH (медиана времени до рецидива 1,4 года и 1,41 года соответственно). Самыми ранними оказались рецидивы МБ группы 3. К первому году у 28% и ко второму году у 83% пациентов с МБ группы 3 развился рецидив заболевания, что значимо выше в сравнении с детьми с МБ групп SHH и 4. Таким образом, данные об анатомической локализации и медиане времени до развития рецидива в каждой из молекулярно-генетических групп в нашей работе коррелируют с результатами зарубежного исследования. Однако выявлены различия в показателях ПОВ: из 30 пациентов в исследовании V. Ramaswamy 6 (20%) были живы с медианой дожития после рецидива 0,70 (0,18–2,05) года, в нашей группе из 50 детей живы 18 (36%), а медиана дожития составила 2,2 (1,2; –) года.

Рецидивы МБ WNT являются наиболее редкими и в отличие от первичного заболевания характеризуются плохим прогнозом. Группа HIT в 2016 г. опубликовала данные, согласно которым 7 из 8 пациентов с рецидивом МБ WNT погибли от дальнейшей ПБ [4].

L. Nobre и соавт. [8] в 2020 г. продемонстрировали результаты анализа группы из 93 случаев МБ WNT, среди которых было установлено 15 рецидивов. Из 15 пациентов с рецидивом МБ WNT скончались 10,

живы с признаками болезни 4, 1 в продолжительной ремиссии. В нашей группе оба ребенка с МБ WNT продемонстрировали вторые рецидивы. Один скончался от ПБ, другой – от послеоперационных осложнений (внутричерепное кровоизлияние).

В большинстве случаев выявления амплификации гена *MYC-C* характерно агрессивное поведение МБ с метастатической диссеминацией на момент диагностики заболевания [3]. Амплификация гена *MYC-C* в настоящее время включена в стратификацию на группы риска [3, 9]. В нашем исследовании все пациенты с амплификацией гена *MYC-C* (всего 4 ребенка: группа 3 – 3, группа 4 – 1) погибли от ПБ.

Согласно данным зарубежных исследований, неблагоприятное влияние на прогноз амплификации гена *MYC-N* выявлено в отношении МБ SHH [3]. Мутации в гене *TP53* часто сочетаются с амплификацией гена *MYC-N*, анапластической морфологией, метастатическим распространением, а также лимитируют дозы алкилирующих агентов и облучения в терапии в связи с высоким риском развития вторых опухолей [2, 10]. В нашей группе у ребенка с метастатическим рецидивом МБ SHH и амплификацией гена *MYC-N* в сочетании с соматической мутацией в гене *TP53* наблюдалась ранняя летальность от ПБ, а пациент с амплификацией гена *MYC-N* и соматической мутацией в гене *PTCH1* после терапии локального рецидива МБ SHH жив в ремиссии.

Рецидивы МБ групп 3 и 4 часто развиваются у пациентов со стандартным риском (18 случаев в нашей работе). Учитывая летальность почти исключительно от метастатического заболевания (9 из 10 случаев), проводимое этим детям лечение

первичного заболевания, вероятно, является недостаточным (в частности, краниоспинальное облучение в дозе 24 Гр). Поиск дополнительных генетических aberrаций может помочь в улучшении стратификации пациентов внутри группы стандартного риска не-WNT/не-SHH и определении объема терапии, например, эскалации дозы краниоспинального облучения, и тем самым в снижении частоты рецидивирования.

С. Gaab и соавт. [11] в 2022 г. опубликовали результаты исследования локального и системного лечения рецидивов МБ у детей и взрослых, отражающие улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ у тех, кому была проведена повторная ЛТ. Еще более лучшие показатели выживаемости продемонстрировали пациенты, которым в рамках терапии инициального заболевания облучение не выполняли, и опция ЛТ в период противорецидивного лечения для них носила первичный характер.

В нашей группе среди всех случаев облучения при рецидиве заболевания ( $n = 32$ ) выживаемость оказалась выше у тех пациентов, кому не проводили ЛТ первично ( $n = 12$ ; 6 детей младшего возраста с десмопластическим вариантом/с экстенсивной нодулярностью МБ SHH) по сравнению с теми, кто инициально был облучен ( $n = 20$ ) (рисунки 3, 4). Четырехлетняя ПОВ для облученных только при рецидиве пациентов составила 67% (45–99%) против 33% (16–66) для облученных повторно. Из 12 пациентов, кому проведена ЛТ только в рамках лечения рецидива, 7 живы в ремиссии. Из 20 детей с повторным облучением 11 скончались от ПБ.

На протяжении многих лет протокол HIT-REZ 2005 остается терапевтическим стандартом, включающим проведение ВДХТ с ауто-ТГСК при достижении ПО после индукционной ХТ [12].

В ходе систематического анализа англоязычных исследований МБ мы выделили несколько сообщений о применении ВДХТ с ауто-ТГСК в рамках противорецидивного лечения. Все работы были ограничены малым числом пациентов и свидетельствовали об отсутствии эффективности и выраженной токсичности данной опции [11, 13, 14].

В нашей группе из 9 детей 6 погибли от дальнейшей ПБ, в том числе с развитием в 4 случаях фатальных второго или третьего рецидивов. Еще 1 пациент скончался от прогрессии глиобластомы, диагностированной спустя 7 лет от завершения лечения второго метастатического рецидива МБ. Два пациента живы в ремиссии после терапии второго и третьего рецидивов, которые развились несмотря на применение ранее ВДХТ с ауто-ТГСК.

Во всех случаях ранний посттрансплантационный период сопровождался тяжелой гематологической

токсичностью, а более чем у половины детей – инфекционными осложнениями. У 1 ребенка развилась необратимая нейросенсорная тугоухость.

Отсутствие эффективности и выраженная токсичность ВДХТ с ауто-ТГСК диктуют необходимость поиска альтернативных вариантов лечения. Примером увеличения показателей ОВ и ВБП у 29 пациентов с рецидивами МБ выступают опубликованные в 2022 г. I. Slavc и соавт. [15] результаты ретроспективного исследования эффективности применения метронормного режима МЕММАТ (Medulloblastoma European Multitarget Metronomic Anti-Angiogenic Trial; ClinicalTrials.gov; идентификатор: NCT01356290) в период с ноября 2006 г. по июнь 2016 г. Медиана ОВ после констатации рецидива для всей группы составила 29,5 мес, 3-летняя ОВ –  $48,3 \pm 9,3\%$ , а 3-летняя ВБП –  $42,0 \pm 9,5\%$ . К июлю 2022 г. 9 из 29 пациентов живы от 86 до 164 мес после установления рецидива.

Первоначально на терапии МЕММАТ в нашей группе у 7 детей был достигнут ПО, у 2 – ЧО, у 3 – СБ. Частота ответа составила почти 86%. Констатация ПБ у 3 пациентов через несколько месяцев после отмены МЕММАТ оставляет вопрос о критериях и сроках завершения метронормной терапии открытым.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами были выделены различия в анатомических и временных проявлениях рецидива МБ в зависимости от принадлежности к молекулярно-генетическим группам, а также проведена оценка эффективности опций противорецидивной терапии: облучения, ВДХТ с ауто-ТГСК и метронормного режима МЕММАТ.

Рецидивы МБ WNT являются наиболее редкими и в отличие от первичного заболевания имеют плохой прогноз. По анатомической локализации МБ SHH чаще имеют изолированные рецидивы в опухолевом ложе, а МБ групп 3 и 4 обычно рецидивируют с метастатическим компонентом. По временным характеристикам рецидивы МБ группы 4 более поздние, чем МБ групп 3 и SHH.

Амплификация гена *MYC-N* и соматические мутации в гене *TP53* являются предикторами плохого прогноза для пациентов с рецидивами МБ SHH.

Наиболее агрессивными являются рецидивы МБ группы 3 с наличием метастазов ± анапластической гистологией ± амплификацией гена *MYC-C*.

Среди пациентов группы стандартного риска рецидивы МБ группы 3 демонстрируют более агрессивное поведение в сравнении с другими молекулярными вариантами.

Среди всех случаев облучения при рецидиве МБ выживаемость оказалась выше у тех пациентов, кому

не проводили ЛТ первично, по сравнению с теми, кто изначально был облучен.

В связи с отсутствием куративной эффективности и выраженной токсичностью ВДХТ с ауто-ТГСК в лечении рецидивов МБ не рекомендована. В целях улучшения ВБП может быть рассмотрен метрономный режим МЕММАТ, токсичность которого в большинстве случаев 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>  
**Karachunskiy A.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>  
**Protsvetkina A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8562-8945>  
**Yudina N.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>  
**Fechina L.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>  
**Kazaryan G.R.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>  
**Merishavyan A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5310-5928>  
**Vilesova I.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>  
**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>  
**Nechesnyuk A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2537-6157>  
**Artyomov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>  
**Druy A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>  
**Novichkova G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2322-5734>

## Литература / References

- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 803–20. DOI 10.1007/s00401-016-1545-1
- Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T.W., Schlanstein M., Northcott P.A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 473–84.
- Ryan S.L., Schwalbe E.C., Cole M., Lu Y., Lusher M.E., Megahed H., et al. MYC family amplification and clinical risk-factors interact to predict an extremely poor prognosis in childhood medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2012; 123 (4): 501–13.
- Sabel M., Fleischhack G., Tippelt 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.
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Faria C.C., Perreault S., Cho Y.-J., et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14 (12): 1200–7.
- Northcott P.A., Hielscher T., Dubuc A., Mack S., Shih D., Remke M., et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol* 2011; 122 (2): 231–40.
- Warmuth-Metz M., Blashofer S., Bueren A.O., von Hoff K., Bison B., Pohl F., et al. Recurrence in childhood medulloblastoma. *J Neurooncol* 2010; 103 (3): 705–11.
- Nobre L., Zapotocky M., Khan S., Fukuoka K., Fonseca A., McKeown T., et al. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. *Cell Rep Med* 2020; 1 (3): 100038. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100038
- Ramaswamy V., Remke M., Bouffet E., Baile S., Clifford S., Doz F., et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol* 2016; 131 (6): 821–31.
- Папуша Л.И., Друй А.Е., Ясько Л.А., Супик Ж.С., Земцова Л.В., Эктова А.П. и др. Прогностическое значение молекулярно-генетических и клинических характеристик медуллобластом группы SHH. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2018; 17 (3): 43–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-43-49 [Papusha L.I., Druy A.E., Yasko L.A., Supik Z.S., Zemtsova L.Z., Ektova A.P., et al. Prognostic value of molecular, genetic and clinical characteristics of SHH group medulloblastoma. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2018; 17 (3): 43–9. (In Russ.)].
- Gaab C., Adolph J.E., Tippelt 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.
- Fleischhack G. HIT-REZ 2005 Multi-center, cooperative therapy optimization study and phase II study for the treatment of children, adolescents and young adults with therapy-resistant or recurrent primitive neuroectodermal brain tumors (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas. [Electronic resource] URL: [https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health\\_professionals/clinical\\_trials/closed\\_trials/hit\\_rez\\_2005/index\\_eng.html](https://www.gpoh.de/kinderkrebsinfo/content/health_professionals/clinical_trials/closed_trials/hit_rez_2005/index_eng.html) (accessed 04.09.2024).
- Massimino M., Gandola L., Spreafico F., Biassoni V., Luksch R., Collini P., et al. No salvage using high-dose chemotherapy plus/minus reirradiation for relapsing previously irradiated medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 1358–63.
- Dunkel I.J., Gardner S.L., Garvin J.H. Jr., Goldman S., Shi W., Finlay J.L. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010; 12: 297–303.
- Slavc 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

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 25.01.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: BQCIJC

#### Контактная информация:

Большаков Николай Анатольевич, врач-травматолог-ортопед, заведующий отделением онкологии и детской хирургии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: bolshakovn@yandex.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-36-43

# Биологическая реконструкция: использование малоберцового лоскута при замещении диафизарных дефектов у педиатрических пациентов со злокачественными опухолями костей

Н.А. Большаков<sup>1</sup>, А.Ю. Артемов<sup>1</sup>, А.М. Ворочай<sup>1</sup>, А.С. Слинин<sup>1</sup>, М.В. Тихонова<sup>1</sup>, В.В. Рыбченко<sup>2</sup>, А.В. Александров<sup>3</sup>, Н.С. Грачев<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт клинической хирургии ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Детская городская клиническая больница им. Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

Использование васкуляризованного малоберцового лоскута при замещении пострезекционных дефектов диафиза у пациентов со злокачественными опухолями костей имеет длительную историю и доказало свою эффективность. Его уникальность заключается в том, что вместо массивных титановых эндопротезов используется собственная кость пациента. В период с сентября 2013 г. по сентябрь 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева данная методика использовалась у 32 пациентов. Медиана наблюдения составила 3,2 года. Проведен анализ осложнений согласно классификации E.R. Henderson. Несмотря на высокий процент осложнений (37,5%), получены отличные и хорошие функциональные результаты у 87,5% пациентов. Для их оценки после оперативного лечения использовалась международная шкала MusculoSkeletal Tumor Society Score. Важно отметить, что пациенты после данной операции не имеют ограничений в длине прогулки, могут заниматься спортом, который после эндопротезирования обычно не рекомендуется: делать упражнения для ног со штангой, кататься на беговых лыжах, бегать, заниматься скалолазанием. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.  
**Ключевые слова:** опухоли костей у детей, остеосаркома, адвантиннома, саркома Юинга, органосохраняющие операции, малоберцовый лоскут

Большаков Н.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 36–43. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-36-43

## Biological reconstruction: the use of a fibular flap in the treatment of diaphyseal defects in pediatric patients with malignant bone tumors

N.A. Bolshakov<sup>1</sup>, A.Yu. Artemov<sup>1</sup>, A.M. Vorochay<sup>1</sup>, A.S. Slinin<sup>1</sup>, M.V. Tikhonova<sup>1</sup>, V.V. Rybchenok<sup>2</sup>, A.V. Alexandrov<sup>3</sup>, N.S. Grachev<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Research Institute of Clinical Surgery of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>The N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow, Moscow

The use of vascularized fibula flaps for the reconstruction of diaphyseal defects after resection of malignant bone tumors has a long history and has proved to be an effective method. A unique advantage of this technique is that instead of massive titanium endoprosthesis the patient's own bone is used for repair. Between September 2013 and September 2021, reconstruction using a vascularized fibula flap was performed in 32 patients admitted to the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The median follow-up was 3.2 years. Complications were analyzed according to the Henderson classification. Despite a high rate of complications (37.5%), excellent and good functional results were achieved in 87.5% cases. To evaluate the functional outcomes after surgical treatment, we used the international MusculoSkeletal Tumor Society Score (MSTS). It is important to note that after this type of surgery, there are no restrictions in walking (in terms of distance) and practicing sports activities that are usually not recommended after endoprosthetic reconstruction, such as doing barbell leg exercises, skiing, running, and rock climbing. The study was approved by the Independent Ethics Committee and Scientific Council of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Key words:** bone tumors in children, osteosarcoma, adamantinoma, Ewing sarcoma, limb-sparing surgery, fibular flap

Bolshakov N.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 36–43.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-36-43

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 25.01.2024

Accepted 08.04.2024

#### Correspondence:

Nikolay A. Bolshakov,

an orthopaedic traumatologist, Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery 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: bolshakovn@yandex.ru

Злокачественные новообразования костей у пациентов детского и подросткового возраста являются серьезной проблемой, требующей междисциплинарного подхода. В структуре онкологической заболеваемости среди детей до 18 лет, по разным литературным данным, они составляют до 10% всех злокачественных опухолей. Большинство специалистов отмечают, что пик приходится на вторую декаду жизни [1–4]. В современной онкоортопедии реконструкция массивных пострезекционных костных дефектов распространена достаточно широко. Ее основной целью является восстановление опороспособности и функции конечности [4–7]. На сегодняшний день существует множество видов органосохраняющего хирургического лечения: применяются модульные или индивидуальные раздвижные эндопротезы, импланты, изготовленные при помощи 3D-печати, а также биологическую реконструкцию – методику, при которой используется аутокость пациента, как правило, малоберцовый аутооттрансплантат на сосудистой ножке [6, 8, 9]. Первый трансплантат малоберцовой кости на сосудистой ножке, использованный для восстановления костного дефекта после псевдоартроза большеберцовой кости, описан E. Hahn в 1884 г. [10]. В 1911 г. M. Walter использовал малоберцовую кость без наложения сосудистого анастомоза для пластики дефекта лучевой кости, пораженной остеосаркомой [11]. Развитие микрохирургической техники позволило с 1970-х годов выполнять операцию с наложением артериального и венозного микроанастомозов [5]. Большой вклад в совершенствование данной методики, в том числе дополнительное применение аллогraftа, внес итальянский хирург R. Saranna [5, 12–14].

**Целью работы** является анализ результатов проведенной реконструкции костных дефектов с использованием малоберцового аутооттрансплантата на сосудистой ножке.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с сентября 2013 г. по сентябрь 2021 г. в условиях отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева 32 пациентам выполнена биологическая реконструкция (таблица 1), среди них мальчиков было 18 (56,25%), девочек – 14 (43,75%). Минимальный возраст пациентов – 4 года, максимальный – 17 лет. Медиана возраста – 12,2 года (интерквартильный размах 8,17–14,18 года). В 14 (43,75%) случаях диагностирована остеосаркома, в 16 (50,0%) – саркома Юинга, в 2 (6,25%) – аденокарцинома. Стадирование пациентов производилось согласно классификации Американского объединенного комитета по раку (AJCC). В основном установлены стадии IIb ( $n = 23$ ; 71,9%) и IVa

( $n = 9$ ; 28,1%) (таблица 1). Во всех случаях выполнено хирургическое лечение: в 20 (65,6%) – местное перемещение аутооттрансплантата малоберцовой кости на сосудистой ножке (рисунок 1), в 12 (40,65%) – с наложением микрососудистого анастомоза. В 15 (46,9%) случаях дополнительно выполнена пластика дефекта с использованием аллогraftа (рисунок 2), в 17 (53,1%) – пластика только аутооттрансплантатом малоберцовой кости.

Длина малоберцового лоскута варьировала от 10,5 до 22 см (средний показатель – 15,45 см). Для оценки функционального результата после оперативного лечения использовалась международная шкала Общества по изучению опухолей костно-мышечной системы Musculoskeletal Tumor Society Score (MSTS) [15]. Данная шкала учитывает следующие параметры: болевой синдром, функцию конечности, эмоциональную оценку пациентом; ловкость кисти и способность поднимать предметы для верхней конечности; необходимость использования ортеза и/или дополнительных средств опоры, длину прогулки и походку для нижней конечности. Результат считался отличным при 80–100%, хорошим – при 60–80%, удовлетворительным – при 40–60%.

Для оценки осложнений мы использовали классификацию осложнений биологической реконструкции E.R. Henderson и соавт., модифицированную Международным обществом по изучению органосохраняющих операций (ISOLS) (таблица 2) [16].

Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете SPSS 23.0 с применением методов описательной статистики (средние значения, медианы, интерквартильные размахи), анализ выживаемости – с помощью метода Каплана-Мейера, теста лонг-ранк; язык программирования для статистической обработки данных – R (версия 3.4.1, библиотеки “survival”, “cmprsk”).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Функциональные результаты

Медиана наблюдения составила 3,2 года (интерквартильный размах 1,28–5,75 года). Функциональный результат оценен у 24 пациентов методом анкетирования спустя 1 год от момента хирургического лечения (таблица 3). Отличный функциональный результат достигнут у 15 пациентов (62,5%), хороший – у 6 (25%), удовлетворительный – у 3 (12,5%).

### Онкологические результаты

Гистологически во всех случаях подтверждена R0-резекция. Тем не менее в 4 (12,5%) случаях диагностирован локальный рецидив, все случаи у пациентов с саркомой Юинга.

Таблица 1  
Общая характеристика пациентов

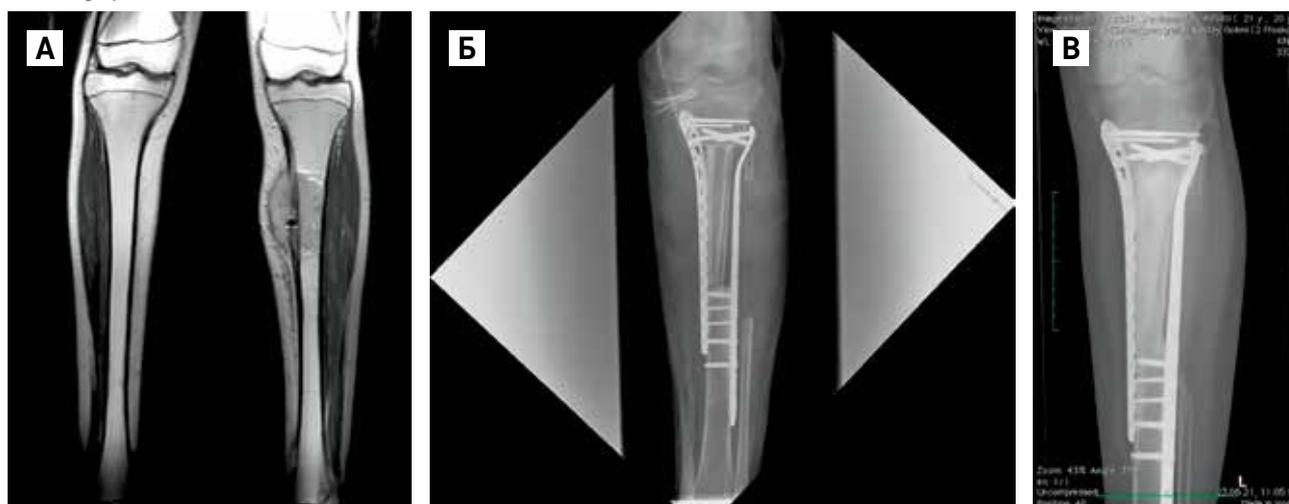
Table 1  
General characteristics of the patients

Пациент Patient	Диагноз Diagnosis	Локализация опухоли Tumor location	Стадия по AJCC AJCC stage	Возраст на момент операции, годы Age at surgery, years	Анастомоз Anastomosis	Аллографт Allograft	Осложнения Complications
1	2	3	4	5	6	7	8
№1	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	12	–	–	Нет No
№2	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	14	–	–	Нет No
№3	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Локтевая кость Ulna	IIb	5	+	–	Нет No
№4	Адамантинома Adamantinoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	4	–	–	Нет No
№5	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	5	–	–	Укорочение конечности, асептическое расхождение швов Shortening of the limb Aseptic wound dehiscence
№6	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	8	+	+	Нет No
№7	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	9	–	–	Нет No
№8	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	4	–	–	Перелом аутоаутографта и металлоконструкции Fracture of the autograft and breakage of metallic hardware
№9	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	14	–	–	Нет No
№10	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	8	+	+	Нет No
№11	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	14	–	+	Асептическое расхождение швов Aseptic wound dehiscence
№12	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	14	–	+	Асептическое расхождение швов Aseptic wound dehiscence
№13	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	7	+	+	Нет No
№14	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	8	+	+	Локальный рецидив, нарушение формирования костной мозоли Local recurrence, impaired callus formation
№15	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	4	–	+	Инфекция Infection
№16	Периостальная остеосаркома Periosteal osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	5	–	+	Нет No
№17	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	12	+	+	Нет No
№18	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	13	–	+	Локальный рецидив Local recurrence
№19	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Бедренная кость Femur	IVa	8	+	+	Локальный рецидив Local recurrence
№20	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	4	+	+	Локальный рецидив, инфекция Local recurrence, infection
№21	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	14	–	+	Инфекция Infection
№22	Периостальная остеосаркома Periosteal Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IVa	14	+	+	Перелом аутоаутографта Fracture of the autograft
№23	Адамантинома Adamantinoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	14	–	+	Нет No
№24	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	15	–	–	Нет No
№25	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IVa	13	+	–	Нарушение формирования костной мозоли Impaired callus formation
№26	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	17	+	–	Нет No
№27	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	7	–	–	Нет No
№28	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	17	–	–	Нет No

1	2	3	4	5	6	7	8
№29	Остеосаркома Osteosarcoma	Бедренная кость Femur	IIb	10	+	–	Нет No
№30	Остеосаркома Osteosarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IVa	11	–	–	Нет No
№31	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Большеберцовая кость Tibia	IIb	13	–	–	Нет No
№32	Саркома Юинга Ewing sarcoma	Плечевая кость Humerus	IIb	14	+	–	Нет No

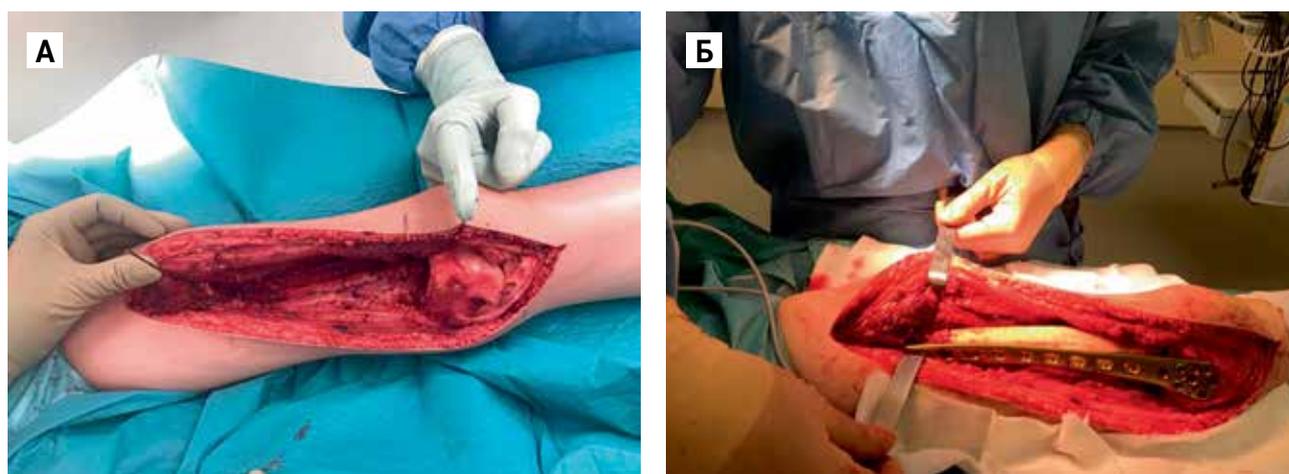
**Рисунок 1**  
Замещение пострезекционного дефекта большеберцовой кости малоберцовым лоскутом и аллогraftом у пациента 14 лет с периостальной остеосаркомой  
А – магнитно-резонансная томография до операции; Б – рентгенография на 1-е сутки после операции; В – рентгенография спустя 12 мес после операции

**Figure 1**  
The reconstruction of the tibial defect with a fibula flap and an allograft in a 14-year-old patient with periosteal osteosarcoma  
A – a magnetic resonance image obtained before surgery; Б – an X-ray image obtained 1 day after surgery; В – an X-ray image obtained 12 months after surgery



**Рисунок 2**  
А – вид операционной раны после удаления остеосаркомы бедра; Б – реконструкция дефекта бедренной кости аллогraftом, малоберцовым лоскутом и остеосинтез пластиной с угловой стабильностью

**Figure 2**  
A – the appearance of the surgical wound after resection of osteosarcoma of the femur; Б – the reconstruction of the femur defect with an allograft and a fibula flap and osteosynthesis with an angular stability plate



Показатель бессобытийной выживаемости при остеосаркоме составил  $85,7 \pm 13,2\%$ , общей выживаемости –  $100\%$ , при саркоме Юинга –  $64,6 \pm 14,3\%$  и  $100\%$  соответственно (рисунок 3). Все пациенты с адамантиномой живы без событий.

**Осложнения**

У 12 (37,5 %) пациентов отмечено 15 случаев осложнений (таблица 4).

В 3 (9,4%) случаях выявлен тип IB – асептический некроз краев послеоперационной раны. Всем выполнено иссечение краев раны с ушиванием дефекта.

Таблица 2

Классификация осложнений биологической реконструкции по E.R. Henderson (ISOLS) [16]

Table 2

Classification of complications after biological reconstruction according to E.R. Henderson (ISOLS) [16]

Тип осложнения Type of complication	Подкатегория Subgroup	Описание Description
I. Повреждение мягких тканей Дефицит или дисфункция мягких тканей, приводящие к нарушению функции конечности I. Soft tissue failure Deficient or dysfunctional soft tissue resulting in compromised limb function	A. Функциональные A. Functional B. Дефект укрытия B. Coverage	Ограничение функции из-за недостаточности мышечно-связочного аппарата Limited function due to insufficient muscular and ligamentous attachment Асептическое расхождение швов Aseptic wound dehiscence
II. Нарушение консолидации Клиническая и рентгенологическая картина нарушения консолидации аутотрансплантата II. Graft-host nonunion Clinical and radiological evidence of autograft-host nonunion	A. С гипертрофией A. Hypertrophic B. С атрофией B. Atrophic	Отсутствие консолидации с образованием костной мозоли Nonunion with callus formation Отсутствие консолидации без образования костной мозоли Nonunion without callus formation
III. Структурные повреждения III. Structural failure	A. Повреждение импланта A. Implant failure B. Повреждение трансплантата B. Graft failure	Поломка пластины или винта, ведущая к нестабильности конструкции Plate or screw breakage leading to construct instability Перелом трансплантата, ведущий к нарушению опороспособности Fracture of a graft leading to reduced supporting ability
IV. Инфекционные осложнения IV. Infectious complications	A. Раннее A. Early B. Позднее B. Late	Инфицирование импланта ранее чем через 6 мес после операции Implant infection < 6 months after surgery Инфицирование импланта позднее чем через 6 лет после операции Implant infection > 6 years after surgery
V. Прогрессия опухолевого заболевания Рецидив или прогрессирование опухоли с контаминацией трансплантата V. Tumor progression Recurrence or progression tumor with graft contamination	A. Мягкие ткани A. Soft tissue B. Кость B. Bone	Прогрессирование опухоли с поражением мягких тканей с контаминацией трансплантата Tumor progression with soft tissue involvement with graft contamination Прогрессирование опухоли с поражением костной ткани с контаминацией трансплантата Tumor progression with bone involvement with graft contamination
VI. Педиатрические осложнения VI. Pediatric complications	A. Блокировка зоны роста A. Physeal arrest B. Дисплазия сустава B. Joint dysplasia	Остановка роста, приводящая к продольной или угловой деформации Growth arrest leading to longitudinal or angular deformity Дисплазия сустава в результате взаимодействия с трансплантатом Joint dysplasia resulting from articulation with graft

Таблица 3

Функциональный результат по шкале MSTS

Table 3

Functional outcomes evaluated using the MSTS score

Результат Outcome	Значение, n (%) Value, n (%)
Отличный Excellent	15 (62,5)
Хороший Good	6 (25)
Удовлетворительный Satisfactory	3 (12,5)

Также у одного из них (пациент №5) проксимальные винты блокируют зону роста (тип VIA), так как по ней выполнена резекция кости. Пациент оставлен под динамическим наблюдением.

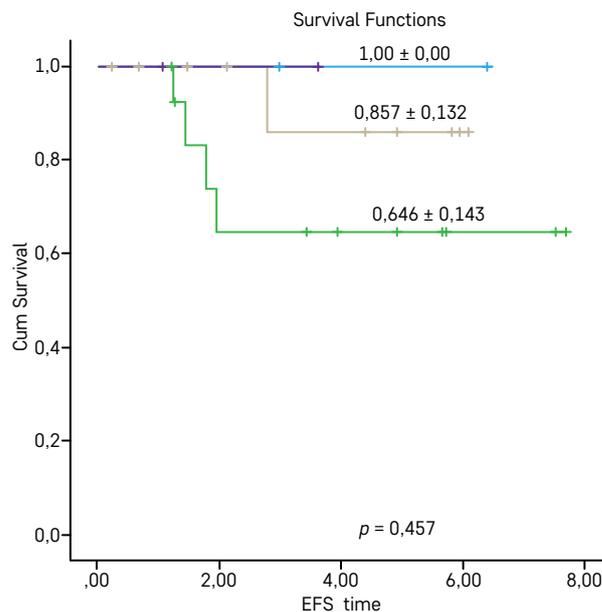
У 1 (3,1%) пациента имелась рентгенологическая картина нарушения консолидации аутотрансплантата с гипертрофией костной мозоли (тип IIA), что потребовало проведения ревизионной операции в объеме костной пластики области нарушения консолидации скользящим костным лоскутом по Хахутову. По данным проведенной компьютерной томографии спустя 1 год отмечается полная консолидация данной области. У 1 (3,1%) пациента с атрофией костной мозоли (тип IIB) выявлен локальный рецидив (пациент №14).

Рисунок 3

Бессобытийная выживаемость при саркоме Юинга (зеленый цвет), остеосаркоме (желтый цвет), адвантиноме (синий цвет)

Figure 3

The event-free survival of the patients with Ewing sarcoma (green), osteosarcoma (yellow), and adamantinoma (blue)







образ жизни и даже заниматься некоторыми видами спорта. Использование данного метода при саркоме Юинга, несмотря на то что ряд авторов сообщают об их успешности, – дискуссионно. Решение должно приниматься междисциплинарной командой, обязательна оценка пораженного сегмента с помощью магнитно-резонансной томографии с контрастом до начала лечения, так как именно по его данным оценивается объем резекции.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Bolshakov N.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6313-6712>

**Artemov A.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2210-6431>

**Vorochay A.M.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8026-0977>

**Slinin A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

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

**Rybchenok V.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9635-891X>

**Alexandrov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6110-2380>

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

## Литература / References

- Ferrari A., Dirksen U., Bielack S. Sarcomas of Soft Tissue and Bone. *Prog Tumor Res* 2016; 43: 128–41.
- Biazzo A., De Paolis M. Multidisciplinary approach to osteosarcoma. *Acta Orthop Belg* 2016; 82 (4): 690–8.
- Harwood J.L., Alexander J.H., Mayer-son J.L., Scharschmidt T.J. Targeted Chemotherapy in Bone and Soft-Tissue Sarcoma. *Orthop Clin North Am* 2015; 46 (4): 587–608.
- Lesensky J., Prince D.E. Distraction osteogenesis reconstruction of large segmental bone defects after primary tumor resection: pitfalls and benefits. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017; 27 (6): 715–27.
- Errani C., Ceruso M., Donati D.M., Manfrini M. Microsurgical reconstruction with vascularized fibula and massive bone allograft for bone tumors. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019; 29 (2): 307–11.
- Puri A. Limb salvage: When, where, and how? *Indian J Orthop* 2015; 49 (1): 46–55.
- Большаков Н.А., Артемов А.Ю., Ворочай А.М., Хамин И.Г., Тихонова М.В., Слинин А.С. и соавт. Эндопротезирование коленного сустава как хирургический этап лечения пациентов детского и подросткового возраста с опухолями костей. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2019; 18 (1): 55–61. DOI: 10.24287/1726-1708-2019-18-1-55-61 [Bolshakov N.A., Artemov A.Yu., Vorochay A.M., Khamin I.G., Tikhonova M.V., Slinin A.S., et al. Endoprosthesis reconstruction, as a surgical treatment of children and adolescence with bone tumors around the knee. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2019; 18 (1): 55–61. (In Russ.)].
- Casali P.G., Bielack S., Abecassis N., Aro H.T., Bauer S., Biagini R., et al. Bone sarcomas: ESMO-Paed-Can-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29: iv79–95.
- Jeys L., Abudu A., Grimer R. Expandable prostheses. *Oper Tech Orthop Surg Oncol* 2014; 46–54.
- Hahn E. Eine Methode, Pseudarthrosen mit großem Defekt zur Ausheilung zu bringen. *Zentralblatt Chir* 1884; 21: 337–41.
- Walter M. Resection De L'extremite Inferieure Du Radius Pour Osteosarcome: Greffe de L'extremite Supérieure Du Péroné. *Bull Et Mem Soc de Chir de Par* 1911; 37: 739–47.
- Zaretski A., Amir A., Meller I., Leshem D., Kollender Y., Barnea Y. Free fibula long bone reconstruction in orthopedic oncology: A surgical algorithm for reconstructive options. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113 (7): 1989–2000.
- Groundland J.S., Binitie O. Reconstruction After Tumor Resection in the Growing Child. *Orthop Clin North Am* 2016; 47 (1): 265–81.
- Muscolo D.L., Ayerza M.A., Aponte-Tinao L., Farfalli G. Allograft reconstruction after sarcoma resection in children younger than 10 years old. *Clin Orthop Relat Res* 2008; 466 (8): 1856–62.
- Davis A.M., Wright J.G., Williams J.I., Bombardier C., Griffin A., Bell R.S. Development of a measure of physical function for patients with bone and soft tissue sarcoma. *Qual Life Res* 1996; 5 (5): 508–16.
- Henderson E.R., O'Connor M.I., Ruggieri P., Windhager R., Funovics P.T., Gibbons C.L. Classification of failure of limb salvage after reconstructive surgery for bone tumours: A modified system including biological and expandable reconstructions. *Bone Joint J* 2014; 96-B (11): 1436–40.
- Kaatsch P., Strothotte J., Becker C., Bielack S., Dirksen U., Blettner M. Pediatric bone tumors in Germany from 1987 to 2011: incidence rates, time trends and survival. *Acta Oncol (Madr)* 2016; 55 (9–10): 1145–51.
- Gatta G., Botta L., Rossi S., Aareleid T., Bielska-Lasota M., Clavel J. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: Results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15 (1): 35–47.
- Gaspar N., Hawkins D.S., Dirksen U., Lewis I.J., Ferrari S., Le Deley M.-C. Ewing sarcoma: Current management and future approaches through collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3036–46.
- Esiashvili N., Goodman M., Marcus R.B. Changes in Incidence and Survival of Ewing Sarcoma Patients Over the Past 3 Decades. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30 (6): 425–30.
- Capanna R., Campanacci D.A., Belot N., Beltrami G., Manfrini M., Innocenti M. A New Reconstructive Technique for Intercalary Defects of Long Bones: The Association of Massive Allograft with Vascularized Fibular Autograft. Long-Term Results and Comparison with Alternative Techniques. *Orthop Clin North Am* 2007; 38 (1): 51–60.
- Houdek M.T., Wagner E.R., Stans A.A., Shin A.Y., Bishop A.T., Sim F.H. What Is the Outcome of Allograft and Intramedullary Free Fibula (Capanna Technique) in Pediatric and Adolescent Patients With Bone Tumors? *Clin Orthop Relat Res* 2016; 474 (3): 660–8.
- Bus M.P.A., Dijkstra P.D.S., van de Sande M.A.J., Taminiau A.H.M., Schreuder H.W.B., Jutte P.C. Intercalary allograft reconstructions following resection of primary bone tumors: A nationwide multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2014; 96 (4): e26.
- Panagopoulos G.N., Mavrogenis A.F., Mauffrey C., Lesensky J., Angelini A., Megaloikonomos P.D. Intercalary reconstructions after bone tumor resections: a review of treatments. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2017; 27 (6): 737–46.
- Andreou D., Bielack S.S., Carrle D., Kevric M., Kotz R., Winkelmann W. The influence of tumor- and treatment-related factors on the development of local recurrence in osteosarcoma after adequate surgery. An analysis of 1355 patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *Ann Oncol* 2011; 22 (5): 1228–35.

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 19.12.2023

Accepted 16.07.2024



EDN: CHYTNG

**Correspondence:**

Hayder H. Hussein,

Department of Physics, Faculty of Science,

University of Kufa, Iraq

E-mail: hayder.alshibana@uokufa.edu.iq

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-44-50

# A comparison of radon and uranium concentrations with the concentrations of some trace elements in lung cancer samples

Ahmed Ali Ghali Al-Khayfawee<sup>1</sup>, Shaymaa Awad Kadhim<sup>2</sup>, Noor Ali Jaafar Al-Quraishi<sup>2</sup>, Hayder H. Hussein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Amal Al Hayat Hospital, Al-Najaf, Iraq

<sup>2</sup>University of Kufa, Iraq

Lung cancer is one of the deadliest cancers in the world. Since this malignancy is influenced by a variety of genetic, environmental, and occupational factors, early diagnosis helps to enhance care and improve treatment outcomes. In this study, we measured the concentrations of some trace elements using the atomic absorption spectroscopy, while radon and uranium concentrations were measured using a nuclear track detector (CR-39) and were then compared to the levels of the trace elements. The study protocol was approved by the local ethics committee. Lung cancer samples were collected at the National Hospital for Oncology and Hematology and medical clinics in the Najaf Governorate, between March 2022 and June 2023. The levels of uranium and four elements (zinc, copper, lead and cadmium) were measured in the serum samples of the affected patients and the controls of both genders. While the cancer patients of both genders had the highest average radon concentrations, lifetime risk ratios and uranium levels, their zinc concentrations were lower than in the healthy controls. The average amounts of copper, cadmium, and lead in the blood samples from the lung cancer patients were greater than those in the control group. There was a positive correlation between uranium concentrations and copper, lead and cadmium levels (indicating that these elements are influenced by mechanical and biological changes), while zinc and uranium concentrations were inversely correlated. A statistical comparison of radon concentrations in both studied groups of both genders revealed that the mean radon levels were significantly higher in the cancer patients compared to the healthy subjects.

**Key words:** trace elements, uranium, lung cancer, Iraq

Ahmed Ali Ghali Al-Khayfawee, et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 44–50. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-44-50

Trace elements are nutritionally essential and must be included in a person's diet. They support such important biological functions as metabolism, tissue healing, growth, and development. People must consume these through their diet or take them as supplements because the human body cannot produce them naturally [1]. However, these elements can be dangerous if consumed in excess. Iron, copper, cobalt, zinc, selenium, chromium, iodine, and molybdenum are all essential micronutrients [2]. Numerous epidemiological studies and experiments on animals demonstrated that trace element deficiencies are the root cause of many health issues [3]. It was shown that a lack of certain trace elements (zinc, in particular) contributes to immune dysfunctions, faster HIV progression, abnormal pregnancies, developmental delays in children and taste disorders [3]. Selenium deficiency was reported to be linked to an increase in cancer and ischemic heart disease rates, while chromium deficiency was associated with the onset of diabetes mellitus and atherosclerosis [4]. This is evidenced by epidemiological studies on hundreds of uranium miners around the world (UNSCEAR, 2000) [5]. Lung cancer can also result from radon exposure in homes (WHO, 2002) [6] and when radon exposure

and smoking are combined, the risk of developing lung cancer increases dramatically. It is thought to rise in a linear fashion with radon exposure. Although the risk increases with higher levels of radon concentration and longer periods of exposure, lung cancer from domestic radon exposure is significantly less common than that from radon exposure in mines [8]. The lifetime risk (LTR) of developing lung cancer from residential radon exposure levels of 20 Bq·m<sup>-3</sup> is 0.3% (3 deaths per 1000 people) (WHO, 2002).

Heavy metal and trace element concentrations in humans have drawn a lot of attention in recent years. It is important to understand whether variations in the concentration of these elements can lead to toxicity or malignant disorders [9]. Since trace elements are required by living organisms only in minute amounts, their excess can result in death or severe dysfunctions. In living tissues, trace element concentrations range from 0.01 to 100 mg/kg. If people or animals consume large amounts of food over an extended period of time, all these necessary trace elements can become harmful [10]. Trace elements do not have detrimental effects when present in low concentrations, which is the primary distinction between them and heavy metals. Heavy metals are generally

dangerous even in relatively small amounts. Body fluids and tissues accumulate a large number of trace elements which, depending on their chemical makeup, can perform a variety of functions [11]. One study showed that patients newly diagnosed with infections had the highest concentrations of trace elements and that the chemotherapy group had higher levels of uranium, radium, and radon in female plasma samples compared to the healthy population. The daily dose of alpha particles from radon progeny ( $^{218}\text{Po}$ ,  $^{214}\text{Po}$ ) was the lowest in the healthy controls, while the largest dose was reported in the cases with new infections, followed by the patients undergoing chemotherapy [12]. There were many studies comparing trace element concentrations in healthy subjects and breast cancer patients [13]. Some researchers also studied concentrations in nails, hair and blood serum samples of diabetic patients [14, 15]. Another study carried out in Najaf, Iraq, that included 101 blood serum samples collected from the patients at the Middle Euphrates Cancer Centre revealed that the cancer patients had higher lead and cadmium concentrations in their blood [16]. There were many studies on the effect of trace element concentrations on lung cancer and breast cancer [13, 17].

**The aim of this study** was to compare trace element levels with uranium concentration and determine whether high or low concentrations of trace elements in the body can increase the risk of developing lung cancer.

---

## MATERIALS AND METHODS

---

The study protocol was approved by the local ethics committee.

### Cadmium

Food is the main source of cadmium exposure, and tobacco smoking is a major cause of cadmium toxicity which can lead to other health issues like cancer, heart disease, and hypertension. Cadmium is classified as a human carcinogen [18]. It is a highly toxic metal that can enter the environment through natural processes or industrial pollution and is found in many places including Belgium, Sweden, the United Kingdom, Japan and China. Cadmium exposure occurs mainly through the consumption of contaminated drinking water or food (such as leafy vegetables, cereals, organ meats, and crustaceans), inhalation of polluted air or work in certain industries. Because tobacco leaves accumulate cadmium similarly to some plant-based foods, smoking tobacco adds an additional burden of cadmium. Smokers have around twice as much cadmium in their bodies as non-smokers [18].

### Copper

Copper is essential for the function of numerous enzymes, which play a significant role in human metabolism. Acidic environments facilitate the solubility of copper ions, thus allowing them to enter the food chain in cupric or cuprous form. In contrast to copper deficiency, copper toxicity is very uncommon in plants. Copper toxicity is usually caused by environmental exposures in animals and humans that have genetic defects in copper metabolism. The richest dietary sources of copper include liver, oysters and other shellfish, dried fruit, milk and dairy products, sesame seeds, sunflower seeds, tahini, and sun-dried tomatoes [19]. Copper in human blood is mostly found in plasma and red blood cells. In red blood cells, around 60% of copper is bound to the metalloenzyme copper-zinc superoxide dismutase; the remaining 40% is weakly bound to other proteins and amino acids [20].

### Lead

There is no feedback mechanism which would limit the absorption of lead in case of a large body burden of this element. Absorbed lead is mostly eliminated through urinary excretion, while lead that is not absorbed is mostly excreted in the feces. Lead and calcium share similar properties, meaning that the distribution of lead throughout the body is somewhat similar to that of calcium. Physiological regulators of calcium metabolism regulate lead metabolism in a similar manner. The bones contain over 90% of total lead in the body. Increased bone turnover in some pathological conditions, such as osteoporosis, and physiological states, such as pregnancy or breastfeeding, result in a higher release of lead from bones. Lead and calcium are released during bone resorption. Lead can be remobilized from bones back into the bloodstream by competing with calcium for binding and transport sites [21].

### Zinc

Zinc is an omnipotent metal of amphoteric nature that tends to react both with acidic and alkaline compounds. The adult body contains about 2–3 grams of zinc. Around 95% of body zinc is intracellular, and the rest is distributed in plasma. The daily need for zinc is between 15 and 20 mg. Copper and zinc compete for absorption from the small intestine. Zinc is primarily excreted through the gastrointestinal tract (2–5 mg every day). It can also be excreted via urine and sweat. Reduced plasma zinc levels are caused by infections, cancer, acute myocardial infarction, blood loss, pregnancy, fluid loss, and the use of oral contraceptives [19].

## Experimental methods

### Atomic absorption spectroscopy

This is a method of analytical chemistry used for the quantitative measurement of certain elements (analytes) in samples. Atomic absorption spectroscopy (figure 1) can be applied to identify more than 70 different elements in solutions or directly in solid samples by means of electrothermal vaporization [22]. The radiation source (a lamp) emits a sharp line spectrum characteristic of the analyte element. The emission beam from the radiation source is then modulated, and the modulated signal passes through the atomic vapour where the radiation is absorbed by the atoms of the analyte. After selection of the desired spectral line by the monochromator, the isolated analyte line falls on the detector, where the light signal is converted into the electric signal. This signal is then amplified by a selective amplifier and recorded by a computer or other reading device [23].

### Solid-state nuclear track detectors

Solid-state nuclear track detection (SSNTD) method is easy to use and reasonably priced. The formation of latent tracks and their subsequent development (visualization) via chemicals or other techniques are the two key processes in SSNTD. SSNTDs are widely used in a large number of fields, including nuclear physics, dosimetry, biology, and medical physics. SSNTDs can be generally divided into 2 types:

- organic detectors made of polymers like Lexan, Makrofol, LR-115, CR-39, CN-85, etc;
- inorganic detectors, such as crystals or glasses.

### Methodology

This type of device can be used to determine radon concentrations (figure 2) by recording tracks of alpha particles emitted from radon. Track density (tracks/cm<sup>2</sup>) is calculated using the following formula [12]:

$$\text{Track density } (\rho) = \frac{\text{Average number of tracks}}{\text{field of view area}} \quad (1),$$

After determining the density of the tracks, radon activity concentration  $C_{Rn}^a$  (Bq/m<sup>3</sup>) can be measured in the headspace of the container at the top of the sample. Radon activity concentration is calculated using the following formula [25]:

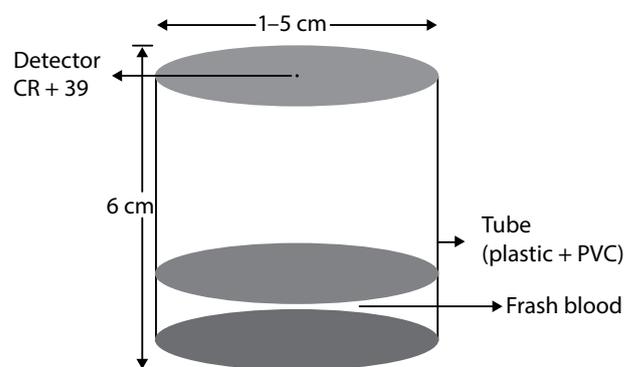
$$C_{Rn}^a = \frac{\rho}{KT} \quad (2),$$

where  $\rho$  is radon-related alpha track density,  $K$  is a calibration factor (or diffusion constant) which varies depending on the geometric dimensions of diffusion chambers), and  $T$  is time of detector exposure.

Figure 1  
Atomic absorption spectroscopy device



Figure 2  
Schematic of the container for the measurement of radon concentration



Using the formula for radioactive equilibrium:

$$\lambda_U N_U = \lambda_{Rn} N_{Rn} \quad (3),$$

where  $\lambda_U$  is the decay constant of uranium,  $4.9 \times 10^{-18}/s$ , one may calculate the number of uranium atoms ( $N_U$ ).

The weight of uranium ( $W_U$ ) in a dry sample is calculated using the following formula [4]:

$$W_U = \frac{N_U A_U}{N_a} \quad (4),$$

where,  $A_U$  is the mass number of uranium (<sup>238</sup>U),  $N_a$  is Avogadro's number,  $6.02 \times 10^{23}$ .

The concentration of uranium in a sample can be calculated using formula 5 [3]:

$$C_U = \frac{WU}{ws} \quad (5),$$

where  $ws$  is sample weight.

We also calculated the LTR (%) of developing lung cancer from radon exposure (ICRP, 1993).

### Sample preparation and collection

A total of 50 blood and serum samples were collected from the patients with lung cancer (25 females and 25 males) at the National Hospital for Oncology and Hematology. Blood samples were processed (dried and grinded) as required by the

methods used to measure radon concentration and other variables [12].

Serum samples were used to measure the concentrations of the studied trace elements. They were prepared using the digestion method [26]. In our study, there were 10 samples obtained from the female healthy controls and 15 samples obtained from the male controls. These samples were collected in cooperation with the Oncology Center and the Blood Bank. The female participants were aged between 40 and 50 years, and the male participants were aged between 40 and 60 years, both healthy controls and lung cancer patients. The preparation, storage, and digestion of the samples were carried out according to the international recommendations [23].

## RESULTS AND DISCUSSION

Tables 1, 2 show radon concentration and LTR of developing lung cancer from exposure to radon. We measured radon concentration in the blood samples of the males and the females and compared the mean, maximum and minimum values in the lung cancer patients and the healthy controls of both genders.

As seen in tables 1, 2, the mean radon concentration in the blood samples of the healthy females was higher than the mean radon concentration in the blood samples of the healthy males. The same observation was found for LTR.

As regards radon concentration in the blood samples of the lung cancer patients, the females showed lower radon concentration than the males, as well as lower LTR.

Using the aforementioned formulas, we determined radon concentration levels in the headspace of the containers with blood of lung cancer patients and healthy controls. The mean radon concentration in the female lung cancer patients was 85.771 (Bq/m<sup>3</sup>), compared to 17.4424 (Bq/m<sup>3</sup>) in the healthy females. A similar correlation between the mean radon concentration levels was observed in males: 104.58 (Bq/m<sup>3</sup>) – in the male lung cancer patients, 15.7284 (Bq/m<sup>3</sup>) – in the healthy males.

We also compared radon concentration levels between the males and females and found that the male lung cancer patients had higher radon concentration levels than the female lung cancer patients, while the healthy males had lower radon concentration levels than the healthy females.

When comparing values of LTR (%) of developing lung cancer from the exposure to radon, we observed a positive correlation between radon concentration level and LTR for both genders.

Using statistical analysis, we drew figure 3, 4 demonstrating a comparison between two genders.

**Table 1**

Radon concentrations (Bq/m<sup>3</sup>) in the blood samples of the male and female healthy controls and their LTR (%) of developing lung cancer from the exposure to radon

Sq.	Female		Male	
	H.C.	LTR %	H.C.	LTR %
1	35.614	0.00356	21.687	0.00217
2	28.651	0.00287	18.253	0.00183
3	8.619	0.00086	19.970	0.00200
4	19.112	0.00191	8.714	0.00087
5	19.970	0.00200	11.290	0.00113
6	23.404	0.00234	12.148	0.00121
7	6.902	0.00069	21.687	0.00217
8	9.573	0.00096	20.829	0.00208
9	10.431	0.00104	23.404	0.00234
10	12.148	0.00121	20.829	0.00208
11	-	-	11.290	0.00113
12	-	-	21.687	0.00217
13	-	-	13.007	0.00130
14	-	-	6.806	0.00068
15	-	-	4.326	0.00043
Mean	17.4424	0.00174	15.7284	0.00157
Max	35.614	0.00356	23.404	0.00234
Min	6.902	0.00069	4.326	0.00043

Note. H.C. – healthy controls.

**Table 2**

Radon concentrations (Bq/m<sup>3</sup>) in the blood samples of the male and female lung cancer patients and their LTR (%) of developing lung cancer from the exposure to radon

Sq.	Female		Male	
	H.C.	LTR %	H.C.	LTR %
1	136.349	0.01363	71.195	0.00712
2	76.442	0.00764	78.159	0.00782
3	64.136	0.00641	79.876	0.00799
4	79.876	0.00799	95.521	0.00955
5	48.587	0.00486	100.767	0.01008
6	95.521	0.00955	81.688	0.00817
7	51.258	0.00513	89.415	0.00894
8	167.639	0.01676	124.139	0.01241
9	100.767	0.01008	96.379	0.00964
10	68.619	0.00686	61.656	0.00617
11	92.086	0.00921	101.626	0.01016
12	33.897	0.00339	110.307	0.01103
13	43.436	0.00434	112.024	0.01120
14	81.688	0.00817	125.951	0.01260
15	58.222	0.00582	110.307	0.01103
16	33.897	0.00339	200.55	0.02006
17	88.557	0.00886	138.925	0.01389
18	110.307	0.01103	72.912	0.00729
19	130.244	0.01302	85.027	0.00850
20	39.048	0.00390	138.067	0.01381
21	75.583	0.00756	124.139	0.01241
22	153.711	0.01537	135.491	0.01355
23	141.501	0.01415	129.386	0.01294
24	142.550	0.01426	90.274	0.00903
25	30.368	0.00304	60.797	0.00608
Mean	85.771	0.00858	104.583	0.01046
Max	167.639	0.01676	200.55	0.02006
Min	30.368	0.00304	60.797	0.00608

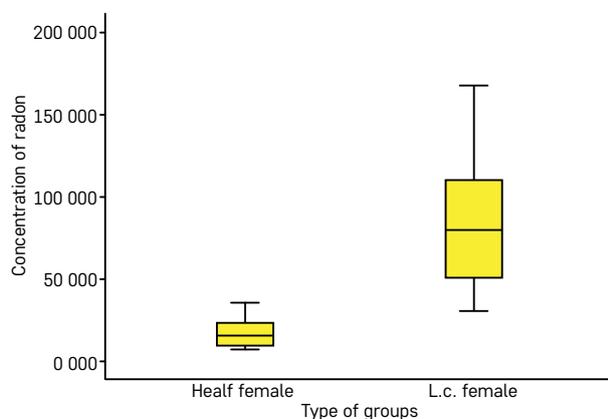
Note. L.C. – lung cancer patients.

Figures 3, 4 and table 3 showed that radon concentration (Bq/m<sup>3</sup>) in the blood serum of the women with lung cancer was higher than that in the healthy women, and it had a high statistical significance; the same result was observed in the men, which indicated that radon concentration was higher in those with lung cancer (for both genders). It is possible to say that it may be among the causes of lung cancer development.

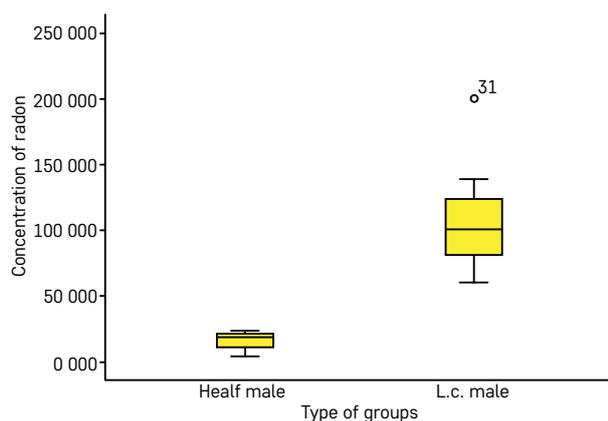
Using statistical analysis, we drew figure 3, 4 demonstrating a comparison between two genders. Figures 3, 4 and table 3 showed that radon concentration (Bq/m<sup>3</sup>) in the blood serum of the women with lung cancer was higher than that in the healthy women, and it had a high statistical significance; the same result was observed in the men, which indicated that radon concentration was higher in those with lung cancer (for both genders). It is possible to say that it may be among the causes of lung cancer development.

The mean concentration of uranium was compared with the mean concentration of the four elements (zinc, copper, lead, and cadmium) for both healthy controls and lung cancer patients. It was observed

**Figure 3**  
Comparison of the mean differences in radon concentrations in blood samples of the healthy females and the female lung cancer patients



**Figure 4**  
Comparison of the mean differences in radon concentrations in the blood samples of the healthy males and the male lung cancer patients



that the female patients had a higher level of uranium content than the healthy females (figure 5).

A similar observation was found for copper, lead, and cadmium, indicating that the elements are subject to mechanical and biological changes. Our findings concurred with those of multiple research studies [16, 17, 27, 28]. As regards zinc, the correlation was opposite: the healthy controls had a higher level of zinc content than the lung cancer patients.

Our analysis showed that the male patients had a higher level of uranium concentration than the male healthy controls. Moreover, a similar observation was found for copper, lead, and cadmium, indi-

**Table 3**  
Statistical results of Levene's test using the SPSS Statistics program for the analysis of radon concentration in the participants of both genders

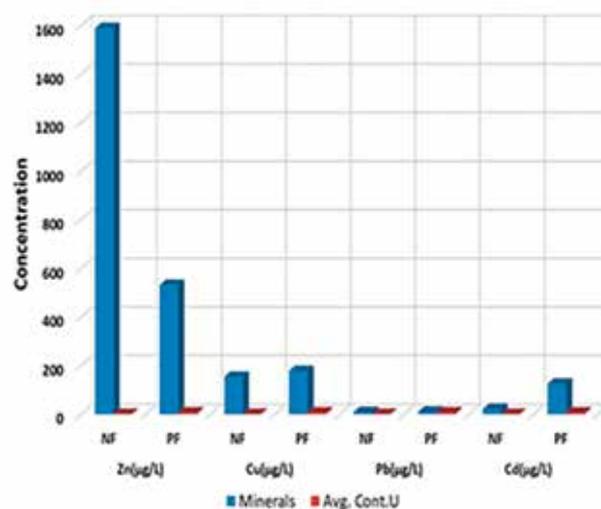
Group	n	Mean	SD	Levene's test		p-value
				F	Sig.	
H.C. (female)	10	17.4424	9.5952	12.153	0.001	0.000**
L.C. (female)	25	85.7715	40.7826			
H.C. (male)	15	15.7284	6.3261	13.303	0.001	0.000**
L.C. (male)	25	104.5831	31.040			

Note. \*\* – p-value was significant; H.C. – healthy controls; L.C. – lung cancer patients.

**Table 4**  
Mean concentrations of the trace elements and uranium in blood and serum samples of the healthy controls and the lung cancer patients (both genders)

Type of element	Study group	Female	Male
Zn, µg/L	Healthy controls	1588.83	1247.02
	Lung cancer patients	531.54	666.75
Cu, µg/L	Healthy controls	152.45	155.61
	Lung cancer patients	176.46	218.59
Pb, µg/L	Healthy controls	8.3	5.38
	Lung cancer patients	10.28	13.4
Cd, µg/L	Healthy controls	21.41	14.02
	Lung cancer patients	123.74	60.87
U, ppb	Healthy controls	1.371	1.237
	Lung cancer patients	6.745	8.224

**Figure 5**  
Mean concentrations of uranium and the trace elements in the healthy females and the females patients

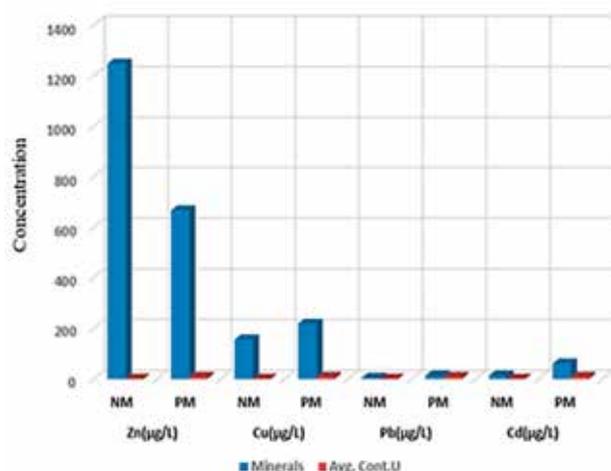


cating that these elements are subject to biological and mechanical changes. In contrast, zinc exhibited an opposite correlation, as shown in *table 4* and *figure 6*: zinc concentration level was higher in the healthy controls when compared to the male patients.

## CONCLUSION

The values of radon concentrations and the percentage of LTR in the cancer patients were

**Figure 6**  
Mean concentrations of uranium and the trace elements in the healthy males and the male patients



higher than in the healthy controls; moreover, these values were higher in the male cancer patients when compared to the female cancer patients.

Statistical tests showed that radon concentrations in the serum of females and males with lung cancer were higher when compared to healthy controls of both genders, which indicates that an increased radon concentration level is one of the causes of lung cancer.

Another conclusion was made in terms of the correlation between trace elements and uranium concentrations. We observed a positive correlation between high levels of copper, lead, and cadmium and high mean concentration of uranium. An inverse correlation was seen between the level of zinc and high mean concentration of uranium. Thus, we can assume that an increase in radon concentration may have a connection to other elements and induce cancer.

## ACKNOWLEDGMENTS

We thank all staff members of the Oncology Center (Iraq) for the facilities provided to accomplish this study.

## FUNDING

The study was not supported by external funding.

## CONFLICT OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to disclose.

## ORCID

Shaymaa Awad Kadhim ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3991-5318>

## References

- Balch P.A. Prescription for nutritional healing. Penguin; 2006.
- Bhattacharya P.T., Misra S.R., Husain M. Nutritional aspects of essential trace elements in oral health and disease: an extensive review. *Scientifica* 2016; 2016: 5464373.
- Osamu W. What are Trace Elements? *Trace Elements* 2004; 351.
- Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011; 283 (2–3): 65–87.
- Jargin S.V. Hormesis and radiation safety norms. *Hum Exp Toxicol* 2012; 31 (7): 671–5.
- Organization W.H. The world health report 2002: reducing risks, promoting healthy life. World Health Organization; 2002.
- National Research Council (US) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Health effects of exposure to radon: BEIR VI. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
- Lubin J.H., Boice J.D. Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (1): 49–57.
- Mahurpawar M. Effects of heavy metals on human health. *Int J Res Granthaalayah* 2015; 530: 1–7.
- Robinson B.H., Banuelos G., Conesa H.M., Evangelou M.W.H., Schulin R. The phytomanagement of trace elements in soil. *CRC Crit Rev Plant Sci* 2009; 28 (4): 240–66.
- Pilarczyk R., Wójcik J., Czerniak P., Sablik P., Pilarczyk B., Tomza-Marciniak A., et al. Concentrations of toxic heavy metals and trace elements in raw milk of Simmental and Holstein–Friesian cows from organic farm. *Environ Monit Assess* 2013; 185: 8383–92.
- Kadhim S.A., Harjan A.H., Alhous S.F., AL-Khafaji Q.S. Study of the difference between uranium concentrations in blood samples of healthy, newly infected and women who took chemotherapy in Iraq, Najaf. in *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing LLC. 2022.
- Atiyah Essia I., Mousa Hamza Z., Awad Kadhim S., Alhous S. Comparison of trace element concentrations in women with breast cancer and lung cancer and healthy women. *Iran J War Public Health* 2022; 14 (2): 197–201.
- Hashoosh M.H., Kadhim S.A. Study of variation in zinc concentration of serum, nails and hair samples of diabetic patients in Iraq (Najaf). in *AIP Conference Proceedings*. 2022. AIP Publishing LLC.
- Mohammad A., Hussein H., Kadhim S., Hashoosh M.,

- Hassan E. A Comparative Study of Lead and Cadmium Concentrations in Serum Samples of Diabetic Patients in Al-Najaf Governorate. *Iran J War Public Health* 2022; 14 (3): 317–21.
16. Kadhim S.A., Hamza Z.M., Al-Jbory A.H., Jabbar H.A., Abdulridha T.T. Assessment of the Pulmonary concentration of Lead and Cadmium in patients with Lung Cancer in Najaf". *Maaen J Med Sci* 2023; 2 (1): 6.
17. Hussein H.H., Alsabari E.K., Kadhim B.A., Hatif K.H., AL-Khafaji Q.S., Hamidi S.A.K. Study the impact of the trace elements between the healthy females and who take chemotherapy for samples of Sera. *Res J Pharm Technol* 2017; 10 (10): 3323–5.
18. Alissa, E.M., Ferns G.A. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J Toxicol* 2011; 2011: 870125.
19. Prashanth L., Kattapagari K.K., Chituri R.T., Baddam V.R., Prasad L.K. A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences* 2015; 4 (2): 75–85.
20. Aliasgharpour M. A review on copper, ceruloplasmin and wilson's disease. *Int J Med Invest* 2015; 4 (4): 344–7.
21. Papanikolaou N.C., Hatzidaki E.G., Belivanis S., Tzanakakis G.N., Tsatsakis A.M. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit* 2005; 11 (10): RA329.
22. Schlemmer G. Atomic absorption spectrometry and atomic fluorescence spectrometry. In *Elemental Analysis*. De Gruyter; 2019. Pp. 14–133.
23. Bader N.R. Sample preparation for flame atomic absorption spectroscopy: an overview. *Rasayan Journal of Chemistry* 2011; 4 (1): 49–55.
24. Bhagwat A. Solid state nuclear track detection: Theory and applications. Indian Society for Radiation Physics; 1993.
25. Aswood M.S., Jaafar M.S., Bauk S. Measuring radon concentration levels in fertilizers using CR-39 detector. *Advanced Materials Research* 2014; 925: 610–3.
26. Alshebly S.A.K., Hussain H.H., Trier S.H., Kadhim B.A. (eds). Serum levels of lead, cadmium and silver in patients with breast cancer compared with healthy females in Iraq. In *AIP Conference Proceedings*. AIP Publishing; 2019.
27. Harjan A.H., Kadhim S.A. Monitoring of cadmium and iron concentrations in healthy and prostate cancer patients in the Middle Euphrates Cancer Center, Najaf, Iraq.
28. Kindiye A. Determining the level of essential and non-essential elements in cow's milk. 2021.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

# Ранние результаты применения протокола NB-HR-2018 у пациентов с нейробластомой группы высокого риска в Республике Беларусь

И.В. Пролесковская<sup>1</sup>, Н.В. Минаковская<sup>1</sup>, О.А. Мишкова<sup>1</sup>, Н.Е. Конопля<sup>2</sup><sup>1</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии», Республика Беларусь, Минский район, д. Боровляны<sup>2</sup>ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Республика Беларусь, Минский район, пос. Лесной

Разработка новых критериев для оптимизации терапии нейробластомы группы высокого риска и внедрение новых подходов к ее лечению являются актуальной проблемой современной детской онкологии. Цель исследования: разработка и внедрение новых критериев высокой и ультравысокой группы риска, внедрение использования тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в качестве терапии консолидации для пациентов с нейробластомой группы высокого риска, оценка переносимости данного подхода к терапии. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь). В 2018 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) был разработан и внедрен протокол NB-HR-2018 с определением новых критериев для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Лечение по новому протоколу получили 23 пациента, 20 из них была выполнена аутологичная ТГСК. Группу сравнения составили 56 пациентов группы высокого риска, получавших терапию по протоколу NB 2004. Применение данного метода достоверно снижает количество рецидивов/частоту прогрессии основного заболевания ( $p = 0,047$ ) и в группе с тандемной ТГСК имеется тенденция к улучшению бессобытийной выживаемости ( $56 \pm 12\% \text{ vs } 36 \pm 6\%$ ;  $p = 0,445$ ). Использование новых критериев для группы высокого риска и новых подходов к терапии (тандемная аутологичная ТГСК) является целесообразным, так как достоверно снижает частоту рецидивов заболевания и удовлетворительно переносится.

**Ключевые слова:** нейробластома, дети, группа высокого риска, тандемная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Пролесковская И.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 51–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

## Early results of treatment in accordance with the NB-HR-2018 protocol in patients with high-risk neuroblastoma in the Republic of Belarus

I.V. Proleskovskaya<sup>1</sup>, N.V. Minakovskaya<sup>1</sup>, O.A. Mishkova<sup>1</sup>, N.E. Konoplya<sup>2</sup><sup>1</sup>Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Borovliany, Minsk District, Belarus<sup>2</sup>The N.N. Alexandrov National Cancer Center, Lesnoy, Minsk District, Belarus

The development of new criteria for high-risk neuroblastoma treatment optimization and the introduction of new approaches to its management are a pressing problem in modern pediatric oncology. In this study, we aimed to develop and implement new high-risk and ultra-high-risk criteria, introduce tandem autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma patients as well as to assess patient tolerability of this treatment. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology. In 2018, a new protocol called NB-HR-2018 was developed and implemented at the Center for Pediatric Oncology, Hematology, and Immunology (Belarus) that included new criteria defining high-risk groups. Twenty-three patients were treated according to the new protocol, with 20 of them receiving autologous HSCT. The comparison group included 56 high-risk patients who had undergone treatment in accordance with the NB 2004 protocol. Tandem auto-HSCT significantly reduces the rates of underlying disease relapse/progression ( $p = 0.047$ ) and demonstrates better event-free survival rates ( $56 \pm 12\% \text{ vs } 36 \pm 6\%$ ;  $p = 0.445$ ). The use of the new high-risk criteria and the new treatment method (tandem autologous HSCT) is concluded to be a reasonable approach since it significantly reduces disease relapse rates and is well tolerated by the patients.

**Key words:** neuroblastoma, children, high-risk group, tandem hematopoietic stem cell transplantation

Proleskovskaya I.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 51–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-51-58

Нейробластома, развивающаяся из примитивных симпатических нейробластов, является типичной опухолью детского возраста и встречается в 7–10% всех злокачественных новообразований у детей [1, 2]. Ежегодно диагностируются 16–18 первичных пациентов в Республике

Беларусь [3]. Прогноз заболевания зависит от терапевтической группы риска, которая определяется стадией заболевания, возрастом пациента, биологическими характеристиками опухоли [4]. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) пациентов группы высокого риска на протоколе NB 2004m,

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 19.01.2024

Принята к печати 08.07.2024



EDN: DGDFTW

### Контактная информация:

Пролесковская Инна Витальевна, канд. мед. наук, доцент, заместитель директора по клинической работе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии»

Адрес: Республика Беларусь, 223053, Минский район, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43  
E-mail: proleskai@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 19.01.2024

Accepted 08.07.2024

### Correspondence:

Inna V. Proleskovskaya, Cand. Med. Sci, Associate Professor, Deputy Clinical Director of the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Belarus  
Address: 43 Frunzenskaya St., Borovliany 223053, Minsk District, Belarus  
E-mail: proleskai@mail.ru

который применялся для лечения пациентов с нейробластомой с 2008 по 2017 г., в Республике Беларусь составила 38% [5]. Основной причиной неудач терапии являлись рецидивы и прогрессия основного заболевания. Разработка новых критериев для определения группы высокого риска и внедрение новых подходов к лечению для данной категории пациентов являются актуальной проблемой современной детской онкологии.

**Цель исследования** – определение эффективности использования тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) в качестве консолидации для пациентов с нейробластомой группы высокого риска, оценка переносимости и безопасности данного подхода к терапии. Настоящее исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» (Республика Беларусь).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2018 г. в Центре детской онкологии, гематологии и иммунологии (Республика Беларусь) был разработан и внедрен протокол NB-HR-2018 для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. В основу протокола были положены новые критерии для выделения пациентов группы высокого риска, разработанные на основе собственных результатов лечения по предыдущему протоколу NB 2004m и данных литературы.

Критериями отнесения пациента к группе высокого риска в данном протоколе являются:

- стадии II–IV и IVs *MYCN*-амплифицированной нейробластомы;
- стадия IV без амплификации *MYCN* у пациентов > 18 месяцев на момент постановки диагноза;
- стадия IV без амплификации *MYCN* у пациентов 12–18 месяцев при наличии одного из следующих факторов: неблагоприятная гистология, индекс ДНК, равный 1, наличие сегментарных и структурных аберраций.

Таким образом, была сужена группа высокого риска по сравнению с протоколом NB 2004m и расширена группа наблюдения (к ней отнесли пациентов со стадией I *MYCN*-позитивной нейробластомы; пациентов со стадией IV нейробластомы до 18 месяцев с отсутствием следующих параметров: неблагоприятная гистология, индекс ДНК, равный 1, наличие сегментарных и структурных аберраций, *MYCN*-амплификации).

Протокол NB-HR-2018 включал в себя такую же индукционную терапию, как и протокол NB 2004m, чередование блоков N5 и N6, где после 4-го либо 6-го блока полихимиотерапии (ПХТ) выполнялось

оперативное лечение при отсутствии выраженных факторов хирургического риска. Если пациент имел выраженные факторы хирургического риска, то для сохранения временных параметров выполнения протокола операция могла быть перенесена на пост-трансплантационный период. После завершения индукционной терапии производилась оценка ответа на терапию.

При полном ответе (ПО) первичная опухоль и метастазы отсутствуют, места, не пораженные на момент постановки диагноза, остаются интактными.

Частичный ответ (ЧО): первичная опухоль – уменьшение > 50%, метастазы – уменьшение всех доступных измерению очагов > 50%, кости и костный мозг (КМ) – уменьшение числа позитивных очагов > 50%; не более одной точки КМ (один позитивный аспират КМ или биопсия позволительны для ЧО, если это репрезентативное снижение числа позитивных точек на момент диагностики) с опухолевыми клетками (если имеет место уменьшение по сравнению с числом пораженных точек на момент постановки диагноза). Места, не пораженные на момент постановки диагноза, остаются не пораженными, нет признаков прогрессии болезни; > 50% уменьшения скелетных очагов патологического накопления метайодбензилгуанидина (МЙБГ) (критерии INGRG).

Если пациент не соответствовал критериям достаточного ответа, ему не предлагалась консолидирующая терапия, для усиления индукции он получал 2 блока TVD (топотекан, винкристин, доксорубин). После этого еще раз проводили оценку ответа на терапию и, если критерии ЧО не достигались, пациент исключался из протокола и переводился на индивидуальную схему лечения.

Критерии достаточного ответа опухоли на терапию для начала этапа консолидации в данном протоколе следующие:

- наличие полной или частичной ремиссии по первичной опухоли, по метастазам либо редукция > 50% метастатических поражений и наличие менее 3 позитивных костных очагов по данным исследования с МЙБГ (не более 3 баллов по системе Curie);
- наличие полной морфологической ремиссии по КМ (2 аспирата КМ, 2 трепанобиопсии КМ);
- отрицательная минимальная остаточная болезнь (МОБ) в КМ ( $TH \leq 0,0002$ ,  $RHOX2B = 0$ ) после окончания индукционной терапии (согласно ранее проведенным собственным исследованиям) [6, 7].

Консолидирующее лечение представлено высокодозной ПХТ (ВДПХТ) с последующей ауто-ТГСК (моно или тандемной). Для пациентов с II и III стадиями *MYC-N* использовалась ауто-ТГСК в монорежиме, в качестве кондиционирования выступала схема BuMe1 (бусульфид внутривенный в виде 2-часовой инфузии каждые 6 ч в течение 4 (или 5)

дней подряд через центральный венозный катетер (дозировка в соответствии с весом пациента) с контролем терапевтической концентрации и короткое внутривенное введение мелфалана в дозе 140 мг/м<sup>2</sup>). Для пациентов с IV стадией болезни использовалось проведение тандемной ауто-ТГСК. В качестве режима кондиционирования при выполнении первой ауто-ТГСК использовалась высокодозная тиотепа (900 мг/м<sup>2</sup>), при второй – схема BuMel. Схема лечения пациентов группы высокого риска представлена на рисунке 1.

После проведения терапии консолидации пациенты наблюдались в условиях консультативно-поликлинического отделения. Дифференцировочная терапия 13-цис-ретиновой кислотой с 2018 г. в монорежиме не используется. В Республике Беларусь применение постконсолидационной иммунотерапии динутуксимабом бета у пациентов с нейробластомой группы высокого риска не является стандартом лечения (препарат не зарегистрирован в стране, не включен в Республиканский формуляр лекарственных средств). Только 3 пациента полностью получили постконсолидационную терапию динутуксимабом бета.

С 2018 г. по 1 октября 2022 г. лечение по протоколу NB-HR-2018 получили 23 пациента. Результаты лечения оценены на 1 октября 2022 г. Для оценки токсичности и переносимости тандемной ауто-ТГСК была выбрана группа сравнения из 63 пациентов,

получивших ауто-ТГСК в монорежиме по протоколу NB 2004m с 2008 по 2017 г. Пациенты группы сравнения были рестратифицированы по новым критериям группы высокого риска. Этим критериям соответствовали 56 пациентов (протокол NB 2004m), данная группа впоследствии использовалась для оценки результатов лечения.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Statistica for Windows XP Professional. Для оценки достоверности различий были использованы тест  $\chi^2$ , критерий Манна–Уитни. Построение кривых выживаемости осуществлялось по методу Каплана–Майера, их сравнение – с использованием теста log-rank. Различия считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С февраля 2018 г. по 1 октября 2022 г. лечение по новому протоколу получили 23 пациента, из них консолидация выполнена 20 (87%) пациентам, 3 (13%) ребенка были исключены из протокола. Два пациента не достигли ПО и/или ЧО и были переведены на схему TVD, однако и в этом случае положительный результат не был достигнут, и пациенты были переведены на индивидуальную схему. Еще 1 пациент имел прогрессирование основного заболевания в течение 3 нед после оперативного лечения. Все эти пациенты имели IV стадию заболевания, множественное

**Рисунок 1**

**Дизайн исследования NB-HR-2018**

CR – ПО; PR – ЧО; SD – стабилизация болезни; PD – прогрессия заболевания; TVD – блок ПХТ (топотекан, винкритстин, доксорубин); HDTT – кондиционирование с использованием высокодозной тиотепы; BuMel – кондиционирование с использованием бусульфана и мелфалана; MIBG+/- – исследование с МИБГ, меченым йодом-123, позитивное/негативное; O – оперативное лечение, если оно не было выполнено до ауто-ТГСК

**Figure 1**

**NB-HR-2018 Study Design**

CR – complete response; PR – partial response; SD – stable disease; PD – progressive disease; TVD – chemotherapy with topotecan, vincristine, doxorubicin; HDTT – conditioning with high-dose thiotepa; BuMel – conditioning with busulfan and melphalan. MIBG+/- – a study with iodine-123-labeled metaiodobenzylguanidine, positive/negative; O – surgery in case it was not performed before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT)



поражение костей и КМ в дебюте болезни; возраст 20, 22 и 36 месяцев; 2 из них имели *MUCN*-амплификацию и 1 – *del1p*.

Характеристика группы: мальчики – 13 (65%), девочки – 7 (35%). Медиана возраста – 3,13 (0,8–7,55) года. *MUCN*-позитивными были 7 (35%) пациентов. После окончания индукционной терапии 12 (60%) пациентов имели ПО или очень хороший ЧО (ОХЧО), 8 (40%) пациентов – ЧО.

Для 18 пациентов планировалось проведение тандемной ауто-ТГСК. Два пациента получили только 1 ауто-ТГСК, так как имели рецидив/прогрессию заболевания после нее. МИБГ-терапию до ауто-ТГСК получили 7 пациентов.

Во всех случаях для проведения ауто-ТГСК использовались периферические стволовые клетки.

В *таблицах 1, 2* приведена характеристика трансплантата для ауто-ТГСК 1 и ауто-ТГСК 2, а также для группы сравнения.

Таким образом, по основным характеристикам трансплантата были сопоставимы.

Медиана времени между первой и второй ауто-ТГСК составила 78 (57–252) дней. У 1 пациента имел место рост МОБ после первой ауто-ТГСК, без признаков рецидива по данным визуализирующих методов. Ему было проведено 2 блока ПХТ (TVD), которые позволили достичь негативной МОБ и выполнить вторую ауто-ТГСК.

Демографическая характеристика исследуемой группы и группы сравнения приведена в *таблице 3*.

Таким образом, по основным демографическим параметрам группы были сопоставимы.

**Таблица 1**

Характеристика трансплантата по ядродержащим клеткам ( $\times 10^8/\text{кг}$ )

Table 1

Nucleated cell count in the graft ( $\times 10^8/\text{kg}$ )

Перцентили Percentiles	Ауто-ТГСК 1 (n = 20) Auto-HSCT 1 (n = 20)	Ауто-ТГСК 2 (n = 18) Auto-HSCT 2 (n = 18)	Ауто-ТГСК в монорежиме (n = 56) Single auto-HSCT (n = 56)	p-value
Минимум Minimum	1,80	1,78	1,31	
25%	2,90	3,25	2,50	
Медиана Median	4,25	4,10	3,40	0,35
75%	6,05	6,77	4,65	
Максимум Maximum	7,40	10,00	8,30	

**Таблица 2**

Характеристика трансплантата по CD 34<sup>+</sup>-клеткам ( $\times 10^6/\text{кг}$ )

Table 2

CD 34<sup>+</sup> cell count in the graft ( $\times 10^6/\text{kg}$ )

Перцентили Percentiles	Ауто-ТГСК 1 (n = 20) Auto-HSCT 1 (n = 20)	Ауто-ТГСК 2 (n = 18) Auto-HSCT 2 (n = 18)	Ауто-ТГСК в монорежиме (n = 56) Single auto-HSCT (n = 56)	p-value
Минимум Minimum	2,30	2,30	2,30	
25%	3,38	3,60	3,60	
Медиана Median	4,90	4,93	4,93	1,0
75%	11,00	6,55	6,55	
Максимум Maximum	17,80	17,40	17,40	

**Таблица 3**

Демографическая характеристика групп пациентов

Table 3

Demographic characteristics of the patients

Параметр Parameter	Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)	Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)	p-value
Всего, n (%) Total, n (%)	20 (100,0)	56 (100,0)	
Пол, n (%) Gender, n (%)			
Мальчики Boys	13 (65)	32 (57,1)	0,539
Девочки Girls	7 (35)	24 (42,9)	
Возраст, годы Age, years			
Минимум Minimum	0,82	0,62	
Медиана Median	3,13	2,85	0,879
Максимум Maximum	7,55	7,71	

Оценка ранних результатов терапии проведена по состоянию на 01.10.2022. Бессобытийная выживаемость (БСВ) в группе тандемной ТГСК составила 56%, в группе сравнения – 36%, таким образом, имеется тенденция к лучшей выживаемости пациентов из группы тандемной ауто-ТГСК ( $p = 0,445$ ) (рисунок 2). Медиана наблюдения для пациентов без событий в группе тандемной ауто-ТГСК составила 3,2 года, в группе сравнения – 10,3 года.

В таблице 4 представлена характеристика основных событий, где можно отметить уменьшение количества рецидивов в группе с тандемной ауто-ТГСК на 25% (35% против 60,7%), данные статистически достоверны ( $p \leq 0,05$ ).

Оценка токсичности III и IV степени при проведении тандемной ауто-ТГСК и в группе сравнения приведена в таблице 5.

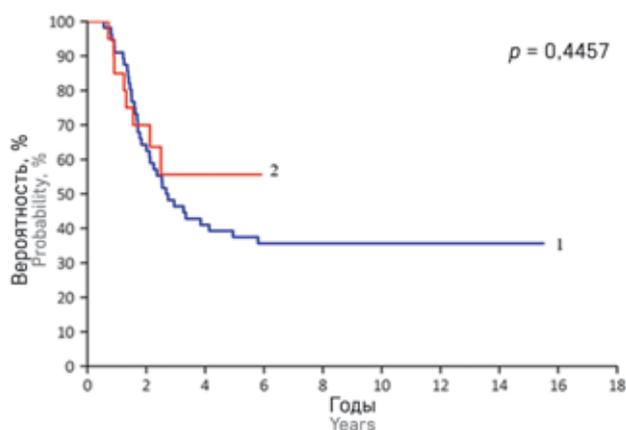
Токсичность после проведения тандемной ауто-ТГСК (оценивалась по второй ауто-ТГСК) и в группе сравнения (ауто-ТГСК в монорежиме) оценивалась по шкале СТАЕ 5.0. Таким образом, в 2 группах ожидаемо отмечалась высокая гематологическая токсичность, на втором месте – токсичность для органов желудочно-кишечного тракта и на третьем – инфекционная токсичность. В обеих группах отмечалось по 1 случаю смерти вследствие токсичности от ауто-ТГСК. В группе с одной ауто-ТГСК это была 1 (1,6%) смерть от инфекционной токсичности, связанная с развитием тяжелой аденовирусной пневмонии. В группе с тандемной ауто-ТГСК – 1 (2,9%) случай развития сверхтяжелой веноокклюзионной болезни печени (без ответа на введение дефибротида), что послужило причиной смерти пациента. Статистически достоверная разница между 2 группами пациентов по оцениваемым видам токсичности

#### Рисунок 2

БСВ пациентов с нейробластомой  
1 – ауто-ТГСК в монорежиме (протокол NB 2004m),  $n = 56$ , без событий – 20,  $36 \pm 6\%$ ; 2 – тандемная ауто-ТГСК (протокол NB-HR-2018),  $n = 20$ , без событий – 12,  $56 \pm 12\%$

#### Figure 2

Event-free survival of the patients with neuroblastoma  
1 – single auto-HSCT (the NB 2004m protocol),  $n = 56$ , 20 patients – no events,  $36 \pm 6\%$ ; 2 – tandem auto-HSCT (the NB-HR-2018 protocol),  $n = 20$ , 12 patients – no events,  $56 \pm 12\%$



была зафиксирована только для инфекционной токсичности, что, скорее всего, связано с улучшением опыта команды трансплантологов по ведению тяжелого цитопенического синдрома. Что касается гематологической токсичности, не обнаружено достоверного увеличения длительности тромбоцитопении и нейтропении у пациентов, перенесших тандемную ауто-ТГСК (рисунок 3). Медиана длительности нейтропении в обеих группах составила 11 дней ( $p = 1$ ), медиана длительности тромбоцитопении в группе ауто-ТГСК в монорежиме – 15 дней, в группе тандемной ауто-ТГСК – 14 дней ( $p = 0,68$ ).

Таким образом, из вышеизложенного можно сделать вывод, что выполнение тандемной ауто-ТГСК является процедурой с приемлемой токсичностью и удовлетворительной переносимостью. Применение данного метода достоверно снижает количество рецидивов/частоту прогрессии основного заболевания, и в группе с тандемной ауто-ТГСК имеется тенденция к улучшению БСВ.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нейробластома – одно из немногих злокачественных новообразований, при которых была доказана эффективность ауто-ТГСК. Это может быть связано с увеличением дозы нескольких химиотерапевтических агентов, а не с эффектом ауто-ТГСК. Также, возможно, что трансплантированные аутологичные иммунные эффекторные клетки способны распознавать и уничтожать опухоль после изменений, вызванных режимом лечения, таких как презентация нового опухолеспецифического антигена или устранение ингибирующих опухолеассоциированных макрофагов в микроокружении [8].

«Золотым стандартом» в США, Западной Европе и России для лечения пациентов группы высокого риска является следующий подход: проведение индукционной терапии, оперативного лечения, консолидирующей терапии в виде ВДПХТ и ауто-ТГСК в монорежиме, далее следует этап постконсолидации в виде иммунотерапии анти-GD2-антителами [9, 10].

Различные исследовательские группы в США и Европе изучают эффективность использования тандемной ауто-ТГСК для лечения пациентов с нейробластомой группы высокого риска. В печати имеются данные о последнем из рандомизированных исследований группы COG Julie R. Park (2016), включавшем в себя 652 пациента с впервые установленной нейробластомой высокого риска, которые получили 6 циклов индукционной ПХТ, включая 2 первых цикла топотекана/циклофосфана с последующим забором периферических стволовых клеток. Рандомизация происходила на момент окончания индукции на одну ВДПХТ СЕМ или тандемную (ТС:СЕМ). Пациенты высо-

кого риска без *MYSN*-амплификации с III стадией старше 18 месяцев и с IV стадией от 12 до 18 месяцев без рандомизации получали только 1 стандартную ауто-ТГСК.

Были рандомизированы 355 пациентов (СЕМ – 179; ТС:СЕМ – 176) и 27 без рандомизации

получали СЕМ. Иммунотерапию, согласно исследованию COG, получали 249 нерандомизированных пациентов. Результаты проведенного исследования представлены в таблице 6. Было сделано заключение, что тандемная миелоаблативная консолидация

**Таблица 4**  
Характеристика событий в группах сравнения

Table 4  
Events in the compared groups

Событие Event	Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)		Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)		p-value
	n	%	n	%	
Всего Total	56	100,0	20	100,0	
Смерть в ремиссии Death in remission	1	1,8	1	5,0	0,4408
Вторичные опухоли Secondary tumors	1	1,8	0	0,0	0,5475
Рецидивы/прогрессия Relapse/progression	34	60,7	7	35,0	0,0477
Без событий No events	20	35,7	12	60,0	0,0590

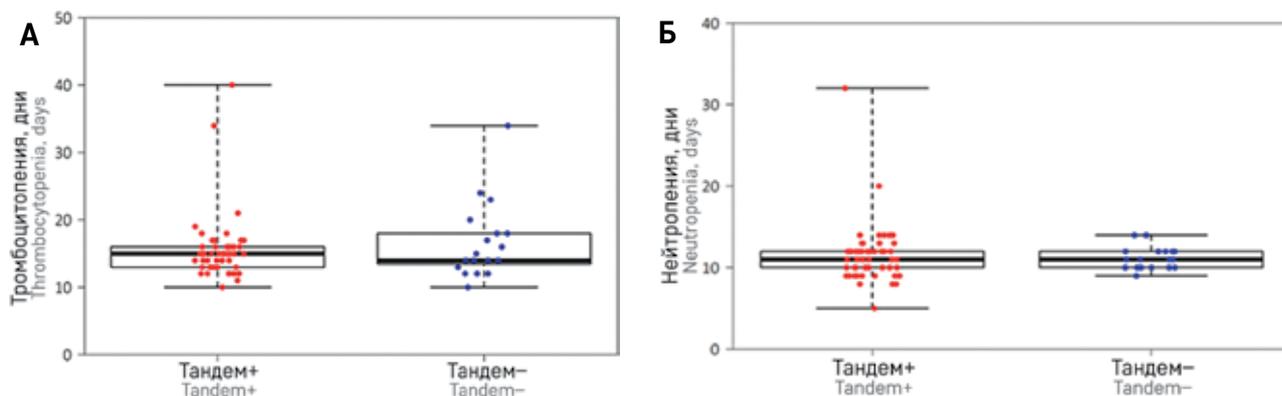
**Таблица 5**  
Частота значимых эпизодов токсичности (III и IV степени)

Table 5  
The rate of significant toxicity (grades III and IV)

Токсичность Toxicity	Тандемная ауто-ТГСК (NB-HR-2018) Tandem auto-HSCT (NB-HR-2018)		Ауто-ТГСК в монорежиме (NB 2004m) Single auto-HSCT (NB 2004m)		p-value
	n	%	n	%	
Всего Total	20	100,0	56	100,0	
Гематологическая Hematologic	20	100,0	51	91,1	0,167
Дерматологическая Skin	1	5,0	0	0,0	0,092
Желудочно-кишечная Gastrointestinal	10	50,0	29	51,8	0,891
Кардиотоксичность Cardiotoxicity	0	0,0	2	3,6	0,392
Инфекционная Infections	6	30,0	32	57,1	0,037
Легочная Pulmonary	0	0,0	1	1,8	0,547
Надпочечниковая Adrenal	0	0,0	1	1,8	0,547
Веноокклюзионная болезнь печени Hepatic veno-occlusive disease	1	5,0	0	0,0	0,092
Почечная Renal	0	0,0	1	1,8	0,547
Печеночная Hepatic	2	10,0	3	5,4	0,472

**Рисунок 3**  
Длительность тромбоцитопении (А) и нейтропении (Б), дни

Figure 3  
The duration of thrombocytopenia (A) and neutropenia (Б), days



**Таблица 6**  
Результаты исследования группы COG

Table 6  
COG study results

Когорта Cohort	n	Трехлетняя БСВ, % Three-year EFS, %	p-value	Трехлетняя ОВ, % Three-year OS, %	p-value
CEM	179	48,8 ± 4,0		69,0 ± 3,6	
ТС:CEM	176	61,8 ± 4,1	0,0082	73,8 ± 3,7	0,2563
Иммунотерапия Immunotherapy					
CEM	129	55,4 ± 4,6		75,7 ± 3,9	
ТС:CEM	120	73,7 ± 4,4	0,0009	86,3 ± 3,4	0,0158

улучшает результаты лечения группы пациентов с нейробластомой высокого риска, особенно при использовании постконсолидационной иммунотерапии (Clinical trial information: NCT00567567 [11]).

Julie R. Park, проанализировав эти результаты в 2019 г. [12], приходит к тому же выводу по прошествии 3 лет после рандомизации: БСВ для пациентов из группы тандемной ауто-ТГСК – 61,6% (95% доверительный интервал (ДИ) 54,3–68,9) и для пациентов из группы с одной ауто-ТГСК – 48,4% (95% ДИ 41,0–55,7).

Трехлетняя БСВ и общая выживаемость (ОВ) для тех, кто получил иммунотерапию, выше в группе тандемной ауто-ТГСК по сравнению с группой с одной ауто-ТГСК (БСВ: 73,3% (95% ДИ 65,2–81,3) vs 54,7% (95% ДИ 46,1–63,3);  $p = 0,004$ ; ОВ: 84,0% (95% ДИ 77,3–90,7) vs 73,5% (95% ДИ 65,8–81,1);  $p = 0,04$ ).

В Европе группа из Франции использовала тандемную ауто-ТГСК для лечения пациентов группы ультравысокого риска, которая определялась следующим образом: IV стадия на момент постановки диагноза или в рецидиве, возраст старше 1 года на момент постановки диагноза, меньше чем 40 на момент окончания индукции по метастазам (уменьшение меньше чем на 50% объема метастатического поражения) и более 3 очагов патологического накопления МЙБГ после 2 линий терапии у пациентов младше 10 лет либо отсутствие полной ремиссии по метастазам у пациентов старше 10 лет после первой линии химиотерапии. В последние годы возраст 10 лет был изменен на возраст 5 лет. Так, в группе ультравысокого риска с вышеупомянутыми критериями при стандартной терапии для высокого риска 3-хлетняя БСВ составила 15%, тогда как использование для этой категории больных тандемной ауто-ТГСК (высокодозная тиотепа – первая ауто-ТГСК, через 2 мес схема ВиMel – вторая ауто-ТГСК) увеличило ее до 37%. Токсичность при использовании 2 режимов была приемлемой, однако после применения схемы ВиMel отмечалась более продолжительная тромбоцитопения [13].

Тандемная ауто-ТГСК в данном исследовании привела к статистически значимому улучшению БСВ

по сравнению с однократной трансплантацией у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Эти результаты согласуются с данными более ранних исследований, демонстрирующих, что индукционная химиотерапия с последующей консолидацией аутологичным трансплантатом улучшает БСВ по сравнению с менее интенсивной консолидацией [4, 14, 15] и что дальнейшая интенсификация консолидации приносит пользу некоторым пациентам.

Было обнаружено, что использование при нейробластоме GD2-направленных антител в сочетании с цитокинами и изотретиноином является эффективным способом устранения МОБ, сохранявшейся после консолидационной терапии [9]. Данный подход стал стандартом лечения для постконсолидационной терапии.

Чтобы предоставить данные, соответствующие современным стандартам лечения нейробластомы высокого риска, был проведен апостериорный анализ среди рандомизированных пациентов, которые также получали постконсолидационную иммунотерапию. Тандемная трансплантация была связана с улучшением как БСВ, так и ОВ, что позволяет предположить, что вторая трансплантация может быть эффективной для снижения опухолевой нагрузки в начале иммунотерапии.

Качество жизни пациентов, проходящих терапию нейробластомы высокого риска, и их семей значительно ухудшается из-за частых и длительных госпитализаций. Ожидается, что терапия нейробластомы высокого риска будет связана с долгосрочной токсичностью, включая нарушения слуха, дисфункцию почек, риск второго рака, бесплодие и нарушение роста [8, 16, 17]. Будущие исследования, описывающие распространенность этих и других долгосрочных заболеваний, необходимы. Будет важно сравнить долгосрочные результаты у лиц, получивших однократную и тандемную консолидацию. Кроме того, идентификация новых групп пациентов с более благоприятным прогнозом на основе вновь выявленных клинических или биологических особенностей может устранить необходимость тандемной консолидации у некоторых пациентов в будущем.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В Республике Беларусь применение постконсолидационной иммунотерапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска не является стандартом лечения (препарат не зарегистрирован в стране, не включен в Республиканский формуляр лекарственных средств). Использование новых критериев для группы высокого риска и новых подходов к терапии (тандемная ауто-ТГСК) является целесоо-

бразным, так как достоверно снижает частоту рецидивов заболевания и удовлетворительно переносится.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

**Proleskovskaya I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1145-7263>

**Konoplya N.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0592-7182>

## Литература / References

- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., et al. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078. DOI: 10.1038/nrdp.2016.78
- Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P. F., et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015; 33 (27): 3008–17. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4648
- Пролесковская И.В., Быданов О.И., Конопля Н.Е. Эпидемиология нейробластомы у детей в Республике Беларусь. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2021; 8 (1): 35–42. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-1-35-42 [Proleskovskaya I.V., Bydanov O.I., Konoplya N.E. Epidemiology of neuroblastoma in children in the Republic of Belarus. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2021; 8 (1): 35–42. (In Russ.)].
- Berthold F., Ernst A., Hero B., Klingebiel T., Kremens B., Schilling F.H., et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *Br J Cancer* 2018; 119 (3): 282–90. DOI: 10.1038/s41416-018-0169-8
- Пролесковская И.В., Конопля Н.Е. Результаты лечения нейробластомы группы высокого риска у детей в Республике Беларусь. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа* 2022; 8 (4): 389–98. [Proleskovskaya I.V., Konoplya N.E. Treatment results in children with high-risk neuroblastoma in the Republic of Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe* 2022; 8 (4): 389–98. (In Russ.)].
- Praliaskouskaya I., Kustanovich A., Movchan L., Vashkevich E., Budanov A., Aleinikova O. Value of the MMD and MRD in Patients with Neuroblastoma. *Advances in Neuroblastoma Research. Anr Congress*, 13<sup>th</sup>–16<sup>th</sup> May 2014, Cologne, Germany. Abstracts. Pot. 119. P. 23.
- Praliaskouskaya I., Pakhomava I., Romantsova A., Budanov O., Aleinikova O. Prognostic value of minimal residual disease in high-risk neuroblastoma group: protocol NB 2004m, end of induction. ANR2018, San Francisco, May 9<sup>th</sup>–12<sup>th</sup>, 2018. Abstract Book ANR 2018. P. 3.
- Cohen L.E., Gordon J.H., Popovsky E.Y., Gunawardene S., Duffey-Lind E., Lehmann L.E., Diller L.R. Late effects in children treated with intensive multimodal therapy for high-risk neuroblastoma: high incidence of endocrine and growth problems. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49 (4): 502–8. DOI: 10.1038/bmt.2013.218
- Yu A.L., Gilman A.L., Ozkaynak M.F., London W.B., Kreissman S.G., Chen H.X., et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (14): 1324–34. DOI: 10.1056/NEJMoa0911123
- Ladenstein R., Potschger U., Pearson A.D.J., Brock P., Luksch R., Castel V., et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): An international, randomized, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 500–14. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30070-0
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Lerner Cohn S., Hogarty M.D., et al. A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl; abstr. LBA3).
- Park J.R., Kreissman S.G., London W.B., Naranjo A., Lerner Cohn S., Hogarty M.D., et al. Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322 (8): 746–55. DOI: 10.1001/jama.2019.11642
- Pasqualini C., Dufour C., Goma G., Raquin M.-A., Lapiere V., Valteau-Couanet D. Tandem high-dose chemotherapy with thiotepa and busulfan–melphalan and autologous stem cell transplantation in very high-risk neuroblastoma patients. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 227–31.
- Matthay K.K., Villablanca J.G., Seeger R.C., Stram D.O., Harris R.E., Ramsay N.K., et al.; Children's Cancer Group. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341 (16): 1165–73. DOI: 10.1056/NEJM199910143411601
- Pritchard J., Cotterill S.J., Germond S.M., Imeson J., de Kraker J., Jones D.R. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomized trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44 (4): 348–57. DOI: 10.1002/xbc.20219
- Gurney J.G., Tersak J.M., Ness K.K., Landier W., Matthay K.K., Schmidt M.L. Children's Oncology Group. Hearing loss, quality of life, and academic problems in long-term neuroblastoma survivors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics* 2007; 120 (5): e1229–36. DOI: 10.1542/peds.2007-0178
- Moreno L., Vaidya S.J., Pinkerton C.R., Ross Pinkerton C., Lewis I.J., Imeson J., et al.; European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) (formerly UKCCSG). Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (7): 1135–40. DOI: 10.1002/xbc.24452

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

# Вторичные злокачественные опухоли у пациентов после терапии нейробластомы: опыт одного Центра

Д.Т. Уталиева, Д.Ю. Качанов, М.Я. Ядгаров, А.С. Саломатина, А.Е. Друй, Н.С. Грачев, Р.А. Моисеенко, Н.В. Бабаскина, Г.А. Новичкова, Т.В. Шаманская

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

Интенсификация терапии у пациентов с нейробластомой (НБ) группы промежуточного/высокого риска привела к улучшению выживаемости, но в то же время в группе выживших отмечается высокая частота встречаемости отдаленных побочных эффектов (ОПЭ) терапии. Самым серьезным ОПЭ является развитие вторичных злокачественных опухолей (ВЗО) с частотой встречаемости 1,2%. В исследование включены 176 выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, которые получили лечение на базе ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра им. Дмитрия Рогачева. Специфическое лечение проводилось по модифицированному протоколу GPOH NB-2004 с января 2012 г. по декабрь 2019 г. Режимы высокодозной химиотерапии включали карбоплатин/этопозид/мелфалан (СЕМ) (до июля 2013 г.) и треосульфан/мелфалан (Тreo/MeI) (с июля 2013 г. по настоящее время). С июля 2014 г. пациентам с НБ группы высокого риска с сохранением метаболически активной опухоли после этапа индукции проводилась терапия <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанидином (<sup>131</sup>I-МИБГ-терапия). Тридцать шесть (20%) пациентов, включенных в исследование, развили рецидив заболевания. Терапия рецидива проводилась в зависимости от инициальной группы риска, объема предшествующей терапии и характера рецидива. Медиана времени наблюдения от даты постановки диагноза НБ до даты последнего наблюдения за пациентами, включенными в исследование, составила 76 мес (разброс 37–152 мес). Дата проведения анализа – 31.12.2023. Всем пациентам при выявлении ВЗО проводилось молекулярно-генетическое исследование для поиска герминальных и соматических вариантов в генах в лаборатории молекулярной биологии и лаборатории молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Использовались метод высокопроизводительного секвенирования ДНК, выделенной из ткани опухоли, для поиска соматических вариантов (панель «Генетическая характеристика детских солидных опухолей (Pediatric oncopanel v.4.2)») и полногеномное секвенирование ДНК, выделенной из периферической крови пациента, в целях поиска герминальных мутаций в генах, ассоциированных с синдромами предрасположенности к опухолям. В ходе исследования выявлено 3 (1,7%) случая ВЗО: папиллярная карцинома щитовидной железы ( $n = 2$ ), вторичный острый миелоидный лейкоз ( $n = 1$ ). Возраст пациентов на момент постановки диагноза НБ, которые развили ВЗО, составил 39, 52 и 55 месяцев. В 2 случаях пациенты изначально были из группы высокого риска и в 1 – с комбинированным рецидивом из группы промежуточного риска. Высокодозная химиотерапия проведена 2 пациентам группы высокого риска в первой линии и 1 пациенту группы промежуточного риска в рецидиве. <sup>131</sup>I-МИБГ-терапия в первой линии и лучевая терапия на область головы в рецидиве проводились в 1 случае. Время развития ВЗО от даты диагноза НБ составило 66,5, 76,5 и 56,6 мес. Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ промежуточного/высокого риска через 5, 6 и 7 лет составила 0,73% (95% доверительный интервал (ДИ) 0,01–5,07), 1,64% (95% ДИ 0,41–6,44) и 2,75% (95% ДИ 0,88–8,42) соответственно. В ходе молекулярно-генетического анализа в образцах ткани опухоли были выявлены соматические генетические варианты, в то время как герминальных мутаций в генах, составляющих регион интереса, обнаружено не было. ВЗО являются редким, но грозным осложнением терапии пациентов с НБ. Важное значение имеет тщательное динамическое наблюдение за больными с НБ, завершившими лечение, с формированием алгоритма обследования на основе объема проведенной терапии.

**Ключевые слова:** дети, нейробластома, вторичные злокачественные опухоли, вторичный миелоидный лейкоз, папиллярный рак щитовидной железы

Уталиева Д.Т. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 59–67.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

## Second malignant neoplasms after neuroblastoma treatment: a single center experience

D.T. Utalieva, D.Yu. Kachanov, M.Ya. Yadgarov, A.S. Salomatina, A.E. Druy, N.S. Grachev, R.A. Moiseenko, N.V. Babaskina, G.A. Novichkova, T.V. Shamanskaya

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

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 07.06.2024  
Принята к печати 08.07.2024



EDN: EZRIYQ

### 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@dgoi.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 07.06.2024

Accepted 08.07.2024

**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 Samoy Mashela St., Moscow 117997, Russia

E-mail: dinara.utralieva@dgoi.ru

Treatment intensification in patients with intermediate- and high-risk neuroblastoma (NB) has led to improved survival rates. However, NB survivors face a high risk of long-term side effects associated with intensified therapy, with second malignant neoplasms (SMN) being the most serious and occurring in 1.2% of cases. Our study included 176 cancer survivors who had been treated for intermediate- and high-risk NB 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. Specific treatment was carried out according to the modified GPOH NB-2004 protocol from January 2012 to December 2019. High-dose preparative chemotherapy regimens included carboplatin/etoposide/melphalan (CEM) (until June 2013) and treosulfan/melphalan (TreoMel) (from July 2013). Starting from July 2014, high-risk NB patients with metabolically active residual tumors received <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) therapy after induction chemotherapy. Thirty-six (20%) patients enrolled in our study developed disease relapse. Treatment for relapsed NB depended on the initial risk group, the extent of previous therapy and the type of relapse. The median follow-up time from the date of diagnosis of NB to the date of last follow-up for the patients included in the study was 76 months (range 37–152 months). The final analysis was performed on 31 December 2023. All the patients diagnosed with a second malignancy underwent molecular genetic testing for germline and somatic gene variants at the Laboratory of Molecular Biology and the Laboratory of Molecular Oncology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. High-throughput sequencing of DNA isolated from tumor tissues was used for the detection of somatic variants (Genetic Characteristics of Pediatric Solid Tumors panel (Pediatric Oncopanel v.4.2)) and whole-genome sequencing of DNA isolated from the patients' peripheral blood was utilized for the detection of germline mutations in genes associated with tumor predisposition syndromes. Three (1.7%) out of 176 patients developed SMNs: papillary thyroid carcinoma ( $n = 2$ ) and secondary acute myeloid leukemia ( $n = 1$ ). At the diagnosis of NB, they had been aged 39, 52, and 55 months. Two of them had been initially stratified to the high-risk group, and one case had been allocated to the intermediate-risk group (and subsequently developed a combined relapse). The two patients from the high-risk group received high-dose chemotherapy as a part of frontline treatment, while the patient with intermediate-risk NB was given high-dose chemotherapy at the time of relapse. <sup>131</sup>I-MIBG-therapy as a component of frontline therapy and cranial radiotherapy at relapse were performed in one case. The time from the date of NB diagnosis to the development of second malignancy was 66.5, 76.5, and 56.6 months. The cumulative incidence of SMN in the patients diagnosed with intermediate- and high-risk NB after 5, 6, and 7 years was 0.73% (95% confidence interval (CI) 0.01–5.07), 1.64% (95% CI 0.41–6.44), and 2.75% (95% CI 0.88–8.42), respectively. Our molecular genetic analysis revealed the presence of somatic genetic variants in the tumor tissue samples, however, no germline mutations were found in the regions of interest. Second malignancies are rare but serious complications of NB treatment. It is important to closely follow-up surviving patients after treatment for NB, and a follow-up care program should be based on the extent of the prior treatment.

**Key words:** children, neuroblastoma, second malignant tumors, secondary myeloid leukemia, papillary thyroid cancer

Utalieva D.T., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 59–67.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-59-67

**Н**ейробластома (НБ) является самой частой экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на долю которой приходится 7–8% всех злокачественных новообразований (ЗНО) у пациентов 0–14 лет [1]. Благодаря риск-адаптированному подходу к терапии НБ отмечено улучшение 5-летней общей выживаемости (ОВ) для пациентов группы наблюдения, превышающей 90%, и для пациентов группы высокого риска, составляющей 40–50% [2, 3]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно пациентов группы высокого риска, обусловлено интенсификацией терапии и, следовательно, значительно более высоким риском развития отдаленных побочных эффектов (ОПЭ), включая вторичные злокачественные опухоли (ВЗО) [4]. ВЗО являются наиболее грозным и значимым ОПЭ, который связан с объемом проведенной терапии, включая цитостатические препараты, лучевую терапию (ЛТ) и терапию <sup>131</sup>I-метайодбензилгуанидином (<sup>131</sup>I-МИБГ-терапия) [1, 5–8]. В то же время в 8,5% случаев у выживших пациентов причиной развития ВЗО могут являться синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям, например синдром Ли–Фраумени, синдромы множественной эндокринной неоплазии 1 и 2, синдром фон Гиппеля–Линдау, синдром Беквита–Видемана и др. [7].

В данной работе проанализирован риск развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, получивших лечение в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены 176 пациентов с НБ группы высокого ( $n = 104$ ) и промежуточного ( $n = 72$ ) риска, которые получили специфическое лечение по модифицированному протоколу GPOH NB-2004 (схема терапии представлена на рисунках 1, 2) [8]. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Терапия проводилась на базе НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева с января 2012 г. по декабрь 2019 г. Обязательным критерием включения в исследование было завершение специфического лечения на момент проведения анализа данных.

Согласно модифицированному протоколу NB-2004 пациенты группы промежуточного риска получали индукционную терапию, состоящую из альтернирующих курсов по схемам N5 и N6, суммарно предусмотрено 6 курсов, 4 курса по схеме N7 с использованием циклофосфида с проведением дифференцирующей терапии 13-цис-ретиновой кислотой (13-цис-ПК) [8]. Хирургический этап лечения выполнялся после 4-го или 6-го курса индукционной химиотерапии (ХТ). ЛТ была рекомендована пациентам старше 1 года с метаболически активной остаточной первичной опухолью после 6 курсов индукционной ХТ и хирургического вмешательства перед этапом поддерживающей терапии, суммарная очаговая доза (СОД) составляла 21 Гр в рамках протокола. Проведение <sup>131</sup>I-МИБГ-терапии у

пациентов группы промежуточного риска не предусматривалось (рисунк 1).

Пациенты группы высокого риска получали индукционную терапию по схеме N5/N6, суммарно предусмотрено проведение 6 курсов [8]. При отсутствии прогрессии после этапа индукции следующим этапом было проведение высокодозной ХТ с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Оперативное вмешательство проводилось пациентам после 4-го или 6-го курса индукционной ХТ (рисунк 2). Режимы кондиционирования включали карбоплатин/этопозид/мелфалан (СЕМ) (до июня 2013 г.) и тресульфан/мелфалан (Тгео/Мел) (после июня 2013 г.). С июля 2014 г. пациентам с сохранением метаболически активной опухоли после этапа индукции проводилась  $^{131}\text{I}$ -МИБГ-терапия, которая выполнялась до начала высокодозной ХТ. Доза препарата составляла 12 МКи/кг. С ноября 2019 г. пациентам группы высокого риска, достигшим хорошего ответа на этап индукции, предусматривалось в качестве постконсолидационного лечения проведение 5 курсов анти-GD2-иммунотерапии динутуксимабом бета в сочетании с терапией 13-цис-РК.

В рамках протокола лечения ЛТ рассматривалась пациентам с метаболически активной остаточной первичной опухолью после 6 курсов индукционной ХТ и хирургического вмешательства перед этапом аутологичной ТГСК и при наличии резидуальных солитарных метастатических очагов в СОД 21–36 Гр.

В исследуемой группе у 36 пациентов отмечено развитие рецидива заболевания, из них 22 (61%) ребенка изначально были отнесены к группе высокого риска, 14 (39%) – к группе промежуточного риска. Характеристика рецидива и объем противорецидивной терапии представлены в таблице 1.

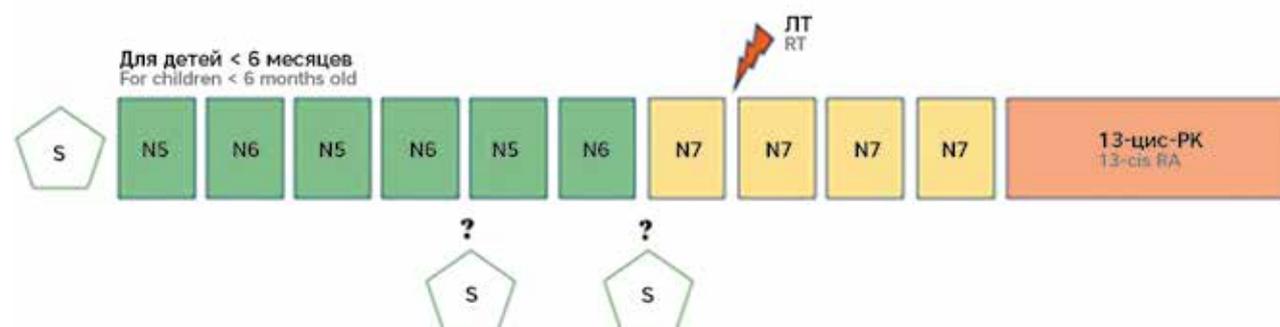
Всем пациентам, развившим ВЗ0, проводилось молекулярно-генетическое исследование в лаборатории молекулярной онкологии и лаборатории молекулярной биологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, использовалось таргетное высокопроизводительное секвенирование ДНК, выделенной из ткани опухоли, для поиска соматических вариантов (панель «Генетическая характеристика детских солидных опухолей (Pediatric Oncopanel v.4.2)») и полногеномное секвенирование ДНК лейкоцитов периферической крови в целях поиска герминальных мутаций

#### Рисунок 1

Схема терапии для пациентов группы промежуточного риска согласно протоколу NB-2004  
S – операция; N4, N5, N6, N7 – курсы ХТ

Figure 1

Treatment regimen for patients with intermediate-risk neuroblastoma (NB) according to the NB-2004 protocol  
S – surgery; N4, N5, N6, N7 – chemotherapy courses; RT – radiation therapy; 13-cis RA – 13-cis Retinoic acid treatment

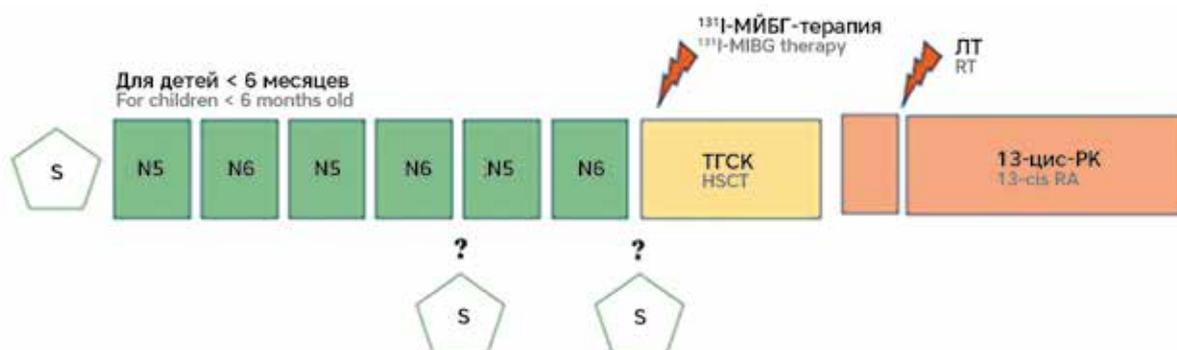


#### Рисунок 2

Схема терапии для пациентов группы высокого риска согласно протоколу NB-2004  
S – операция; N4, N5, N6 – курсы ХТ

Figure 2

Treatment regimen for patients with high-risk NB according to the NB-2004 protocol  
S – операция; N4, N5, N6 – курсы ХТ;  $^{131}\text{I}$ -МИБГ –  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation



в генах, ассоциированных с синдромами предрасположенности к опухолям.

### Статистический анализ

Непрерывные переменные были описаны с использованием медиан и межквартильных диапазонов, категориальные переменные – с использованием частоты и процентов. Время до развития В30 рассчитывали от момента диагноза НБ до момента диагноза В30. С использованием метода Каплана–Майера была оценена кумулятивная частота развития В30 с 95% доверительными интервалами (ДИ). Все виды статистического анализа проводились с использованием программного обеспечения Stata версии 17.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Медиана времени наблюдения за 176 пациентами, включенными в исследование, составила

Таблица 1

Характеристика рецидива и объем противорецидивной терапии ( $n = 36$ )

Table 1

Types of relapses and the extent of treatment for relapses ( $n = 36$ )

Параметр Parameter	Группа высокого риска ( $n = 22$ ) High-risk group ( $n = 22$ )	Группа промежуточного риска ( $n = 14$ ) Intermediate-risk group ( $n = 14$ )
Локальный рецидив ( $n = 16$ ) Local relapse ( $n = 16$ )	10/16	6/16
Метастатический рецидив ( $n = 13$ ) Metastatic relapse ( $n = 13$ )	9/13	4/13
Комбинированный рецидив ( $n = 7$ ) Combined relapse ( $n = 7$ )	3/7	4/7
Операция Surgery	13/22	11/14
TOTEM	1/22	1/14
IT	17/22	2/14
ICE	2/22	2/14
N8	3/22	1/14
N5/N6	1/22	5/14
ЛТ RT	15/22	5/14
$^{131}\text{I}$ -МИБГ-терапия $^{131}\text{I}$ -MIBG-therapy	6/22	
ТГСК HSCT	9/22	4/14
Иммунотерапия Immunotherapy	11/22	2/14
ALK-ингибиторы ALK inhibitors	1/22	0/14
13-цис-ПК 13-cis RA	3/22	4/14
CCV/CCVE	5/22	2/14

Примечание. TOTEM – топотекан/темозолomid; IT – иринотекан/темозолomid; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид; N8 – топотекан, циклофосфамид, этопозид; N5 – цисплатин, этопозид, винкрестин; N6 – винкрестин, дакарбазин, ифосфамид, доксорубин; CCV/CCVE – винбластин, целекоксид, циклофосфамид/винбластин, целекоксид, циклофосфамид, этопозид.

Notes: TOTEM – topotecan/temozolomide; IT – irinotecan/temozolomide; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide; N8 – topotecan, cyclophosphamide, etoposide; N5 – cisplatin, etoposide, vincristine; N6 – vincristine, dacarbazine, ifosfamide, doxorubicin; CCV/CCVE – vinblastine, celecoxib, cyclophosphamide/vinblastine, celecoxib, cyclophosphamide, etoposide.

79 мес (разброс 37–152 мес) от момента постановки первичного диагноза. Медиана возраста на момент проведения анализа – 101 месяц (разброс 46–212 месяцев). Значительный удельный вес пациентов группы промежуточного риска в анализируемой когорте был связан с особенностями формирования данной выборки и лучшим прогнозом заболевания в этой группе риска по сравнению с группой высокого риска.

В ходе проспективного исследования выявлено 3 (1,7%) случая В30: папиллярная карцинома щитовидной железы ( $n = 2$ ) и вторичный острый миелоидный лейкоз ( $n = 1$ ). Общая характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 2

Characteristics of the patients included in the study

Характеристика Characteristics	Пациенты, развившие В30, $n$ (%) Patients who developed SMN, $n$ (%)	Пациенты без В30, $n$ (%) Patients without SMN, $n$ (%)
Пол: Sex:		
мальчики male	2 (66,6)	75 (43,3)
девочки female	1 (33,3)	98 (56,6)
Возраст на момент постановки НБ, месяцы: Age at the time of diagnosis of NB, months:		
< 18	0	81 (47)
≥ 18	3 (100)	92 (53)
Локализация первичной опухоли: Site of primary tumor:		
шея neck	0	4 (2,3)
заднее средостение posterior mediastinum	0	17 (9,8)
забрюшинно внеорганно extraorgan retroperitoneal space	3 (100)	65 (37,6)
надпочечник adrenal gland	0	73 (42,2)
малый таз lesser pelvis	0	1 (0,6)
более одной локализации more than one site	0	11 (6,5)
Стадия: Stage:		
1	0	6 (3,5)
2	1 (33,3)	9 (5,2)
3	1 (33,3)	31 (17,9)
4	1 (33,3)	121 (69,9)
4S	0	6 (3,5)
Группа риска: Risk group:		
промежуточный риск intermediate risk	1 (33,3)	71 (41)
высокий риск high risk	2 (66,6)	102 (59)
МУСН: amplified	1 (33,3)	50 (29)
нет амплификации non-amplified	1 (33,3)	117 (68)
gain	1 (33,3)	6 (3)
Рецидив/прогрессия: Relapse/progression:		
да yes	3/3 (100)	33 (19)
нет no	0	140 (81)

Note. SMN – second malignant neoplasm.

Возраст пациентов на момент установления диагноза ВЗО составил 106, 112 и 128 месяцев. Вторичный острый миелоидный лейкоз установлен у мальчика через 56,6 мес после постановки диагноза НБ, получившего инициальную терапию для пациентов группы промежуточного риска и терапию рецидива, включавшую 6 курсов по схеме TOTEM, высокодозную ХТ (треосульфат/мелфалан) и аутологичную ТГСК, ЛТ на область рецидива опухоли, локализованной в забрюшинном пространстве (СОД – 21 Гр), метронормную терапию по схеме CCV/CCVE [9]. Через 1 мес после завершения терапии рецидива у ребенка отмечались жалобы на боли в области шеи и фебрильную лихорадку. В гемограмме выявлены изменения: бластоз до 30%, лейкоцитоз до  $95 \times 10^9/\text{л}$ , тромбоцитопения до  $17 \times 10^9/\text{л}$ , снижение гемоглобина до 82 г/л. По данным сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -метайодбензилгуанидином очагов патологического накопления радиофармпрепарата не определялось. В миелограмме бластные клетки составили более 20%, иммунофенотип бластной популяции соответствовал острому миелоидному лейкозу, М4-вариант с коэкспрессией CD19. Методом флуоресцентной гибридизации *in situ* выявлены хромосомные перестройки 46,XY, der(6)t(6;11)(p21;q13), перестроек гена *MLL* не обнаружено. По данным ликворограммы патологии не выявлено. Таким образом, у пациента имело место развитие вторичного острого миелоидного лейкоза, в связи с чем проводилась специфическая терапия по данному заболеванию, включая аллогенную ТГСК. В настоящее время пациент жив в ремиссии, длительность наблюдения 93 мес [10].

Развитие папиллярного рака щитовидной железы (pT1bN0M0 и pT2N1bM0) у пациентов с рецидивом НБ группы высокого риска диагностировано через 67,5 и 76,5 мес соответственно от момента постановки диагноза и через 10 и 16 мес соответственно от завершения терапии по поводу НБ. В обоих случаях карцинома щитовидной железы выявлена случайно при плановом проведении ультразвукового исследования. Один пациент получил  $^{131}\text{I}$ -МЙБГ-терапию в первой линии, через 12 мес после которой был установлен первичный гипотиреоз. Обоим больным выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в первом случае – тиреоидэктомия с микрохирургическим невролизом возвратных гортанных нервов и центральной шейной лимфодиссекцией VI–VII уровней, во втором – тиреоидэктомия, центральная шейная лимфодиссекция VI–VII уровней, биопсия лимфатических узлов клетчатки боковой области шеи (для определения тактики) с последующей двусторонней лимфодиссекцией. В настоящее время пациенты живы с длительностью наблюдения 81 и 82 мес соответственно. Общий объем прове-

денной терапии у пациентов с ЗНО представлен в таблице 3.

Кумулятивная частота развития ВЗО через 5, 6 и 7 лет у пациентов с НБ промежуточного/высокого риска составила 0,73% (95% ДИ 0,01–5,07), 1,64% (95% ДИ 0,41–6,44) и 2,75% (95% ДИ 0,88–8,42) соответственно (таблица 4, рисунок 3).

Молекулярно-генетическое исследование ткани первичной (НБ) и метакронной (папиллярный рак щитовидной железы) опухолей пациента №1 не выявило клинически значимых соматических или потенциально герминальных вариантов. В ткани первичной опухоли (НБ) пациента №2 был выявлен соматический вариант в сайте сплайсинга гена *BRCA2* с.8331+1G>A с долей альтернативного аллеля (ДАА) 17%. Вариант был интерпретирован как имеющий потенциальное клиническое значение (уровень IIC), согласно рекомендациям Ассоциации молекулярной патологии (Association for Molecular Pathology), Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology), Колледжа американских патологов (College of American Pathologists). В ткани папиллярной карциномы щитовидной железы данного пациента были обнаружены следующие генетические варианты: *DICER1* с.5439G>T, p.Glu1813Asp (ДАА 27%), *DICER1* с.1976dup, p.Asp660Ter (ДАА 21%) и *TP53* с.401T>G, p.Phe134Cys (ДАА 45%). Отсутствие данных генетических вариантов в ткани первичной опухоли позволяет однозначно охарактеризовать их как соматические. Следует отметить, что в образце карциномы щитовидной железы вариант в гене *BRCA2* также не был выявлен.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

НБ является одной из самых частых экстракраниальных солидных опухолей у детей, при этом в 50% случаев пациенты с данным заболеванием относятся к группе высокого риска. Интенсивная мультимодальная терапия привела к улучшению ОВ в группе пациентов промежуточного/высокого риска [11]. Тем не менее улучшение результатов лечения, особенно пациентов группы высокого риска, обусловлено значительным риском развития ОПЭ, включая ВЗО. Развитие ВЗО является редким, но грозным ОПЭ у выживших пациентов и может служить причиной ранней смерти. Так, в 2009 г. С. Laverdiere и соавт. опубликовали работу, которая была направлена на анализ ОПЭ у 954 выживших с НБ, получавших лечение в период с 1970 по 1986 г. В ходе анализа было выявлено 30 случаев ВЗО, среди которых наблюдались гематологические злокачественные заболевания ( $n = 3$ ), рак щитовидной железы ( $n = 8$ ), почечно-клеточный рак ( $n = 5$ ), саркомы

мягких тканей ( $n = 3$ ), рак молочной железы ( $n = 2$ ), опухоль головного мозга ( $n = 1$ ) и др. ( $n = 7$ ). Кумулятивная частота развития ВЗО увеличилась со временем наблюдения и составила 3,5% и 7% через 25 лет и 30 лет соответственно после постановки диагноза НБ [12]. Также было показано, что выжившие пациенты чаще развивали ВЗО, чем их братья и сестры [12].

В нашей работе мы оценили частоту встречаемости ВЗО у 176 выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска, получавших интенсивное мультимодальное лечение, в том числе

противорецидивную терапию. Стоит отметить, что ВЗО в 2 случаях развились у пациентов группы высокого риска и рецидивом заболевания в возрасте старше 18 месяцев на момент постановки диагноза НБ. Всем пациентам, развившим ВЗО, проводилась высокодозная ХТ с аутологичной ТГСК: в первой линии терапии ( $n = 2$ ), в рецидиве ( $n = 1$ ). Особенностью описанного нами случая является развитие раннего вторичного острого миелоидного лейкоза у ребенка с НБ группы промежуточного риска, который получил программную терапию по протоколу NB-2004 и интенсивную противорецидивную терапию, в том

**Таблица 3**

Характеристика и объем терапии пациентов, развивших ВЗО ( $n = 3$ )

Table 3

Characteristics and the extent of treatment given to the patients who developed SMN ( $n = 3$ )

Параметр Parameter	Пациент №1 Patient 1	Пациент №2 Patient 2	Пациент №3 Patient 3
Терапия первой линии First-line treatment			
Стадия Stage	4	2	3
Группа риска Risk group	Высокая High	Высокая High	Промежуточная Intermediate
Терапия Therapy	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6	6 курсов по схеме N5/N6 6 courses of N5/N6
<sup>131</sup> I-МИБГ-терапия <sup>131</sup> I-MIBG-therapy	Да Yes	Нет No	Нет No
Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)	Нет No
ЛТ RT	Забрюшинное пространство (36 Гр) Retroperitoneum (36 Gy)	Нет No	Нет No
Характер рецидива Type of relapse	Метастатический Metastatic	Локальный Local	Комбинированный Combined
Объем противорецидивной терапии Extent of treatment for relapse			
Схема противорецидивной терапии Relapse therapy regimen	IT (12 курсов) IT (12 courses)	IT (12 курсов) IT (12 courses)	TOTEM (6 курсов) TOTEM (6 courses)
Лучевая терапия в рецидиве Radiation therapy at relapse	Головной мозг (36 Гр) Brain (36 Gy)	Забрюшинное пространство (36 Гр) Retroperitoneum (36 Gy)	Забрюшинное пространство (21 Гр) Retroperitoneum (21 Gy)
Аутологичная ТГСК Autologous HSCT	Нет No	Нет No	1 (режим Treo/Mel) 1 (Treo/Mel regimen)
Метрономная терапия в рецидиве Metronomic therapy at relapse	CCVE (24 курса) CCVE (24 courses)	CCVE (2 курса) CCVE (2 courses)	CCVE (18 курсов) CCVE (18 courses)
Иммунотерапия в рецидиве Immunotherapy at relapse	Динутуксимаб бета Dinutuximab beta	Динутуксимаб бета Dinutuximab beta	Нет No
Первичный гипотиреоз до развития рака щитовидной железы Primary hypothyroidism before the development of thyroid cancer	Да Yes	Нет No	Нет No
ВЗО SMN	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Рак щитовидной железы Thyroid cancer	Вторичный острый миелоидный лейкоз Secondary acute myeloid leukemia

**Таблица 4**

Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска

Table 4

The cumulative incidence of SMN in the patients with intermediate- and high-risk NB

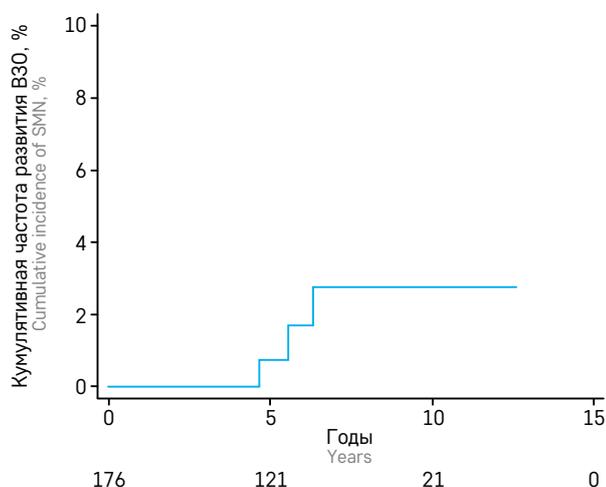
Время постановки диагноза НБ, годы Time from NB diagnosis, years	Число пациентов, $n$ Number of patients, $n$	ВЗО, $n$ SMN, $n$	Кумулятивная частота развития ВЗО, % (95% ДИ) Cumulative incidence, % (95% CI)
3–4	176	0	0
4–5	152	1	0,73 (0,01–5,07)
5–6	121	2	1,64 (0,41–6,44)
6–7	97	3	2,75 (0,88–8,42)

**Рисунок 3**

Кумулятивная частота развития ВЗО у пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска

**Figure 3**

The cumulative incidence of SMN in the patients with intermediate- and high-risk NB



числе аутологичную ТГСК и метрономную терапию на основе циклофосфида и этопозид. В работе M. Applebaum и соавт. впервые продемонстрировано развитие вторичного острого миелоидного лейкоза у выживших пациентов с НБ группы промежуточного/высокого риска в течение 5 лет после постановки диагноза. В ходе работы выявлено, что у пациентов с НБ группы высокого риска частота развития ВЗО выше и составляет 1,8% (95% ДИ 1,0–2,6) в сравнении с пациентами группы промежуточного риска – 0,38% (95% ДИ 0,22–0,94) ( $p = 0,01$ ) [4]. А стандартизированное отношение заболеваемости вторичным острым миелоидным лейкозом составило 106,8 (95% ДИ 28,7–273,4) для пациентов с НБ группы высокого риска в сравнении с пациентами группы промежуточного риска – 127,7 (95% ДИ 25,7–373,3) [4].

При анализе литературных данных обращает на себя внимание связь между характером ВЗО и сроком ее развития. Во многих работах было отмечено, что выжившие пациенты в течение 5 лет после постановки диагноза НБ чаще развивали гематологические злокачественные заболевания (лейкоз, лимфома), а через 5–10 лет наблюдались вторичные солидные опухоли (саркомы, карцинома) [4, 12]. По мнению многих авторов, раннее развитие гематологических злокачественных заболеваний связано с применением химиопрепаратов, оказывающих мутагенное воздействие на клетки организма [13]. Так, применение высоких доз ингибиторов топоизомеразы II (этопозид) приводило к развитию раннего вторичного острого миелоидного лейкоза, в то время как поздний вторичный острый миелоидный лейкоз диагностирован у пациентов, получивших высокие дозы алкилирующих препаратов (мелфалан, циклофосфамид,

ифосфамид) [13, 14]. Было показано, что пациенты, получившие терапию ингибиторами топоизомеразы II в дозе от 1200 до 6000 мг/м<sup>2</sup> или антрациклины в дозе более 170 мг/м<sup>2</sup>, имели риск развития вторичного острого миелоидного лейкоза в 7 раз выше (95% ДИ 2,6–19) в сравнении с больными, которые получили терапию низкими дозами [15].

Вторым фактором риска развития ВЗО помимо ХТ является ЛТ. Интересные данные были получены при анализе 544 выживших пациентов с НБ, получивших лечение с 1948 по 1986 г. [16]. В течение среднего периода наблюдения 15 лет (разброс 5–38 лет) отмечались 13 случаев ВЗО, среди которых чаще всего развивался рак щитовидной железы ( $n = 5$ ), также описаны случаи рака молочной железы ( $n = 3$ ), глиобластомы ( $n = 1$ ), саркомы мягких тканей ( $n = 1$ ), остеосаркомы ( $n = 1$ ). Авторами опубликованной работы была доказана роль ЛТ в возникновении ВЗО, при этом относительный риск составил 4,3 (95% ДИ 0,8–78) [16].

За последние несколько лет заболеваемость вторичной карциномой щитовидной железы у выживших пациентов увеличивается и до сегодняшнего момента установлено, что ЛТ является независимым фактором риска [17]. В нашей практике наблюдалось развитие папиллярного рака щитовидной железы после ЛТ на область головы в объеме 36 Гр. В одной из работ L. Veiga и соавт. была описана роль алкилирующих агентов в возникновении рака щитовидной железы у выживших, но при этом общая кумулятивная доза ЛТ на область щитовидной железы была  $\leq 20$  Гр ( $p = 0,006$ ) [18]. При более высокой дозе ЛТ влияние ХТ на ВЗО снижалось ( $p = 0,03$ ) [18]. Многими авторами был отмечен дозозависимый эффект ЛТ, т. е. при повышении общей кумулятивной дозы ЛТ на область щитовидной железы более 30 Гр риск развития рака щитовидной железы у выживших пациентов снижался [19].

Есть данные о том, что <sup>131</sup>I-МЙБГ-терапия повышает риск появления вторичного рака щитовидной железы [20, 21]. В литературе описано 3 случая развития рака щитовидной железы у пациентов после <sup>131</sup>I-МЙБГ-терапии [20, 22]. Объяснением данной патологии была недостаточная блокада щитовидной железы и, как следствие, повреждение ее фолликулярных клеток свободным радиоактивным йодом. Приблизительно 2–5% введенного <sup>131</sup>I-МЙБГ попадает в кровотоки в виде свободного радиоактивного йода, вызывая дисфункцию и образование узлов щитовидной железы, поэтому необходима ее хорошая блокада [20]. <sup>131</sup>I-МЙБГ-терапия проводилась лишь 1 пациенту в нашей когорте.

Одним из немаловажных факторов развития ВЗО являются синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям. В 2015 г. опубли-

кованы результаты молекулярно-генетического анализа методом полного геномного секвенирования 1120 пациентов, из которых 9% случаев были представлены пациентами с НБ ( $n = 100$ ). Синдромы предрасположенности к опухолевым заболеваниям были установлены в 8,5% случаев и чаще наблюдались у пациентов с аденокарциномой (69,2%), остеосаркомой (17,9%), ретинобластомой (13,3%), саркомой Юинга (10,9%), рабдомиосаркомой (7,0%) и НБ (4,0%). У пациентов с НБ были выявлены герминальные мутации в генах *ALK*, *SDHB*, *APC* и *BRCA2* [7]. Всем пациентам нашей группы проводился молекулярно-генетический анализ, клинически значимая находка выявлена в 1 случае в виде соматической мутации в генах *Trp53* и *DICER1* в ткани вторичной опухоли.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты демонстрируют существующий риск развития ВЗО у пациентов, перенесших терапию по поводу НБ группы промежуточного/высокого риска. Кумулятивная частота развития ВЗО возрастает со временем, в связи с чем необхо-

димы дальнейшие исследования, направленные на подтверждение данного заключения. Следовательно, выжившие после НБ пациенты должны находиться под тщательным и длительным мониторингом после завершения терапии. Также показано проведение молекулярно-генетических исследований пациентам, которые развили вторичные опухоли, направленных на выявление герминальных мутаций, предрасполагающих к развитию ВЗО.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

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

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

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

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

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

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

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

## Литература / References

- Spix C., Pastore G., Sankila R., Stiller C.A., Steliarova-Foucher E. Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42 (13): 2081–91.
- Hero B., Simon T., Spitz R., Ernestus K., Gnekow A.K., Scheel-Walter H.-G., et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26 (9): 1504–10.
- Irwin M.S., Park J.R. Neuroblastoma: paradigm for precision medicine. *Pediatr. Clin North Am* 2015; 62 (1): 225–56.
- Applebaum M.A., Vaksman Z., Lee S.M., Hungate E.A., Henderson T.O., London W.B., et al. Neuroblastoma survivors are at increased risk for second malignancies: A report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer* 2017; 72: 177–85.
- Kushner B.H., Kramer K., Modak S., Qin L.-X., Yataghena K., Jhanwar S.C., et al. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53 (1): 17–22.
- Haghiri S., Fayeche C., Mansouri I., Dufour C., Pasqualini C., Bolle S., et al. Long-term follow-up of high-risk neuroblastoma survivors treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation rescue. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56 (8): 1984–97.
- 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.
- German Society for Pediatric Oncology and Hematology GPOH gGmbH. NB2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children With Neuroblastoma: Clinical trial registration NCT00410631 2013, [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).
- Berthold F., Hömberg M., Proleskovskaya I., Mazanek P., Belogurova M., Ernst A., et al. Metronomic therapy has low toxicity and is as effective as current standard treatment for recurrent high-risk neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017; 34 (5): 308–19.
- Уталиева Д.Т., Калинина И.И., Качанов Д.Ю., Евсеев Д.А., Щербаков А.П., Дубровина М.Э. и др. Случай развития

- вторичного миелоидного лейкоза у пациента с нейробластомой. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии и в педиатрии 2020; 19 (3): 105–13. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-105-113 [Utalieva D.T., Kalinina I.I., Kachanov D.Yu., Evseev D.A., Shcherbakov A.P., Dubrowina M.Ye., et al. Therapy-related acute myeloid leukemia in a patient with neuroblastoma: case report. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2020; 19 (3): 105–13. (In Russ.)].
11. Pinto N.R., Applebaum M.A., Volchenboum S.L., Matthay K.K., London W.B., Ambros P.F., et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. J Clin Oncol 2015; 33 (27): 3008–17.
  12. Laverdière C., Liu Q., Yasui Y., Nathan P.C., Gurney J.G., Stovall M., et al. Long-term Outcomes in Survivors of Neuroblastoma: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. J Natl Cancer Inst 2009; 101 (16): 1131–40.
  13. Godley L.A., Larson R.A. Therapy-related myeloid leukemia. Semin Oncol 2008; 35 (4): 418–29.
  14. Martin A., Schneiderman J., Helenowski I.B., Morgan E., Dillely K., Danner-Koptik K., et al. Secondary malignant neoplasms after high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma: Second Neoplasms After Neuroblastoma. Pediatr Blood Cancer 2014; 61 (8): 1350–6.
  15. Le Deley M.-C., Leblanc T., Shamsaldin A., Raquin M.-A., Lacour B., Sommelet D., et al. Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Société Française d’Oncologie Pédiatrique. J Clin Oncol 2003; 21 (6): 1074–81.
  16. Rubino C., Adjadj E., Guérin S., Guibout C., Shamsaldin A., Dondon M.-G., et al. Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. Int J Cancer 2003; 107 (5): 791–6.
  17. Veiga L.H.S., Holmberg E., Anderson H., Pottern L., Sadetzki S., Adams M.J., et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. Radiat Res 2016; 185 (5): 473–84.
  18. Veiga L.H.S., Bhatti P., Ronckers C.M., Sigurdson A.J., Stovall M., Smith S.A., et al. Chemotherapy and thyroid cancer risk: a report from the childhood cancer survivor study. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev 2012; 21 (1): 92–101.
  19. Veiga L.H.S., Lubin J.H., Anderson H., de Vathaire F., Tucker M., Bhatti P., et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. Radiat Res 2012; 178 (4): 365–76.
  20. Clement S.C., van Rijn R.R., van Eck-Smit B.L.F., van Trotsenburg A.S.P., Caron H.N., Tytgat G.A.M., et al. Long-term efficacy of current thyroid prophylaxis and future perspectives on thyroid protection during <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine treatment in children with neuroblastoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2015; 42 (5): 706–15.
  21. Lebbink C.A., Waguespack S.G., van Santen H.M. Thyroid Dysfunction and Thyroid Cancer in Childhood Cancer Survivors: Prevalence, Surveillance and Management. Front Horm Res 2021; 54: 140–53.
  22. Clement S.C., van Eck-Smit B.L. F., van Trotsenburg A.S.P., Kremer L.C.M., Tytgat G.A.M., van Santen H.M. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with <sup>131</sup>I-Metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 (11): 1833–8.

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 14.06.2024  
Принята к печати 15.07.2024



EDN: FFRPLA

**Контактная информация:**

Смирнова Лилия Андреевна,  
врач-детский онколог отделения  
клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

# Метанефральные опухоли у детей и подростков: клинические, морфологические и молекулярно-генетические характеристики

Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, М.В. Телешова, Н.Н. Меркулов, Д.М. Коновалов, Д.Г. Ахаладзе, А.Е. Друй, Е.В. Райкина, Т.В. Шаманская, Н.С. Грачев, Д.Ю. Качанов

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

Метанефральные опухоли (МО) – группа редких опухолей почек детского возраста, состоящих из эпителиальных и/или стромальных клеточных элементов и характеризующихся разнообразными гистопатологическими признаками. МО включают метанефральную аденому (МА), метанефральную аденофибром (МАФ) и метанефральную стромальную опухоль (МСО). Целью настоящего исследования явился ретроспективный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик МО, верифицированных в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом МО за период с февраля 2015 г. по февраль 2024 г. (109 мес). За указанный период времени в патологоанатомическом отделении Центра им. Дмитрия Рогачева зарегистрированы 26 пациентов с подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО в возрасте от 0 до 18 лет. В настоящий анализ включены 16 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 3,5 года (разброс 0,4–15,2 года). Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Анализ первичных жалоб показал, что у большинства пациентов ( $n = 8$ ; 50%) наблюдалось бессимптомное течение и образования почек выявлены случайно. В 3 (19%) случаях отмечался болевой синдром, в 2 (13%) – развитие макрогематурии, в 1 (6%) – интоксикационный синдром, в 1 (6%) – развитие полицитемии и еще в 1 (6%) – увеличение окружности живота. Первичная операция выполнена 6 (37%) пациентам: в 4 случаях – резекция почки, в 1 – нефрэктомия, в 1 – толстоигльная биопсия образования с последующей резекцией пораженной почки. Предоперационная полихимиотерапия проведена 10 (63%) пациентам. Анализ объема хирургического лечения всех пациентов, включенных в анализ ( $n = 16$ ), показал, что нефрэктомия проведена в 9 случаях, резекция почки – в 7. R0-резекция достигнута в 15 случаях, R1-резекция – в 1. Распределение по гистологическим вариантам было следующим: МА – 10 (63%), МСО – 3 (19%), МАФ – 1 (6%), МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномой – 1 (6%), МАФ в сочетании с папиллярной почечно-клеточной карциномой – 1 (6%). Молекулярно-генетическое исследование проведено 16 пациентам: у 10/16 (62,5%) выявлена соматическая мутация V600E в гене *BRAF*. В настоящее время все пациенты живы, рецидивов заболевания не отмечено. МО представляют группу редких опухолей почек у детей, характеризующихся разнообразными вариантами гистологического строения, что создает сложности в проведении дифференциальной диагностики с другими новообразованиями почек, такими как почечно-клеточная карцинома и нефробластома. Проведение молекулярно-генетического исследования в целях выявления мутаций в гене *BRAF* может помочь в постановке правильного морфологического диагноза.

**Ключевые слова:** дети, метанефральные опухоли, *BRAF*

Смирнова Л.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 68–79. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

## Metanephric tumors in children and adolescents: clinical, morphological and molecular genetic characteristics

L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, M.V. Teleshova, N.N. Merkulov, D.M. Kononov, D.G. Akhaladze, A.E. Druy, E.V. Raykina, T.V. Shamanskaya, N.S. Grachev, D.Yu. Kachanov

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

Metanephric tumors (MTs) are a group of rare childhood kidney tumors consisting of epithelial and/or stromal cellular elements and characterized by a variety of histopathological features. MTs include metanephric adenoma (MA), metanephric adenofibroma (MAF), and metanephric stromal tumor (MST). This study aimed to retrospectively analyse clinical and molecular genetic characteristics of MTs, verified at the Pathology Department of the Dmitry Rogachev NMRCPhOI of 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 of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. We performed a retrospective analysis of data on patients with MTs histologically confirmed between February 2015 and February 2024 (109 months). During this period, a total of 26 cases (patients aged 0–18 years) of histologically confirmed MA, MAF, and MST had been documented at the Pathology Department of the D. Rogachev Center. Out of these 26 cases, 16 patients with known clinical data were included in our analysis. The median age at diagnosis was 3.5 years (range: 0.4–15.2 years). The boys:girls ratio was 1:1. The analysis of primary complaints showed that the majority of patients ( $n = 8$ ; 50%) were asymptomatic and their kidney masses were detected by chance. The rest of the patients presented with pain syndrome ( $n = 3$ ; 19%), gross hematuria ( $n = 2$ ; 13%), intoxication syndrome ( $n = 1$ ; 6%), polycythemia ( $n = 1$ ; 6%),

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 14.06.2024  
Accepted 15.07.2024

**Correspondence:**

Liliya A. Smirnova,  
a pediatric oncologist of the Department  
of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev  
National Medical Research Center of Pediatric  
Hematology, Oncology and Immunology of  
Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: liliya.smirnova94@mail.ru

an increased abdominal circumference ( $n = 1$ ; 6%). Primary surgery was performed in 6 (37%) patients: partial nephrectomy ( $n = 4$ ), total nephrectomy ( $n = 1$ ), and a core needle biopsy of the mass followed by partial nephrectomy ( $n = 1$ ). Ten patients (63%) underwent preoperative multiagent chemotherapy. The analysis of the extent of surgical treatment of all patients included in the analysis ( $n = 16$ ) showed that total nephrectomy was performed in 9 cases, and partial nephrectomy – in 7 cases. R0 resection was achieved in 15 cases, R1 resection – in 1 case. The distribution by histological variants was as follows: MA – 10 (63%) patients, MST – 3 (19%) patients, MAF – 1 (6%) patient, MA in combination with clear cell papillary renal cell carcinoma – 1 (6%) patient, MAF in combination with papillary renal cell carcinoma – 1 (6%) patient. Sixteen patients underwent molecular genetic testing: a somatic V600E mutation in the *BRAF* gene was detected in 10/16 (62.5%) patients. Currently, all patients are alive, and no relapses of the disease have been observed. MTs are a group of rare kidney tumors in children, characterized by a variety of histological patterns, which creates difficulties in differential diagnosis with other kidney tumors, such as renal cell carcinoma and nephroblastoma. Molecular genetic testing aimed at identifying mutations in the *BRAF* gene can help in establishing the correct morphological diagnosis.

**Key words:** children, metanephric tumors, *BRAF*

Smirnova L.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 68–79.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-68-79

**О**пухоли почек у детей занимают значительное место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями детского возраста. Превалирующим морфологическим вариантом является нефробластома, на долю которой приходится 90% случаев [1]. На долю редких опухолей почек – 22% всех новообразований данной локализации у детей и подростков до 19 лет [2].

Семейство метанефральных опухолей (МО) – группа редких опухолей почек у детей, включающая в себя метанефральную аденому (МА), метанефральную аденофибром (МАФ) и метанефральную стромальную опухоль (МСО) [3].

Данная группа опухолей почек описана относительно недавно, и исторически для новообразований, входящих в ее состав, использовались различные термины. Одно из первых упоминаний о МА представлено A. Pages и M. Granier во французском источнике в 1980 г., где данная опухоль описана как «нефрогенная нефрома» [4]. Интересно, что МСО первоначально была классифицирована как врожденная мезобластная нефрома, учитывая схожее морфологическое строение с последней, и только с 1998 г. выделена в отдельную нозологическую форму [5]. В настоящий момент для обозначения описанных в статье новообразований используются термины, представленные в классификации опухолей почек Всемирной организации здравоохранения 2022 г. [3].

Отличить МО от других опухолей почек у детей, основываясь только на клиническо-рентгенологических характеристиках, в настоящее время не представляется возможным. Данная группа опухолей морфологически характеризуется разнообразными гистологическими паттернами, создавая сложности в дифференциальной диагностике с другими, в том числе злокачественными новообразованиями почек. В настоящий момент описаны молекулярно-генетические маркеры, характерные для МО [6]. Так, важной молекулярно-генетической особенностью МО является ассоциация данной группы новообразований с соматической мутацией V600E в гене *BRAF*.

Необходимо отметить, что в отечественной литературе отсутствует описание больших групп пациентов детского возраста с МО.

**Целью настоящей публикации** является ретроспективный анализ клинических, морфологических и молекулярно-генетических характеристик МО, верифицированных в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом МО за период с февраля 2015 г. по февраль 2024 г. (109 мес). За указанный период в условиях патологоанатомического отделения Центра зарегистрированы 26 пациентов с подтвержденными диагнозами МА, МАФ и МСО в возрасте от 0 до 18 лет. Из них в настоящий анализ включены 16 пациентов с известными клиническими данными. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, объем проведенной терапии, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета Центра.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG, включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Преимущественно инициальный диагноз устанавливался на основании клинико-рентгенологических данных. Оценка распространенности процесса осуществлялась по критериям SIOP для детских ренальных опухолей [1]. Терапия пациентов с опухолями почек проводилась согласно протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016).

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, стадия заболевания, протокол терапии, объем и радикальность хирургии.

ческого вмешательства, результаты молекулярно-генетических и иммуногистохимических исследований, длительность наблюдения от окончания лечения и ответ на проведенную терапию.

Радикальность операции оценивалась на основании анализа протокола хирургического вмешательства и результатов гистологического исследования. Под R0-резекцией понимали радикальное удаление опухоли без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли. Операция считалась нерадикальной, если по линии резекции удаленной ткани микроскопически выявлялись опухолевые клетки (R1) либо в оставшейся части органа визуально определялась опухоль (R2).

При морфологическом исследовании проводилось рутинное иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии гена *BRAF* в патологоанатомическом отделении Центра.

Также проводилось молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли методом мутационно-специфической полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени для выявления мутации V600E в гене *BRAF*. При отсутствии соматической мутации V600E в гене *BRAF* у части пациентов дополнительно проводилось молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли для выявления генетических aberrаций в генах *KRAS* и *NRAS* методом ПЦР в режиме реального времени.

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных Центра. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016. Анализ данных проводился в специализированном статистическом пакете XLSTAT. Анализ результатов проведен на 01.02.2024.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей группе пациентов ( $n = 26$ ) распределение по гистологическим типам МО представлено следующим образом: МА – 16/26 (61%), МСО – 7/26 (27%), МАФ – 1/26 (4%), также у 2 пациентов выявлена комбинированная опухоль: МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной почечно-клеточной карциномой (ПКК) – 1/26 (4%), МАФ в сочетании с папиллярной ПКК – 1/26 (4%).

Исследуемая группа включала 16 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила

3,5 года (разброс 0,4–15,2 года). Соотношение мальчики:девочки составило 1:1. Во всех случаях отмечалось поражение только одной почки: правой у 9 (56%) пациентов, левой у 7 (44%). Объем новообразований варьировал от 5,0 до 587 см<sup>3</sup> (медиана объема опухоли составила 25 см<sup>3</sup>), при этом только у 1 пациента (№14) визуально отмечалось массивное образование, клинически проявляющееся в виде увеличения окружности живота. В 1 случае (пациент №7) изначально объем опухоли был неизвестен. У половины пациентов ( $n = 8$ ; 50%) наблюдалось бессимптомное течение и образования почек выявлены случайно в результате планового диагностического УЗИ органов брюшной полости. В 3 (19%) случаях отмечался болевой синдром, в 2 (13%) – развитие макрогематурии, в 1 (6%) – интоксикационный синдром. Интересно, что в 1 (6%) случае наблюдалось развитие полицитемии, что привело к плановому обследованию ребенка и выявлению опухоли. Содержание эритроцитов в крови составило  $8,4 \times 10^{12}/л$ . Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза была равна 1,7 мес (разброс 0,3–23 мес). Только в 1 случае (пациент №11) отмечался длительный интервал наблюдения – 23 мес. Отдаленные метастазы на момент постановки диагноза отсутствовали. Характеристика исследуемой группы пациентов представлена в *таблице 1*.

Выполнен анализ проведенной терапии. Следует отметить, что изначально операция выполнена 6 (37%) пациентам: в 4 случаях – резекция почки, в 1 – нефрэктомия, в 1 – инициальная толстоигольная биопсия образования с последующей резекцией пораженной почки. При этом у 2 из 6 пациентов отмечалось увеличение образования на 10% и 32% через 1 мес и 2 мес соответственно от момента возникновения первых симптомов до проведения операции. Предоперационная ПХТ проведена 10 (63%) пациентам в режиме AV (актиномицин Д/винкристин) в течение 4 нед в связи с подозрением на нефробластому. При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ у половины пациентов динамика отсутствовала ( $n = 5$ ), в 2 случаях отмечено сокращение размеров опухоли, в 1 – увеличение образования на 29%. В 2 случаях оценить динамику опухолевого процесса не представлялось возможным, учитывая отсутствие данных визуализации после проведенной ПХТ. Объем хирургического лечения у пациентов с проведенной предоперационной ПХТ в основном был представлен нефрэктомией ( $n = 8$ ), только в 2 случаях выполнена резекция образования. Анализ объема хирургического лечения всех пациентов, включенных в анализ ( $n = 16$ ), показал, что нефрэктомия проведена в 9 случаях, резекция почки – в 7. В 1 (6%) случае (пациент

**Таблица 1**  
Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с МО

**Table 1**  
Clinical characteristics, treatment, and outcomes of the patients with metanephric tumors (MTs)

Пациент Patient	Возраст, годы Age, years	Пол Sex	Гистологический тип Histological type	Латеральность Laterality	Клиническая картина Clinical presentation	Объем опухоли, см <sup>3</sup> Tumor volume, cm <sup>3</sup>	Динамика без лечения Changes without treatment	Преоперационная ПХТ Preoperative MCT	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative MCT	Объем оперативного вмешательства Extent of surgery	Локальная стадия Local stage	Статус по забовлеванью Status
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
№1	12,4	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	47,7		Нет No		Лапаротомия, резекция почки, R0 Laparotomy, kidney resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№2	6,2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	126		Да Yes	Сокращение на 41% Reduction by 41%	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№3	1,2	Женский Female	МА MA	Слева On the left	Макрогематурия Gross hematuria	175,6		Да Yes	Сокращение на 22% Reduction by 22%	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№4	1	Женский Female	МА MA	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	74,4		Да Yes	Нет данных No data	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№5	2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	46,2		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№6	2,3	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	5,4		Да Yes	Увеличение на 29% Increase by 29%	Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№7	3,7	Мужской Male	МА MA	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	–		Нет No		Люмботомия, резекция, R0 Lumbotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№8	15,2	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Интоксикационный синдром Intoxication syndrome	13	Увеличение на 10% Increase by 10%	Нет No		Лапароскопия, резекция, R1 Laparoscopy, resection, R1	III	Жива без опухоли Alive, no tumor
№9	1,2	Мужской Male	МА MA	Справа On the right	Случайная находка Incidental finding	6		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№10	7,1	Женский Female	МА MA	Справа On the right	Поллицитемия Polycythemia	92,1	Увеличение на 32% Increase by 32%	Нет No		Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№11	6,7	Мужской Male	МА + ПКК MA + RCC	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	6,2		Нет No		Лапаротомия, резекция, R0 Laparotomy, resection, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№12	11,2	Женский Female	МАФ MAF	Слева On the left	Случайная находка Incidental finding	14,8		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№13	6,5	Женский Female	МАФ + ПКК MAF + RCC	Справа On the right	Болевой синдром Pain syndrome	7,7		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№14	3,2	Мужской Male	МСО MST	Слева On the left	Увеличение живота в размере Increased abdominal circumference	587		Да Yes	Без динамики No changes	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor
№15	1,6	Женский Female	МСО MST	Слева On the left	Макрогематурия Gross hematuria	24,8		Да Yes	Нет данных No data	Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жива без опухоли Alive, no tumor
№16	0,5	Мужской Male	МСО MST	Слева On the left	Случайная находка (внутриутробно – кистозная дисплазия) Incidental finding (cystic dysplasia detected prenatally)	5		Нет No		Лапаротомия, нефрэктомия, R0 Laparotomy, nephrectomy, R0	I	Жив без опухоли Alive, no tumor

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия.  
Note. MA – metanephric adenoma, MST – metanephric stromal tumor, MAF – metanephric adenofibroma, RCC – renal cell carcinoma, MCT – multiagent chemotherapy.

№8) при инициальном выполнении лапароскопической резекции образования почки достигнут объем резекции R1. В остальных случаях операции носили радикальный характер (R0; 94% случаев).

Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического и иммуногистохимического исследований в условиях Центра, также в части случаев проводился пересмотр гистологических препаратов в условиях референс-центра экспертами группы по изучению опухолей почек SIOP-RTSG.

В исследуемой группе пациентов ( $n = 16$ ) распределение по гистологическим типам представлено следующим образом: МА – 10 (63%), МСО – 3 (19%), МАФ – 1 (6%), МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной ПКК – 1 (6%), МАФ в сочетании с папиллярной ПКК – 1 (6%).

Молекулярно-генетическое исследование, направленное на выявление соматической мутации V600E в гене *BRAF*, проведено 16 пациентам. У 10/16 (62,5%) выявлена соматическая мутация V600E в гене *BRAF*: 8 пациентов с МА, 2 – с МСО. В 1 случае у пациента с комбинированной опухолью (МАФ с фокусами папиллярной ПКК) выявлена мутация гена *BRAF* с аллелем «дикого» типа. При этом в нашей когорте пациентов ( $n = 16$ ) выявление соматической мутации V600E в гене *BRAF* при разных гистологических типах представлено следующим образом: у пациентов с

МА – в 8/11 (73%) случаях, с МСО – в 2/3 (67%). У пациентов с МАФ мутация *BRAF* с аллелем «дикого» типа выявлена в 1/2 (50%) случае. Дополнительно 3 пациентам с отсутствием мутации V600E в гене *BRAF* проведено молекулярно-генетическое исследование ткани опухоли для выявления генетических aberrаций в генах *KRAS* и *NRAS* методом ПЦР в режиме реального времени, однако мутации в указанных генах не выявлены (таблица 2).

В группе из 16 пациентов с МО расхождение диагнозов между патоморфологическими лабораториями отмечены в 4 (25%) случаях (таблица 3). В 3 случаях инициальный диагноз «нефробластома», установленный в локальной патоморфологической лаборатории, был изменен на различные варианты МО. У 2 пациентов с неоднозначным морфологическим диагнозом проводился пересмотр гистологических препаратов в референс-центре экспертами группы по изучению опухолей почек SIOP-RTSG, в результате чего был уточнен гистологический вариант МО (таблица 3).

Из 16 пациентов, включенных в настоящий анализ, все живы, в том числе и пациент с R2-резекцией. Рецидивов/прогрессирования заболевания не отмечено. Медиана наблюдения за пациентами составила 16,4 мес (разброс 0,6–58,9 мес).

Таблица 2

Результаты молекулярно-генетического исследования пациентов с МО

Table 2

The results of molecular genetic testing performed in the patients with MTs

Пациент Patient	Гистологический тип Histological type	Иммуногистохимическое исследование Immunohistochemistry	Мутация <i>BRAF</i> V600E <i>BRAF</i> V600E mutation	Мутации <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> <i>KRAS</i> / <i>NRAS</i> mutations
№1	МА MA	<i>BRAF</i> –	–	
№2	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№3	МА MA	<i>BRAF</i> +	–	–
№4	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№5	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№6	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№7	МА MA	<i>BRAF</i> –	+	
№8	МА MA	<i>BRAF</i> –	+	
№9	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№10	МА MA	<i>BRAF</i> +	+	
№11	МА + ПКК MA + RCC	<i>BRAF</i> +	–	
№12	МАФ MAF	<i>BRAF</i> +	–	–
№13	МАФ + ПКК MAF + RCC	Не проводилось Not performed	<i>BRAF</i> + с аллелем «дикого» типа <i>BRAF</i> + with the wild-type allele	
№14	МСО MST	Не проводилось Not performed	–	–
№15	МСО MST	Не проводилось Not performed	+	
№16	МСО MST	Не проводилось Not performed	+	

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

МО являются крайне редкими опухолями почек у детей и подростков. Согласно эпидемиологическим данным нидерландского популяционного исследования, доля МО составляет всего 1% всех опухолей почек у детей в возрасте от 0 до 18 лет [2].

Как уже было отмечено ранее, МО представляют собой группу новообразований, включающую 3 отдельные нозологические единицы: МА, МАФ и МСО. При анализе наиболее крупного обзора международной литературы, посвященного детским МО, продемонстрирована определенная зависимость развития МО от возраста дебюта заболевания. Так, медиана возраста на момент постановки диагноза МА составляет 8,5 лет, МАФ – 5 лет, в отличие от МСО, которая встречается в более раннем возрасте (медиана 23 месяца) [6].

В нашем исследовании медиана возраста на момент постановки диагноза для всех пациентов с МО составила 3,5 года: для МА – 3,7 года, для МСО – 1,6 года, для МАФ – 8,8 года. Полученные данные подтверждают наименьший возраст на момент верификации диагноза у пациентов с МСО. Относительно меньший возраст пациентов с МА, по сравнению с опубликованными международными данными, может быть отчасти объяснен селекцией в Центр пациентов более раннего возраста, поскольку, на наш взгляд, подростки могут подвергаться хирургическому лечению в условиях урологических отделений и не попадать в поле зрения детских онкологов в связи с диагностированным доброкачественным новообразованием.

При распределении по полу в описанной нами когорте пациентов не отмечено различий между мальчиками и девочками, что согласуется с данными, представленными D.V.C. de Jev и соавт., показавшими соотношением мальчики:девочки, равное 1,1:1 [6].

В настоящее время не существует клинико-рентгенологических характеристик, позволяющих отличить МО от других опухолей почек. Клинические

симптомы при МО неспецифичны. В нашем исследовании в 50% случаев опухоли почек обнаружены случайно при плановом обследовании. Следует отметить, что в 1 случае (у пациентки №10) отмечалось стойкое повышение уровня гемоглобина в крови, что потребовало инициации обследования, в результате которого выявлено образование почки как случайная находка. По данным международной литературы, описаны случаи развития полицитемии у пациентов с МА и МАФ в 30% и 15% случаев соответственно [6] как проявление паранеопластического синдрома в результате повышенной продукции эритропоэтина опухолью, что может позволить заподозрить МО [7]. В нашем исследовании отмечался относительно малый объем опухоли на момент верификации диагноза, и медиана составила 25 см<sup>3</sup>, тем не менее в 1 случае выявлено образование больших размеров (объем 587 см<sup>3</sup>) у пациента с МСО.

По международным данным, МО рентгенологически описываются как четко очерченные гиперэхогенные образования, могут встречаться кистозные участки, некрозы и кровоизлияния [6]. Окончательный диагноз МО возможно установить только на основании патоморфологического исследования ткани опухоли.

МО рассматриваются как доброкачественные новообразования, при этом данная группа опухолей является гетерогенной по своим морфологическим признакам и характеризуется разной степенью стромальной и эпителиальной дифференцировки, что создает сложности при морфологической диагностике, диктующие необходимость дифференцировать их со злокачественными новообразованиями почек и опухолями с промежуточным биологическим поведением (например, врожденная мезобластная нефрома).

В гистологическом спектре МА относится к полностью эпителиальным опухолям, далее следует МАФ, состоящая как из эпителиального, так и из стромального компонентов, а на противоположном конце гистологического спектра располагается МСО, являясь «чистой» стромальной опухолью [8].

Таблица 3

Пациенты с расхождением диагноза при проведении гистологического исследования

Table 3

The patients with histological discrepancies

Пациент Patient	Локальное гистологическое заключение Local histology report	Референс гистологических препаратов в Центре A review of histological samples at the Center	Референс гистологических препаратов экспертами SIOP-RTSG A review of histological samples by the SIOP-RTSG experts
№7	Нефробластома, кистозный вариант Nephroblastoma, cystic variant	МА МА	Не проводился Not performed
№12	Нет данных No data	МА МА	МАФ MAF
№13	Кистозная частично дифференцированная нефробластома Cystic partially differentiated nephroblastoma	Нефробластома на фоне нефробластоматоза/МСО Nephroblastoma with nephroblastomatosis/MST	МАФ + ПКК MAF+ RCC
№16	Нефробластома, мезенхимальный вариант Nephroblastoma, mesenchymal variant	МСО MST	Не проводился Not performed

В литературе описан ряд общих морфологических признаков МО, позволяющих отличить их от злокачественных опухолей почек: 1) отсутствие фиброзной капсулы и псевдокапсулы; 2) отсутствие клеточной атипии; 3) наличие низкой митотической активности. Однако, по мнению E. Perlman и соавт., такие факторы, как наличие внутриопухолевых кровоизлияний в больших опухолях и предоперационная ПХТ в анамнезе могут приводить к образованию псевдокапсулы в опухолях почек, что может усложнять их дифференциальную диагностику [8].

Морфологически МА представляет собой высокодифференцированную опухоль, состоящую исключительно из эпителиальных клеток, расположенных в плотно упакованных канальцах сосочков, часто имеющих многочисленные псаммомные тельца. Несмотря на доброкачественную природу, МА имеет морфологически сходное строение с папиллярным типом ПКК и эпителиальным типом нефробластомы. В отличие от нефробластомы и папиллярного типа ПКК иммуногистохимически клетки МА экспрессируют CD57 и BRAF [9], при этом WT1 экспрессируется как на клетках нефробластомы, так и на клетках МА [9, 10]. До 90% случаев МА характеризуются наличием соматической мутации *BRAFV600E* в отличие от нефробластомы [11] (таблица 4).

Интересным наблюдением в нашей когорте больных явилось то, что в 1 случае при морфологическом исследовании МА характеризовалась кистозной трансформацией (рисунки 1).

На другом конце гистологического спектра находится МСО, состоящая из веретенообразных клеток, чаще всего располагающихся концентрически вокруг канальцев («луковая шелуха») и артериол (ангиодисплазия) (рисунки 2).

Интересным фактом является то, что для МСО характерно развитие структурных нарушений почек, проявляющихся в виде гиперплазии почечных клубочков и гиперплазии юкстагломерулярных клеток [8]. Так, в нашем исследовании у пациента №16 при плановом обследовании в 5 месяцев по поводу врожденной кистозной дисплазии левой почки выявлена гистологически подтвержденная МСО.

Иммуногистохимически для клеток МСО характерна положительная экспрессия BRAF и CD34, в то время как экспрессия данных маркеров при светлоклеточной саркоме почки, врожденной мезобластной нефроне и стромальном типе нефробластомы не отмечается [3] (рисунки 3).

МАФ представляет собой двухфазную стромально-эпителиальную доброкачественную опухоль, где эпителиальный компонент подобен морфологиче-

**Таблица 4**  
Дифференциальная диагностика МА и МСО с другими образованиями почек [3, 8]

Table 4  
Differential diagnosis of MA and MST with other kidney tumors [3, 8]

Параметр Parameter	Эпителиальные опухоли Epithelial tumors			Стромальные опухоли Stromal tumors		
	МА MA	Папиллярный тип ПКК Papillary type of RCC	Эпителиальный тип нефро- бластомы Epithelial type of nephroblastoma	МСО MST	Врожденная мезо- бластная нефрома, клеточный тип Congenital mesoblastic nephroma, cellular type	Светлоклеточная саркома почки Clear cell sarcoma of the kidney
Морфология Morphology	Эпителиальные клетки Псаммомные тельца Epithelial cells Psammoma bodies	Эпителиальные клетки Папиллярная структура Псаммомные тельца Пенистые макрофаги Epithelial cells Papillary structure Psammoma bodies Foamy macrophages	Эпителиальные клетки Epithelial cells	Веретенообразные клетки Ангиодисплазии Гиперплазия юкстагломерулярных клеток Spindle cells Angiodysplasias Juxtaglomerular cell hyperplasia	Веретенообразные клетки Отложения коллагена Spindle cells Collagen deposits	Варибельная гистологическая картина Variable histological pattern
Иммуногистохимия Immunohistochemistry	CD57+ WT1+ Vimentin+ BRAF+	CD10+ CK7+ RCC+ PanCK+ AMACR+ Cytokeratin+ EMA+ CAIX (CA9)- WT1-	WT1+ Cytokeratin+ EMA+ CD56+	CD34+ BRAF <sup>+/−</sup>	WT1-	BCOR+ Cyclin D1 WT1-
Генетика Genetics	Соматическая мутация <i>BRAFV600E</i> (в 90% случаев) Somatic <i>BRAFV600E</i> mutation (in 90% of cases)	Мутация в гене <i>MET</i> , трисомия 7 и/или хромосомы 17, потеря хромосомы Y The <i>MET</i> gene mutation, trisomy of chromosome 7 and/or 17, loss of the Y chromosome	Мутация в гене <i>TRIM28</i> The <i>TRIM28</i> gene mutation	Соматическая мутация <i>BRAFV600E</i> Somatic <i>BRAFV600E</i> mutation	Перестройка <i>ETV6-NTRK3</i> The <i>ETV6-NTRK3</i> rearrangement	Внутренние tandemные дубликации гена <i>BCOR</i> Перестройка <i>t(10;17)(YWHAE-NUTM2B/E)</i> Internal tandem duplications of the <i>BCOR</i> gene Rearrangement of <i>t(10;17)(YWHAE-NUTM2B/E)</i>

**Рисунок 1**

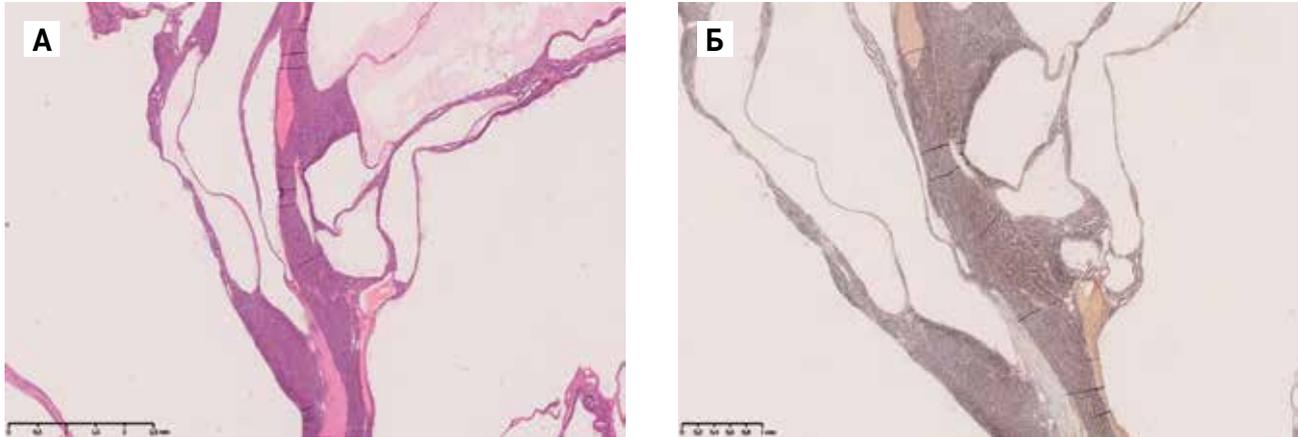
Морфологические и иммуногистохимические характеристики МА

А – МА с кистозной трансформацией. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б – иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия *BRAF*. *BRAF*,  $\times 100$

**Figure 1**

Morphological and immunohistochemical characteristics of MA

A – MA with cystic transformation. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ; Б – immunohistochemistry: positive *BRAF* expression. *BRAF*,  $\times 100$

**Рисунок 2**

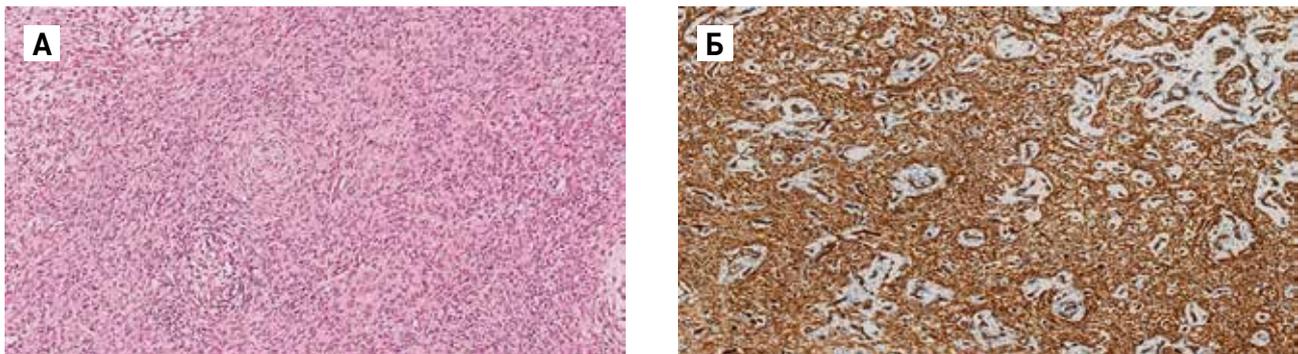
Гистологическое исследование: веретенообразные клетки концентрируются периваскулярно, образуя узор в виде «луковой шелухи»

А – окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$ ; Б – CD34,  $\times 200$

**Figure 2**

Histological examination: spindle cells are concentrated perivascularly, forming an onion-skin pattern

A – hematoxylin and eosin staining,  $\times 100$ ; Б – CD34,  $\times 200$

**Рисунок 3**

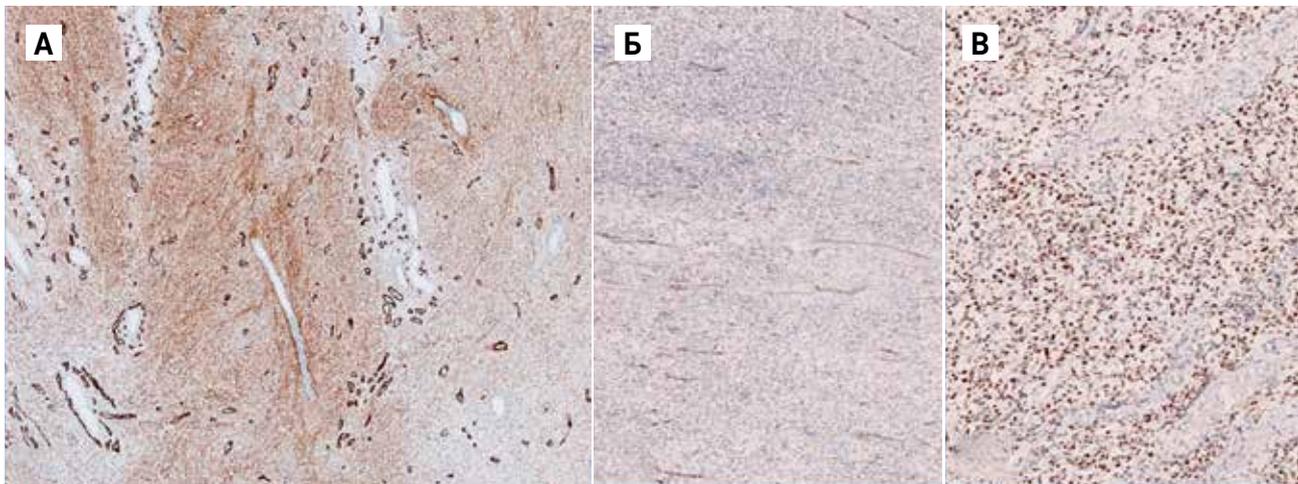
Иммуногистохимическая картина МСО и светлоклеточной саркомы почки

А – положительная экспрессия CD34 при МСО. CD34,  $\times 200$ ; Б – отсутствие экспрессии CD34 при светлоклеточной саркоме почки. CD34,  $\times 200$ ; В – положительная экспрессия Cyclin D1 при светлоклеточной саркоме почки. CyclinD1,  $\times 200$

**Figure 3**

Immunohistochemical picture of MST and clear cell sarcoma of the kidney

A – a positive expression of CD34 in MST. CD34,  $\times 200$ ; Б – no expression of CD34 in clear cell sarcoma of the kidney. CD34,  $\times 200$ ; В – a positive expression of Cyclin D1 in clear cell sarcoma of the kidney. CyclinD1,  $\times 200$



скому строению МА, а стромальный компонент – МСО [12]. Таким образом, клетки МАФ экспрессируют иммуногистохимические маркеры, характерные как для МА, так и для МСО.

На данный момент в литературе описаны молекулярно-генетические маркеры, характерные для МО. Соматическая мутация в гене *BRAFV600E* является наиболее распространенной при МО. По данным зарубежной литературы, мутация *BRAFV600E* выявляется не только при МА (до 90% случаев) [11], но и при МСО (65–86% случаев) [13, 14] и МАФ как в стромальном, так и эпителиальном компонентах, что доказывает общее происхождение данной группы новообразований [15]. Интересным представляется тот факт, что мутации *BRAFV600E* описаны при целом ряде новообразований, значительно различающихся по гистогенезу и биологическому поведению, включая меланому, папиллярный рак щитовидной железы, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, пилоцитарную астроцитому и меланоцитарные невусы [15]. Считается, что в опухолях с индолентным течением, к которым относятся МО, мутация *BRAFV600E* индуцирует старение через механизмы, вовлекающие ген-опухолевый супрессор *p16* [15].

Полученные нами данные согласуются с литературными. Опухоли всех включенных в анализ пациентов были тестированы на наличие мутации *BRAFV600E*. Последняя была выявлена в 62,5% (10/16) случаев, при этом мутации гена *BRAF* определялись в каждом из трех гистологических типов МО.

В редких случаях при МО описаны другие варианты мутаций в гене *BRAF*, например V600K [16]. В международной литературе также описан случай *BRAFV600E*-негативной МА с выявлением соматической мутации гена *KRASG12R* [6]. При этом схожая мутация *KRAS* (*KRASG12D*) выявлена у пациента с нефробластомой [17]. Мутации в генах *BRAF* (V600E) и *KRAS* рассматриваются как взаимоисключающие генетические события, приводящие к активации митоген-активируемого протеинкиназного пути (mitogen-activated protein kinase). [18] При этом герминальные мутации у детей с МО в литературе не описаны [6]. Помимо мутаций при МА у взрослых пациентов описаны перестройки гена *BRAF* с различными генами-партнерами [19] и перестройка *KANK1–NTRK3* [20]. Проведенный нами анализ 3 *BRAFV600E*-негативных МО на наличие мутаций в генах *KRAS* и *NRAS* не выявил изменений в них.

В настоящее время доступны моноклональные антитела, позволяющие при проведении иммуногистохимического исследования подтвердить наличие мутации *BRAFV600E* и демонстрирующие высокую корреляцию данных иммуногистохимии и молекулярных исследований [21]. При этом необходимо отметить, что мутации *BRAF* кодона V600, отли-

чающиеся от V600E, не будут идентифицированы антителами [21]. Частота ложнонегативных иммуногистохимических исследований при наличии доказанной мутации *BRAFV600E* низкая [9]. Следует отметить, что МО гистологически могут быть представлены в виде «сложных» (компаративных) опухолей, сочетая в себе участки МО и злокачественных новообразований почек [9, 22–24]. Так, по данным крупного международного литературного обзора, описано 18 (16%) случаев развития композитных опухолей [6]. При этом чаще всего они представлены комбинацией МА (28% случаев) или МАФ (72% случаев) в сочетании с нефробластомой или ПКК [6]. Случаи композитных опухолей с МСО в литературе не описаны. В нашей когорте пациентов представлено 2 случая композитных опухолей: МА в сочетании со светлоклеточной папиллярной ПКК и МАФ в сочетании с папиллярной ПКК.

Описанные выше случаи композитных опухолей на протяжении длительного времени вызывали научные дискуссии о патогенезе МО и их связи с нефробластомой и ПКК [12, 25].

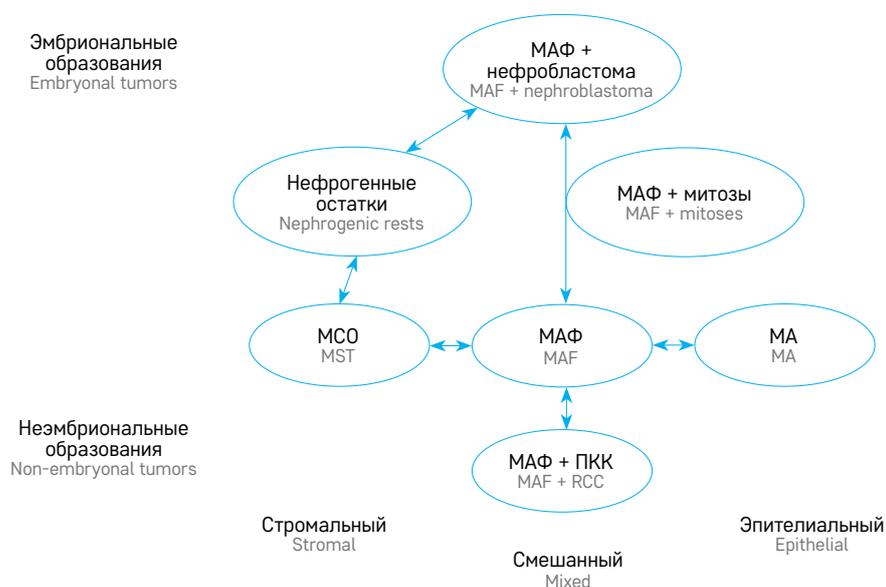
Исторически проводилась взаимосвязь между МО и нефробластомой (рисунк 4) [12]. В международной литературе представлены случаи сочетания эпителиального типа нефробластомы с признаками МА, в связи с чем МА исторически рассматривалась как наиболее дифференцированная «зрелая» форма нефробластомы. [25] В публикации R.A. Hennigar и J.V. Beckwith предложена теория развития МАФ из гиперпластических интралобарных нефрогенных остатков и рассматривается взаимосвязь МАФ и тубулопапиллярного типа ПКК [26]. Необходимо отметить, что указанные гипотезы формировались до появления данных о роли мутаций в гене *BRAF* в патогенезе МО. Их выявление указывало на то, что МО представляют собой отличную от нефробластомы группу новообразований почек. В пользу этого указывали и результаты анализа молекулярных изменений при нефробластоме. Так, крупное исследование, направленное на анализ молекулярно-генетического профиля нефробластомы, не выявило мутаций в гене *BRAF* ни в одном из 651 образца опухоли [27].

Более того, анализ композитных опухолей позволил выявлять мутации в гене *BRAF* как в компоненте МО, так и в компоненте, морфологически соответствующем другой опухоли почек, что указывает на их единый патогенез [15], отличный как от нефробластомы, так и от ПКК.

Тем не менее вопрос патогенеза МО остается открытым. В литературе имеются единичные сообщения, описывающие мутацию *BRAFV600E* у пациентов с нефробластомой [28]. Кроме того, дифференциальная диагностика МО и нефробластомы может быть затруднена в нетипичных

**Рисунок 4**  
Взаимосвязь между гистологическими типами опухолей почек [12]

**Figure 4**  
A relationship between histological types of kidney tumors [12]



случаях МА с выраженной митотической активностью или, напротив, нефробластомы, содержащей дифференцированные МА-подобные участки [15]. В исследовании S.E. Wobker и соавт. авторы представили подробную морфологическую и молекулярную характеристику 11 новообразований, имеющих общие морфологические черты МА и нефробластомы [9]. Показано, что мутация *BRAFV600E* была выявлена в 2 случаях МА с высокой митотической активностью, а также в 4 (44,4%) из 9 случаев эпителиального варианта нефробластомы, содержащего участки МА (2/4 пациента детского возраста). При этом мутация *BRAFV600E* была идентифицирована и в нефробластоме, и в зонах, напоминающих МА. Напротив, у 7 пациентов с классическим эпителиальным вариантом нефробластомы указанное молекулярное событие не выявлялось. Авторы пришли к выводу о том, что мутация *BRAFV600E* не является строго специфичной для МА [9].

Развивая свою теорию о взаимосвязи эпителиального варианта нефробластомы и МА, авторы провели анализ 14 образцов нефробластомы у пациентов в возрасте 17–46 лет [29]. В 5 (35,7%) случаях была идентифицирована мутация *BRAFV600E*, при этом во всех опухолях отмечалось сочетание нефробластомы с хорошо дифференцированными зонами, идентичными МА. На 3 образцах удалось провести микродиссекцию и подтвердить наличие данной мутации как в компоненте нефробластомы, так и в компоненте МА. Более того, дополнительные генетические aberrации определялись только в нефробластоме, а не в МА, что позволило авторам прийти к выводу, что часть случаев нефробластомы у взрослых развивается в

результате злокачественной трансформации МА за счет приобретения дополнительных генетических событий [29].

Особый интерес в контексте вышесказанного представляет недавняя публикация Детской онкологической группы (Children's Oncology Group) с анализом случаев эпителиального варианта нефробластомы, зарегистрированных в исследовании AREN03B2 [30].

Авторы выделили 36 пациентов с нефробластомой с исключительно эпителиальной морфологией и I стадией заболевания и разделили их на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты с чертами МА, под которыми понимали наличие участков псевдокапсулы и митозов, во 2-ю – 23 пациента без морфологических черт МА. Сравнительный анализ 2 групп показал, что наличие черт МА ассоциировалось со старшим возрастом (8,4 года против 1,9 года;  $p < 0,001$ ), меньшим числом митозов (среднее значение 1 против 48 на 10 полей зрения;  $p < 0,001$ ), меньшим диаметром опухоли (средний диаметр 6,0 см против 9,7 см;  $p < 0,001$ ) и частым выявлением мутации *BRAFV600E* (7/12 (58,3%) против 0/23;  $p < 0,001$ ). Важно отметить, что различий по всем анализируемым параметрам у пациентов с опухолями, имеющими черты МА, в зависимости от наличия (7/12 случаев) или отсутствия (5/12) мутации гена *BRAF* отмечено не было. На основании проведенного анализа авторы сделали вывод, что критерии постановки диагноза МА должны быть пересмотрены и эпителиальные опухоли, несмотря на очаговое наличие фиброзной псевдокапсулы и умеренной митотической активности, при наличии

других морфологических характеристик, типичных для МА, должны рассматриваться как МА независимо от статуса гена *BRAF* [30]. Также в данном исследовании подчеркивается, что выявление мутации *BRAFV600E* может помочь в проведении дифференциального диагноза между эпителиальным типом нефробластомы и МА, но отсутствие мутации гена *BRAF* не исключает диагноз МА, а молекулярное тестирование не является обязательным для постановки диагноза [30].

В качестве лечения группы МО рекомендована полная или частичная нефрэктомия в соответствии с протоколом SIOP. В нашем исследовании большинству пациентов (62,5%) проведена неoadъювантная ПХТ в связи с подозрением на нефробластому. Всем пациентам выполнено хирургическое лечение, направленное на удаление опухоли. Большинство пациентов подверглись радикальному хирургическому вмешательству. Только в 1 случае после проведения частичной нефрэктомии объем операции гистологически трактовался как R1-резекция. В настоящий момент за этим пациентом ведется тщательное динамическое наблюдение.

Важно подчеркнуть, что пациентам с подтвержденным гистологическим диагнозом МО не показана адъювантная терапия. Данный факт наряду с указанными выше особенностями морфологической диагностики МО подчеркивает важность проведения централизованного патоморфологического референса опухолей почек у детей.

В целом прогноз у педиатрических пациентов с подтвержденным диагнозом МО благоприятный. По данным крупного обзора литературы, выявлен только 1 случай локального рецидива у пациента с МСО в

связи с нерадикальным хирургическим вмешательством. В 1 случае зарегистрирован летальный исход у пациента с МСО, связанный с развитием обширной ангиодисплазии [6]. В нашем исследовании в 100% случаев исход был благоприятным. В настоящий момент рецидивов заболевания не отмечено.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

МО представляют группу редких опухолей почек у детей. Данные новообразования характеризуются разнообразными вариантами гистологического строения, что создает сложности при проведении дифференциальной диагностики с другими опухолями почек, такими как ПКК и нефробластома. Учитывая сложность постановки патоморфологического диагноза, обязательным является гистологическое исследование в референс-центрах по патоморфологии опухолей почек детского возраста. Проведение молекулярно-генетического исследования в целях выявления мутаций в гене *BRAF* может способствовать постановке правильного диагноза. Прогноз у пациентов с МО благоприятный при условии выполнения радикального хирургического лечения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

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

**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 / References

1. Vujančić G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E., et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* 2018; 15 (11): 693–701.
2. Roy P., van Peer S.E., de Witte M.M., Tytgat G.A.M., Karim-Kos H.E., van Grotel M., et al. Characteristics and outcome of children with renal tumors in the Netherlands: The first five-year's experience of national centralization. *PLoS One* 2022; 17 (1): e0261729.
3. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board *Urinary and male genital tumours*. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022. Pp. 87–93.
4. Pagès A., Granier M. Nephrogenic nephroma (author's transl). *Arch Anat Cytol Pathol* 1980; 28 (2): 99–103.
5. Beckwith J.B. Metanephric stromal tumor (MST): a new renal neoplasm resembling mesoblastic nephroma (MN) but related to metanephric adenofibroma (MAF). *Mod Pathol* 1998; 11: 1P.
6. de Jel D.V.C., Hol J.A., Ooms A.H.A.G., de Krijger R.R., Jongmans M.C.J., Littooijs A.S., et al. Paediatric metanephric tumours: a clinicopathological and molecular characterisation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102970.
7. Davis C.J., Barton J.H., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. Metanephric adenoma. Clinicopathological study of fifty patients. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (10): 1101–14.
8. Perlman E., Boccon-Gibod L. Kidney tumors in childhood. *Ann Pathol* 2004; 24 (6): 516–35.
9. Wobker S.E., Matoso A., Pratilas C.A., Mangray S., Zheng G., Lin M.-T., et al. Metanephric Adenoma-Epithelial Wilms Tumor Overlap Lesions: An Analysis of *BRAF* Status. *Am J Surg Pathol* 2019; 43 (9): 1157–69.

10. Muir T.E., Chevile J.C., Lager D.J. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: a histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (10): 1290–6.
11. Choueiri T.K., Chevile J., Palescandolo E., Fay A.P., Kantoff P.W., Atkins M.B., et al. *BRAF* mutations in metanephric adenoma of the kidney. *Eur Urol* 2012; 62 (5): 917–22.
12. Arroyo M.R., Green D.M., Perlman E.J., Beckwith J.B., Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions: clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (4): 433–44.
13. Argani P., Lee J., Netto G.J., Zheng G., Tseh-Lin M., Park B.H. Frequent *BRAF* V600E Mutations in Metanephric Stromal Tumor. *Am J Surg Pathol* 2016; 40 (5): 719–22.
14. Marsden L., Jennings L.J., Gadd S., Yu M., Perlman E.J., Cajaiba M.M. *BRAF* exon 15 mutations in pediatric renal stromal tumors: prevalence in metanephric stromal tumors. *Hum Pathol* 2017; 60: 32–6.
15. Chami R., Yin M., Marrano P., Teerapakpinyo C., Shuangshoti S., Thorner P.S. *BRAF* mutations in pediatric metanephric tumors. *Hum Pathol* 2015; 46 (8): 1153–61.
16. Lenci N., Francesco P., Scarciglia E., Fiorentino V., Schino M., Palermo G., et al. Metanephric adenoma with *BRAF* V600K mutation and a doubtful radiological imaging: pitfalls in the diagnostic process. *Med Mol Morphol* 2021; 54 (2): 187–91.
17. Polosukhina D., Love H.D., Correa H., Su Z., Dahlman K.B., Pao W., et al. Functional *KRAS* mutations and a potential role for PI3K/AKT activation in Wilms tumors. *Mol Oncol* 2017; 11 (4): 405–21.
18. Cisowski J., Sayin V.I., Liu M., Karlsson C., Bergo M.O. Oncogene-induced senescence underlies the mutual exclusive nature of oncogenic *KRAS* and *BRAF*. *Oncogene* 2016; 35 (10): 1328–33.
19. Ding Y., Wang C., Li X., Jiang Y., Mei P., Huang W., et al. Novel clinicopathological and molecular characterization of metanephric adenoma: a study of 28 cases. *Diagn Pathol* 2018; 13 (1): 54.
20. Catic A., Kurtovic-Kozaric A., Sophian A., Mazur L., Skenderi F., Hes O., et al. *KANK1-NTRK3* fusions define a subset of *BRAF* mutation negative renal metanephric adenomas. *BMC Med Genet* 2020; 21 (1): 202.
21. Treece A.L. Pediatric Renal Tumors: Updates in the Molecular Era. *Surg Pathol Clin* 2020; 13 (4): 695–718.
22. Pasricha S., Gandhi J.S., Gupta G., Mehta A., Beg S. Bilateral, multicentric metanephric adenoma associated with Wilms' tumor in a child: a rare presentation with important diagnostic and therapeutic implications. *Int J Urol* 2012; 19 (12): 1114–7.
23. Drut R., Drut R.M., Ortolani C. Metastatic metanephric adenoma with foci of papillary carcinoma in a child: a combined histologic, immunohistochemical, and FISH study. *Int J Surg Pathol* 2001; 9 (3): 241–7.
24. Galluzzo M.L., Garcia de Davila M.T., Vujanić G.M. A composite renal tumor: metanephric adenofibroma, Wilms tumor, and renal cell carcinoma: a missing link? *Pediatr Dev Pathol* 2012; 15 (1): 65–70.
25. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med* 2005; 25 (2): 379–92.
26. Hennigar R.A., Beckwith J.B. Nephrogenic adenofibroma. A novel kidney tumor of young people. *Am J Surg Pathol* 1992; 16 (4): 325–34.
27. Gadd S., Huff V., Walz A.L., Ooms A.H.A.G., Armstrong A.E., Gerhard D.S., et al. A Children's Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor. *Nat Genet* 2017; 49 (10): 1487–94.
28. Obasaju P., Shahab S., Dunn E., Rhee D.S., Jiang L., Dome J.S., et al. *BRAF* V600E-mutated metastatic pediatric Wilms tumor with complete response to targeted RAF/MEK inhibition. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2020; 6 (2): a004820.
29. Argani P., Tickoo S.K., Matoso A., Pratilas C.A., Mehra R., Tretiakova M., et al. Adult Wilms Tumor: Genetic Evidence of Origin of a Subset of Cases From Metanephric Adenoma. *Am J Surg Pathol* 2022; 46 (7): 988–99.
30. Goldstein J.A., Renfro L.A., Jennings L.J., Mullen E.A., Geller J., Vallance K., et al. *BRAF* Exon 15 Mutations in the Evaluation of Well-Differentiated Epithelial Nephroblastic Neoplasms in Children: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN03B2. *Arch Pathol Lab Med* 2023.

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.07.2024  
Принята к печати 31.07.2024



EDN: GFNRFL

**Контактная информация:**

Абрамов Дмитрий Сергеевич,  
врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: abramovd\_s@bk.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

# Прогностическое значение морфологических типов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы у детей

Д.С. Абрамов, А.С. Федорова, К.А. Воронин, П.А. Левин, В.В. Фоминых, Е.В. Волчков, Н.В. Мякова, Д.М. Коновалов

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

Цель исследования: оценить прогностическое значение морфологических типов ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+ АККЛ) у детей. Проведен ретроспективный анализ 81 случая педиатрической ALK+ АККЛ, диагностированной в 2011–2022 гг. Все пациенты и/или их законные представители подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании, а также на исследование биологического материала. Анализ медицинской информации выполнялся согласно внутренним правилам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанным и одобренным независимым этическим комитетом организации. Пациенты получали лечение по стандартному протоколу. Оценивались общая (ОВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость в зависимости от морфологического типа опухоли. Медиана наблюдения составила 55,6 мес. Трехлетняя и 5-летняя ОВ – 81,9% и 79,8% соответственно. Трехлетняя и 5-летняя БСВ – 59,6% и 56,0% соответственно. Не выявлено статистически значимых различий в ОВ и БСВ между общим и редким морфологическими типами. Отмечена тенденция к лучшим показателям выживаемости при лимфогистиоцитарном варианте. Выявлены статистически значимые различия в ОВ ( $p = 0,031$ ) и БСВ ( $p = 0,002$ ) между случаями с наличием и отсутствием мелкоклеточного компонента. Результаты позволяют предположить более агрессивное течение ALK+ АККЛ с мелкоклеточной морфологией у детей. Необходимы валидация на более крупных группах пациентов и дальнейшее изучение биологии различных морфологических типов для разработки стратифицированных подходов к терапии.

**Ключевые слова:** ALK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома, детская онкогематология, морфологические варианты анапластической крупноклеточной лимфомы, прогностические факторы

Абрамов Д.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 80–90.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 01.07.2024  
Accepted 31.07.2024

## The prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma in children

D.S. Abramov, A.S. Fedorova, K.A. Voronin, P.A. Levin, V.V. Fominykh, E.V. Volchokov, N.V. Myakova, D.M. Konovalov

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

The aim of our study is to evaluate the prognostic value of the morphological types of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALK+ ALCL) in children. We performed a retrospective analysis of data on 81 cases of pediatric ALK+ ALCL which had been diagnosed in 2011–2022. All patients and/or their legal representatives signed voluntary informed consent for participation in the study, as well as for biological material testing. The analysis of medical records was carried out in accordance with the internal rules of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, developed and approved by the Independent Ethics Committee of the Center. The patients received treatment according to the standard protocol. We assessed overall (OS) and event-free (EFS) survival depending on the morphological type of the tumor. The median follow-up was 55.6 months. Three-year and 5-year OS rates were 81.9% and 79.8%, respectively. Three-year and 5-year EFS rates were 59.6% and 56.0%, respectively. There were no statistically significant differences in OS and EFS between the common and non-common morphological types of ALK+ ALCL. Better survival rates were observed in the patients with a lymphohistiocytic variant. We found statistically significant differences in OS ( $p = 0.031$ ) and EFS ( $p = 0.002$ ) between the cases with a small cell component and without it. The results suggest that ALK+ ALCL with small cell morphology has a more aggressive course in children. Validation in larger patient cohorts and further study of the biology of different morphological types are needed to develop stratified treatment approaches.

**Key words:** ALK-positive anaplastic large cell lymphoma, pediatric oncohematology, morphological variants of anaplastic large cell lymphoma, prognostic factors

Abramov D.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 80–90.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-80-90

**А**LK-позитивная анапластическая крупноклеточная лимфома (ALK+ АККЛ) впервые была описана Stein и соавт. в 1985 г. [1]. Менее чем за полвека было получено большое количество данных о ее морфологических и иммунофенотипи-

ческих особенностях и молекулярных механизмах развития. Возникновение ALK+ АККЛ связано с транслокациями, вовлекающими ген *ALK*, кодирующий одноименную тирозинкиназу. Описано более 20 генов-партнеров *ALK*, из которых наиболее часто

встречающимся является *NPM1* [2, 3]. В современной классификации Всемирной организации здравоохранения по морфологии ALK+ АККЛ подразделяется на так называемые общий (common) и редкий (non-common) морфологические типы. Редкий морфологический тип, в свою очередь, может быть разделен на лимфогистиоцитарный, мелкоклеточный и некоторые другие варианты. Кроме того, возможен так называемый смешанный вариант с композитной морфологией (рисунк 1) [4]. Морфологическая картина ALK+ АККЛ представлена на рисунке 2.

В течение последних десятилетий было разработано несколько терапевтических протоколов, применяемых у детей с ALK+ АККЛ. Однако на сегодняшний день основные предлагаемые варианты лечения не демонстрируют существенных различий в показателях общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости, которые варьируют в пределах 80–94% и 59–76% соответственно [5]. Разными исследовательскими группами предлагаются различные прогностические факторы для стратификации на группы риска, в том числе и морфологические особенности опухоли [6, 7]. В данной работе мы проанализировали прогностическое значение морфологического типа ALK+ АККЛ у пациентов детского возраста, получавших лечение по стандартному протоколу.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Пациенты

С 2011 по 2022 г. в патологоанатомическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева были диагностированы 165 случаев ALK+ АККЛ, среди которых 85 пациентов получали терапию по стандартному протоколу (рисунк 3). Пациенты получали лечение как в нашем Центре, так и в других профильных лечебных учреждениях Российской Федерации (в этих случаях гистологический материал направлялся в патологоанатомическое отделение НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на референс-исследование). Все пациенты и/или их законные представители подписывали информиро-

ванное добровольное согласие на участие в исследовании, а также на исследование биологического материала. Анализ медицинской информации выполнялся согласно внутренним правилам НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, разработанным и одобренным независимым этическим комитетом организации.

Для определения распространенности опухолевого процесса использовалось стадирование по системе St Jude/IPNHLSS. Для пациентов, прошедших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, материал для гистологического исследования был получен при выполнении эксцизионной биопсии лимфатических узлов, толстоигольной биопсии (core-биопсии) различных органов и тканей. В случаях пациентов из других лечебно-профилактических учреждений исследование проводилось с использованием предоставленных парафиновых блоков. По морфологическим признакам все опухоли были разделены на относящиеся к общему и редкому типам. Редкий тип ALK+ АККЛ, в свою очередь, был разделен на подтипы с лимфогистиоцитарной, мелкоклеточной и смешанной морфологией. Среди лимфом смешанного типа по 2 наибольшим по распространенности паттернам выделялись следующие группы: сочетающие морфологию общего типа и мелкоклеточного варианта; морфологию общего типа и лимфогистиоцитарного варианта; морфологию мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов.

### Гистологическое исследование

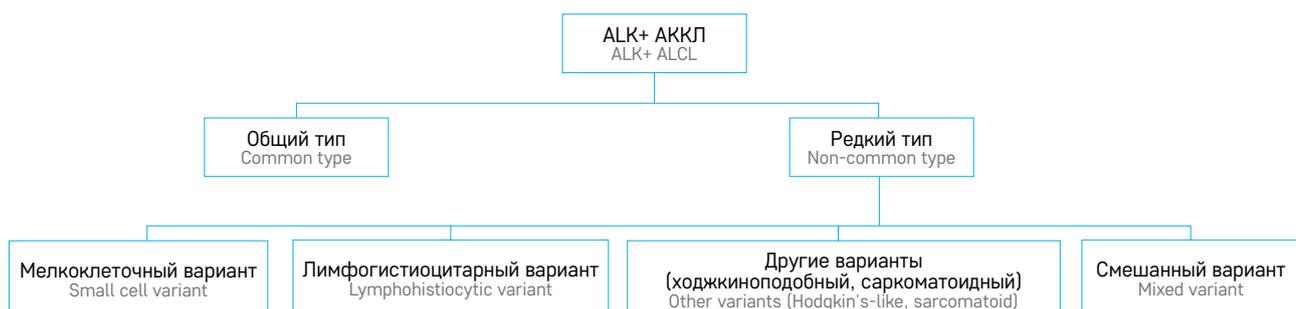
Морфология опухоли оценивалась по материалу, окрашенному гематоксилином и эозином по стандартному протоколу. При иммунофенотипировании определялось наличие экспрессии ALK (клоны ALK01 и D5F3, Ventana), EMA (клон E29, Ventana), CD30 (клон антител Ber-H2, Ventana), CD3 (клон 2G6, Ventana), CD20 (клон L26, Ventana). Положительным результатом считалась ядерная, мембранная или цитоплазматическая экспрессия ALK, мембранная экспрессия CD30, цитоплазматическая, мембранная или точечная (dot-like) экспрессия EMA, мембранная

### Рисунок 1

Морфологическая классификация ALK+ АККЛ

Figure 1

Morphological classification of ALK-positive anaplastic large cell lymphoma (ALK+ ALCL)

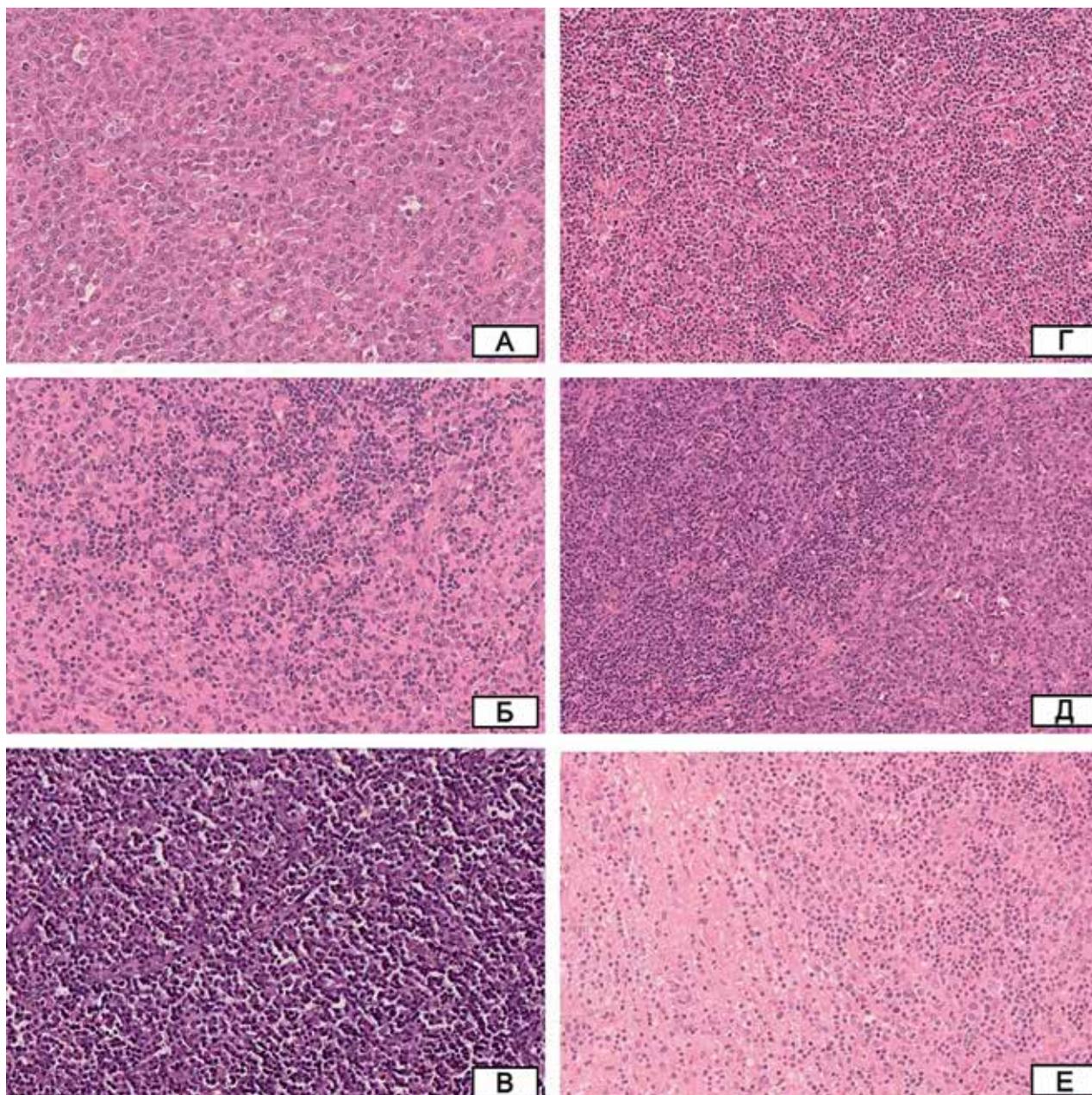


**Рисунок 2****Морфологические различия типов и вариантов АЛК+ АККЛ**

А – общий тип. Характеризуется наличием крупных атипичных клеток с обильной цитоплазмой и плеоморфными или подковообразными ядрами. Часто наблюдаются «клетки-признаки» с эксцентрично расположенными ядрами в форме венка, подковы, почки; Б – лимфогистиоцитарный вариант. Отличается присутствием многочисленных реактивных гистиоцитов среди опухолевых клеток. Опухолевые клетки могут быть менее заметны из-за обильного гистиоцитарного фона; В – мелкоклеточный вариант. Преобладают мелкие и средние клетки с неправильными ядрами. Крупные клетки встречаются реже, что может затруднять диагностику; Г – смешанный вариант (общий тип + мелкоклеточный вариант). Сочетает особенности общего типа и мелкоклеточного варианта. Наблюдаются как крупные атипичные клетки, так и области с преобладанием мелких клеток; Д – смешанный вариант (общий тип + лимфогистиоцитарный вариант). Комбинирует черты общего типа с обильным гистиоцитарным компонентом. Можно увидеть крупные атипичные клетки среди многочисленных реактивных гистиоцитов; Е – смешанный вариант (мелкоклеточный + лимфогистиоцитарный). Сочетает особенности мелкоклеточного варианта с выраженным гистиоцитарным компонентом. Преобладают мелкие опухолевые клетки на фоне обильных реактивных гистиоцитов. Все эти варианты объединяет позитивная экспрессия АЛК (киназа анапластической лимфомы), которая является ключевым диагностическим маркером для АЛК+ АККЛ

**Figure 2****Morphological differences between the types and variants of ALK+ ALCL**

А – common type. It is characterized by the presence of large atypical cells with abundant cytoplasm and pleomorphic or horseshoe-shaped nuclei. "Hallmark" cells with eccentrically located wreath-, horseshoe-, and kidney-shaped nuclei are often observed; Б – lymphohistiocytic variant. It is distinguished by the presence of numerous reactive histiocytes among tumor cells. Tumor cells may be less visible due to the abundance of histiocytes; В – small cell variant. Small and medium-sized cells with irregular nuclei predominate. Large cells are less common, which can make diagnosis difficult; Г – mixed variant (common type + small cell variant). It combines the features of the common type and small cell variant. There are large atypical cells as well as areas with a predominance of small cells; Д – mixed variant (common type + lymphohistiocytic variant). It combines the features of the common type with an abundant histiocyte component. Large atypical cells among numerous reactive histiocytes can be seen; Е – mixed variant (small cell variant + lymphohistiocytic variant). It combines the features of the small cell variant with a marked histiocyte component. Small tumor cells predominate among abundant reactive histiocytes. All these variants share a common feature: a positive expression of ALK (anaplastic lymphoma kinase), which is a key diagnostic marker for ALK+ ALCL



экспрессия CD3, мембранная экспрессия CD20. Отрицательным результатом считались отсутствие иммуногистохимической реакции или атипичная локализация экспрессии маркеров.

### Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics (International Business Machines Corporation, Армонк, США). Определение ОБ и БСВ производилось по методу Каплана–Майера с использованием непараметрического критерия log-rank для оценки достоверности различий. При множественных сравнениях использовалась поправка Холма–Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . В качестве точки отсчета для вычисления ОБ и БСВ использовалась дата постановки диагноза. В качестве события для БСВ выступали рецидив, прогрессия на терапии, смерть вследствие токсичности лечения, для ОБ – случаи смерти от любых причин. Информация о событиях и исходах была доступна для 81 пациента (рисунки 3). Цензурирование выполнялось по дате последнего наблюдения. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 31.12.2023.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинико-демографические данные исследуемой когорты пациентов представлены в таблице 1.

Медиана времени наблюдения составила 55,6 (1,4–220,7) мес. Трехлетняя ОБ –  $81,9 \pm 4,4\%$ , 5-летняя ОБ –  $79,8 \pm 4,7\%$  (рисунки 4).

Среди пациентов с общим морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя ОБ составили

$83,9 \pm 5,3\%$ . Среди пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя ОБ составила  $79,0 \pm 7,6\%$ , 5-летняя ОБ –  $72,9 \pm 9,2\%$  (рисунки 5). При этом не было показано статистически значимой разницы в ОБ между данными группами ( $p = 0,478$ ).

Трехлетняя и 5-летняя ОБ пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом редкого морфологического типа составили 100%. Среди пациентов с мелкоклеточным вариантом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя ОБ составили  $85,7 \pm 13,2\%$ . При смешанном варианте 3-летняя ОБ составила  $61,5 \pm 13,5\%$ , 5-летняя –  $49,2 \pm 15,4\%$  (рисунки 6). Значения  $p$  для попарных сравнений приведены в таблице 2.

Отдельно были рассмотрены варианты смешанной морфологии ALK+ АККЛ: сочетающие общий тип и мелкоклеточный вариант (8 пациентов, 3-летняя и 5-летняя ОБ составили  $62,5 \pm 17,1\%$ ), общий тип и лимфогистиоцитарный вариант (2 пациента, 3-летняя и 5-летняя ОБ составили 100%), мелкоклеточный и лимфогистиоцитарный варианты (3 пациента, 3-летняя ОБ составила  $33,3 \pm 27,2\%$ , 5-летняя ОБ не достигнута) (рисунки 7). Значения  $p$  для попарных сравнений приведены в таблице 3.

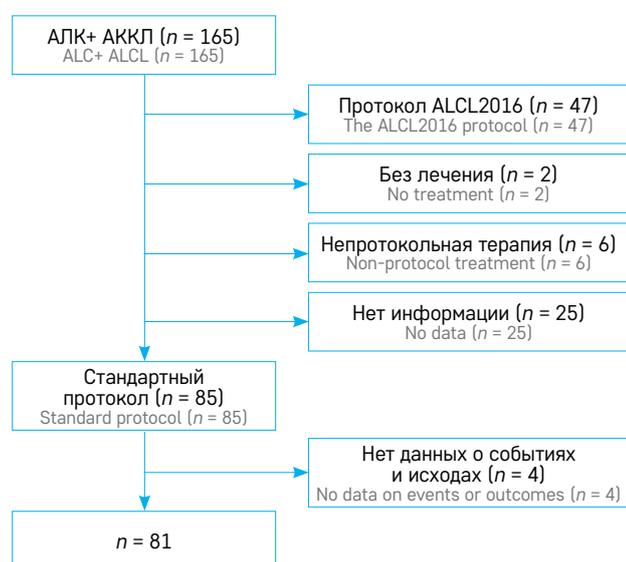
С учетом наблюдаемой тенденции к более благоприятному течению заболевания у пациентов с лимфомами, полностью либо частично представленными лимфогистиоцитарным морфологическим компонентом, был проведен дополнительный анализ. Все случаи были разделены на имеющие лимфогистиоцитарный компонент и не имеющие его (рисунки 8). Статистически значимых различий в ОБ между случаями с лимфогистиоцитарным компонентом и без него получено не было ( $p = 0,775$ ). При этом стоит отметить, что все смертельные исходы в группе пациентов с лимфогистиоцитарным компонентом произошли в тех случаях, когда лимфогистиоцитарный компонент сочетался с мелкоклеточным. Также все случаи были разделены на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие его (рисунки 9). Между данными группами были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,031$ ).

За время наблюдения было зарегистрировано 36 событий: 27 рецидивов, 7 случаев первичной рефрактерности к терапии, 2 случая смерти на терапии. Медиана времени до наступления события составила 79,4 мес. Трехлетняя БСВ составила  $59,6 \pm 5,7\%$ , 5-летняя БСВ –  $56,0 \pm 5,8\%$  (рисунки 10).

Среди пациентов с общим морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя и 5-летняя БСВ составили  $65,0 \pm 6,9\%$ . Среди пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ 3-летняя БСВ составила  $50,4 \pm 9,5\%$ , 5-летняя БСВ –  $39,7 \pm 10,1\%$ . При этом не было показано статистически значимой разницы в БСВ между данными группами ( $p = 0,141$ ) (рисунки 11).

**Рисунок 3**  
Процесс отбора пациентов для исследования

**Figure 3**  
Flowchart of the study patient selection process



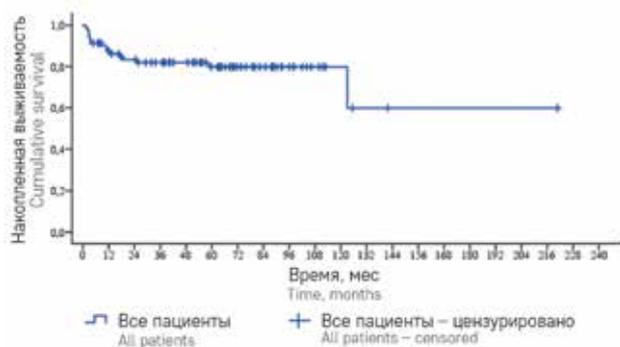
**Таблица 1**  
Характеристика пациентов, включенных в исследование

Table 1  
Characteristics of the patients included in the study

Параметр Parameter	Все пациенты (n = 81), n (%) All patients (n = 81), n (%)	Общий тип (n = 52; 64,2%), n (%) Common type (n = 52; 64.2%), n (%)	Редкий тип (n = 29; 35,8%) Non-common type (n = 29; 35.8%)		
			Мелкоклеточный вариант (n = 7; 8,6%), n (%) Small cell variant (n = 7; 8.6%), n (%)	Лимфогистиоцитарный вариант (n = 9; 11,1%), n (%) Lymphohistiocytic variant (n = 9; 11.1%), n (%)	Смешанный вариант (n = 13; 16,1%), n (%) Mixed variant (n = 13; 16.1%), n (%)
Пол, n (%): Sex, n (%): мужской male женский female	52 (64,2) 29 (35,8)	31 (59,6) 21 (40,4)	5 (71,4) 2 (28,6)	6 (66,7) 3 (33,3)	10 (76,9) 3 (23,1)
Возраст, медиана, годы Median age, years	11	11	10	12	11
Возрастная группа, n (%): Age group, n (%): младенческий возраст (0–1 год) infancy (0–1 years) дошкольный возраст (1–6 лет) pre-school age (1–6 years) младший школьный возраст (6–12 лет) primary school age (6–12 years) подростковый возраст (12–18 лет) adolescence (12–18 years)	2 (2,5) 12 (14,8) 30 (37,0) 37 (45,7)	1 (1,9) 9 (17,3) 18 (34,6) 24 (46,2)	0 0 4 (57,1) 3 (42,9)	0 0 4 (44,4) 5 (55,6)	1 (7,7) 3 (23,1) 4 (30,8) 5 (38,4)
Стадия, n (%): Stage, n (%): I II III IV	5 (6,2) 14 (17,3) 40 (49,4) 22 (27,1)	3 (5,8) 10 (19,2) 27 (51,9) 12 (23,1)	2 (28,6) 0 4 (57,1) 1 (14,3)	0 1 (11,1) 3 (33,3) 5 (55,6)	0 3 (23,1) 6 (46,1) 4 (30,8)

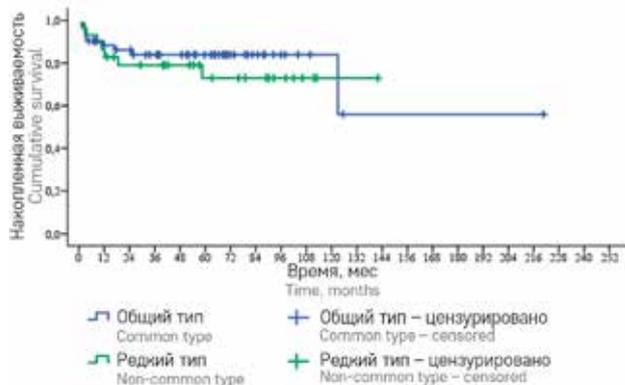
**Рисунок 4**  
ОВ пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

Figure 4  
OS of the patients treated according to the standard protocol



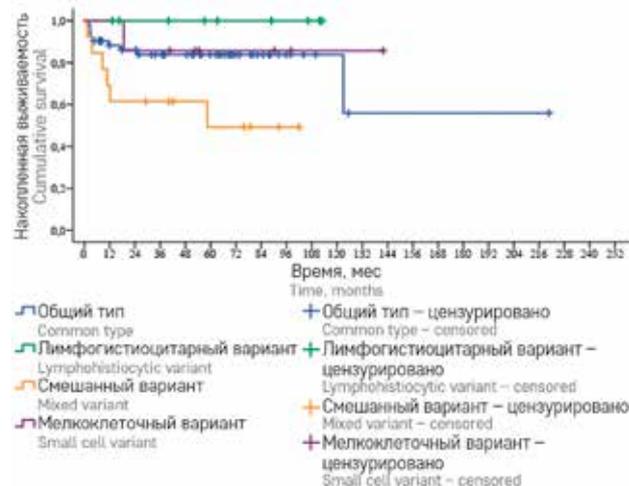
**Рисунок 5**  
ОВ пациентов с ALK+ АККЛ общего и редкого морфологических типов

Figure 5  
OS of the patients with common type and non-common type ALK+ ALCL



**Рисунок 6**  
ОВ пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа

Figure 6  
OS of the patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type



Среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом редкого морфологического типа 3-летняя БСВ составила  $74,1 \pm 16,1\%$ , 5-летняя БСВ –  $55,6 \pm 20,1\%$ . Среди пациентов с мелкоклеточным вариантом ALK+ АККЛ 3-летняя БСВ составила  $42,9 \pm 18,7\%$ , аналогичной была 5-летняя БСВ. При смешанном варианте 3-летняя БСВ составила  $38,5 \pm 13,5\%$ , 5-летняя БСВ –  $25,6 \pm 13,8\%$  (рисунки 12). Значения p для попарных сравнений приведены в таблице 4.

Отдельно были рассмотрены варианты смешанной морфологии ALK+ АККЛ: сочетающие общий тип и мелкоклеточный вариант (3-летняя и 5-летняя БСВ составили  $25,0 \pm 15,3\%$ ), общий тип и лимфогистиоцитарный вариант (3-летняя и 5-летняя БСВ – 100%), а также мелкоклеточный и лимфоги-

стиоцитарный варианты. Среди 3 случаев сочетания мелкоклеточного и лимфогистиоцитарного вариантов было отмечено 3 события: 2 случая первичной рефрактерности к терапии и 1 случай рецидива (рисунки 12). Значения *p* для попарных сравнений приведены в таблице 5.

**Таблица 2**

Значения *p* для попарных сравнений ОВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

**Table 2**

*p* values for pairwise comparisons of OS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Мелкоклеточный вариант Small cell variant		Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant		Смешанный вариант Mixed variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,226	0,678	0,692	0,692	<b>0,020</b>	0,120
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant			0,317	0,678	<b>0,023</b>	0,120
Мелкоклеточный вариант Small cell variant					0,164	0,656

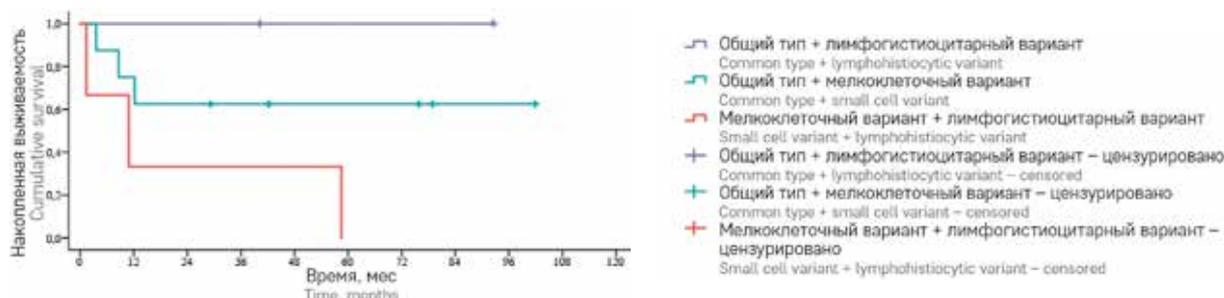
Примечание. Здесь и в таблицах 3–5: полужирным шрифтом выделены статистически значимые значения.  
Note. Here and in Tables 3–5: statistically significant values are highlighted in bold.

**Рисунок 7**

ОВ пациентов с ALK+ АККЛ с различными вариантами смешанной морфологии

**Figure 7**

OS of the patients with ALK+ ALCL of different variants of mixed morphology



**Таблица 3**

Значения *p* для попарных сравнений ОВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа, лимфогистиоцитарного и мелкоклеточного вариантов редкого типа, а также различными вариантами смешанной морфологии (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

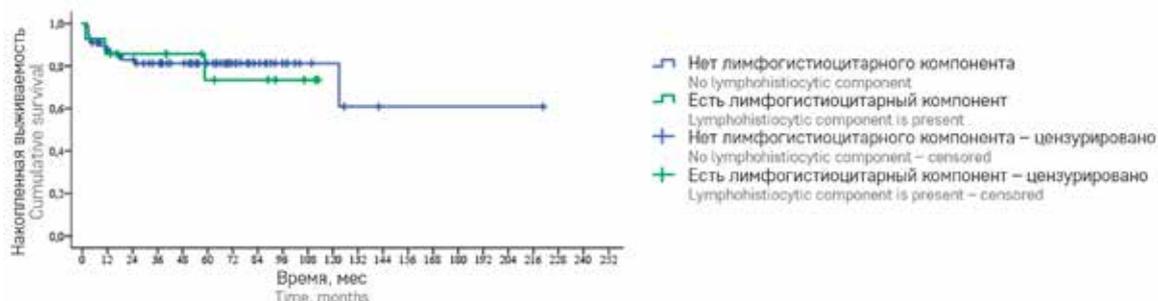
**Table 3**

*p* values for pairwise comparisons of OS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type, of the lymphohistiocytic and small cell variants of the non-common type, as well as of different variants of mixed morphology (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type		Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type		Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,555	1,0	0,166	0,996	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0012</b>
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	–	1,0	<b>0,048</b>	0,432	<b>&lt; 0,0001</b>	<b>0,0012</b>
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	0,593	1,0	0,274	1,0	<b>0,011</b>	0,110
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type			0,351	1,0	0,104	0,808
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type					0,101	0,808

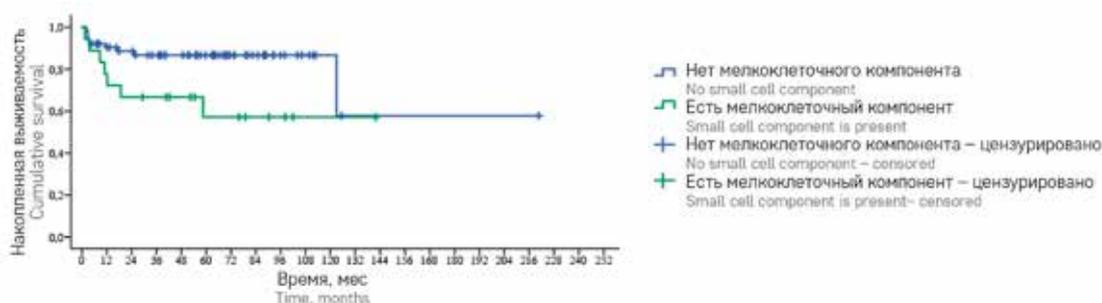
**Рисунок 8**  
ОВ в зависимости от наличия лимфогистиоцитарного компонента

Figure 8  
OS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



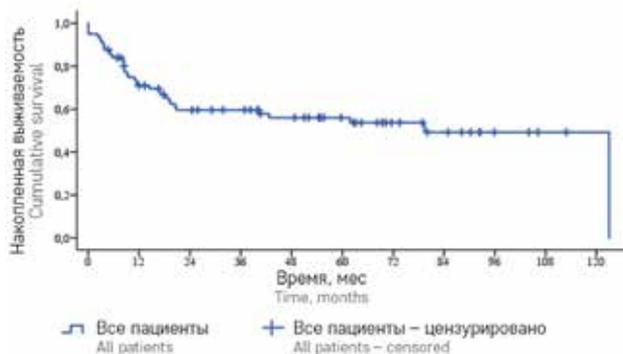
**Рисунок 9**  
ОВ в зависимости от наличия мелкоклеточного компонента

Figure 9  
OS depending on the presence of a small cell component



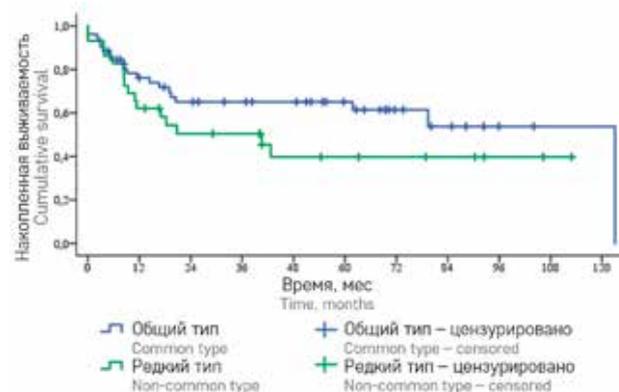
**Рисунок 10**  
БСВ для всех пациентов, получавших лечение по стандартному протоколу

Figure 10  
Event-free survival (EFS) of all patients treated according to the standard protocol



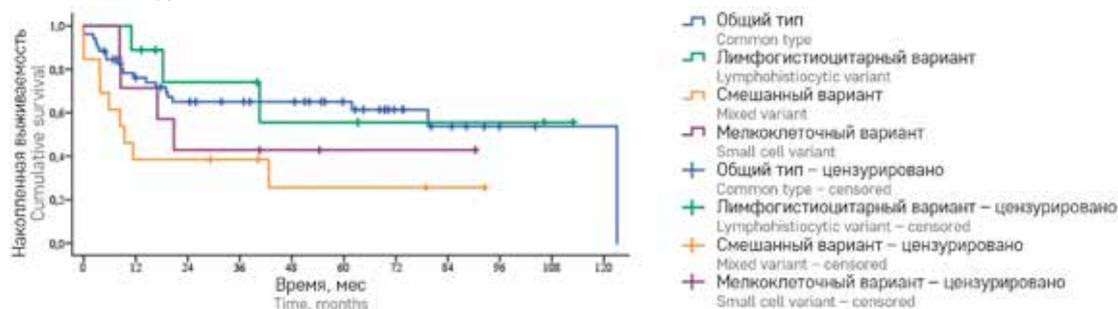
**Рисунок 11**  
БСВ пациентов с ALK+ АКЛП общего и редкого морфологического типов

Figure 11  
EFS of the patients with common type and non-common type ALK+ ALCL



**Рисунок 12**  
БСВ пациентов с ALK+ АКЛП общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа

Figure 12  
EFS of the patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type

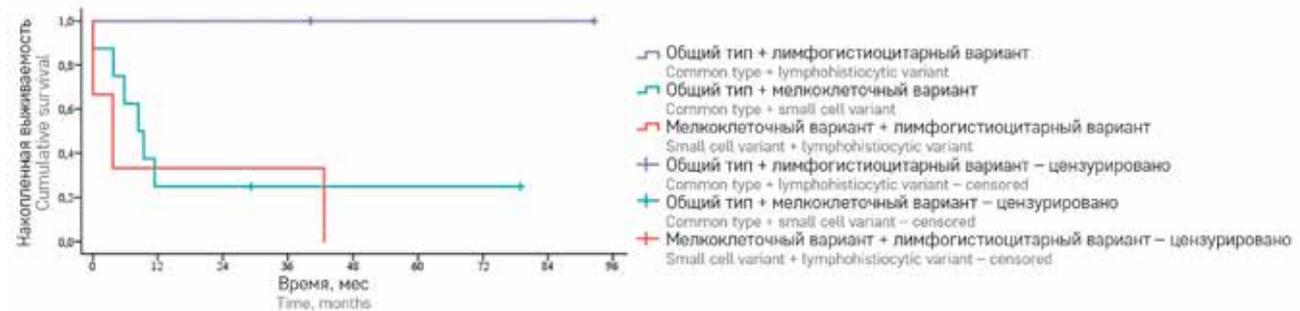


Как и при анализе ОБ, случаи были разделены на имеющие лимфогистиоцитарный компонент и не имеющие его (рисунки 14), а также на имеющие мелкоклеточный компонент и не имеющие его

(рисунки 15). Статистически значимых различий в БСВ между случаями с лимфогистиоцитарным компонентом и без него получено не было ( $p = 0,850$ ). Были выявлены статистически значимые различия между

**Рисунок 13**  
БСВ пациентов с ALK+ АККЛ с различными вариантами смешанной морфологии

Figure 13  
EFS of the patients with ALK+ ALCL of different variants of mixed morphology



**Таблица 4**  
Значения  $p$  для попарных сравнений БСВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа и лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и смешанного вариантов редкого типа (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

Table 4  
 $p$  values for pairwise comparisons of EFS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type and of the lymphohistiocytic, small cell and mixed variants of the non-common type (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Мелкоклеточный вариант Small cell variant		Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant		Смешанный вариант Mixed variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,743	1,0	0,442	1,0	<b>0,018</b>	0,108
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant			0,408	1,0	0,068	0,34
Мелкоклеточный вариант Small cell variant					0,393	1,0

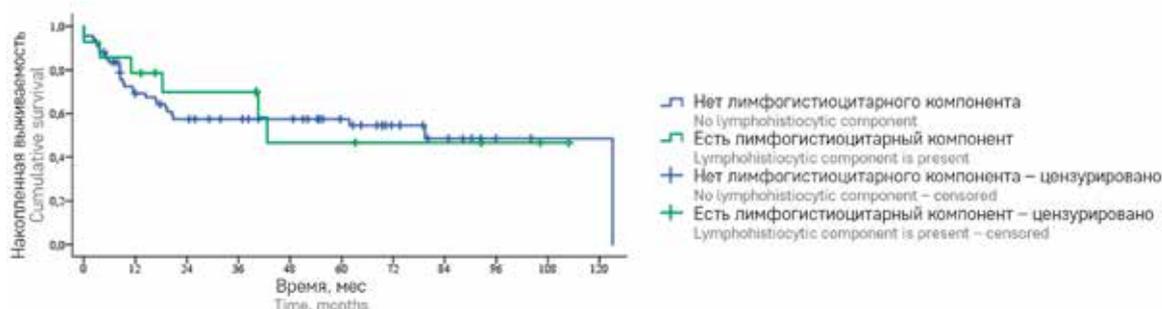
**Таблица 5**  
Значения  $p$  для попарных сравнений БСВ между группами пациентов с ALK+ АККЛ общего типа, лимфогистиоцитарного и мелкоклеточного вариантов редкого типа, а также различными вариантами смешанной морфологии (исходные и скорректированные методом Холма–Бонферрони)

Table 5  
 $p$  values for pairwise comparisons of EFS between the groups of patients with ALK+ ALCL of the common type, of the lymphohistiocytic and small cell variants of the non-common type, as well as of different variants of mixed morphology (baseline and adjusted by the Holm–Bonferroni method)

	Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type		Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type		Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	
	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value	Исходное значение Baseline value	Корректированное значение Adjusted value
Общий тип Common type	0,310	1,0	<b>0,012</b>	0,132	<b>0,005</b>	0,06
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	0,370	1,0	<b>0,027</b>	0,27	<b>0,048</b>	0,432
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	0,219	1,0	0,245	1,0	0,157	0,942
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type			0,121	0,847	0,104	0,832
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type					0,489	1,0

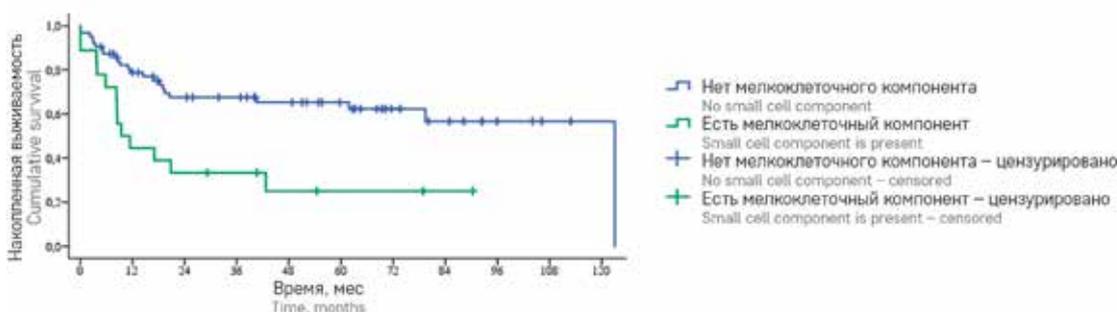
**Рисунок 14**  
БСВ в зависимости от наличия лимфогистиоцитарного компонента

Figure 14  
EFS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



**Рисунок 15**  
БСВ в зависимости от наличия мелкоклеточного компонента

Figure 15  
EFS depending on the presence of a lymphohistiocytic component



случаями с мелкоклеточным компонентом и без него ( $p = 0,002$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящей работе нами были оценены результаты лечения пациентов детского возраста с ALK+ АККЛ, получавших терапию по стандартному протоколу. Описанные в данной работе клинико-демографические характеристики исследуемой выборки, а также количественное распределение на морфологические типы не отличались от описанных в мировой литературе [4]. Показатели ОВ и БСВ в данном исследовании оказались сопоставимы с данными как отечественных [8, 9], так и зарубежных авторов [10–13], при этом они были несколько ниже показателей, полученных в оригинальном исследовании ALCL99 [14].

Также был проведен анализ влияния морфологии опухоли на исходы терапии (обобщенные сведения об ОВ и БСВ пациентов с различными вариантами морфологии ALK+ АККЛ приведены в таблице 6). В более ранних исследованиях [6, 7] на крупных когортах пациентов было показано статистически значимое негативное влияние редкого морфологического типа на показатели БСВ. Однако стоит отметить, что в подавляющем большинстве работ

исследователи объединяли случаи с различной морфологией в собирательную категорию «редкий тип» для получения групп, сопоставимых по объему с числом пациентов с ALK+ АККЛ общего типа [6], что могло приводить к игнорированию различий в течении заболевания между случаями с мелкоклеточной, лимфогистиоцитарной и иной морфологией. В настоящей работе мы получили статистически значимые различия в показателях ОВ и БСВ между пациентами, у которых была выявлена лимфома с мелкоклеточным компонентом, и пациентами, в опухолях которых данный компонент отсутствовал, что позволяет сделать предположение о неблагоприятном прогностическом значении мелкоклеточной морфологии при ALK+ АККЛ у детей. Также обращало на себя внимание отсутствие летальных исходов среди пациентов с лимфогистиоцитарным вариантом лимфомы (при этом статистически значимых различий в ОВ выявлено не было). Это можно объяснить особенностями взаимодействия опухолевых клеток с иммунным микроокружением. Так, в работе Ait-Tahar и соавт. более низкая выживаемость пациентов с редким морфологическим типом ALK+ АККЛ связывалась со снижением гуморального иммунного ответа против злокачественных клеток [15], однако анализ современных литературных данных показал, что сравнение иммунного ответа у пациентов с

**Таблица 6**  
Результаты лечения пациентов с различными вариантами морфологии ALK+ АККЛ

**Table 6**  
Treatment results of the patients with different morphological variants of ALK+ ALCL

Параметр Parameter	Число пациен- тов Number of patients	Число смертей Number of deaths	Трехлетняя ОВ, % Three-year OS, %	Пятилетняя ОВ, % Five-year OS, %	Количество событий Number of events	Трехлетняя БСВ, % Three-year EFS, %	Пятилетняя БСВ, % Five-year EFS, %
Все пациенты All patients	81	16	81,9 ± 4,4	79,8 ± 4,7	36	59,6 ± 5,7	56,0 ± 5,8
Общий тип Common type	52	9	83,9 ± 5,3	83,9 ± 5,3	20	65,0 ± 6,9	65,0 ± 6,9
Редкий тип Non-common type	29	7	79,0 ± 7,6	72,9 ± 9,2	16	50,4 ± 9,5	39,7 ± 10,1
Лимфогистиоцитарный вариант Lymphohistiocytic variant	9	0	100	100	3	74,1 ± 16,1	55,6 ± 20,1
Мелкоклеточный вариант Small cell variant	7	1	85,7 ± 13,2	85,7 ± 13,2	4	55,6 ± 20,1	55,6 ± 20,1
Смешанный вариант Mixed variant	13	6	61,5 ± 13,5	49,2 ± 15,4	9	38,5 ± 13,5	25,6 ± 13,8
Лимфогистиоцитарный вариант + общий тип Lymphohistiocytic variant + common type	2	0	100	100	0	100	100
Мелкоклеточный вариант + общий тип Small cell variant + common type	8	3	62,5 ± 17,1	62,5 ± 17,1	6	25,0 ± 15,3	25,0 ± 15,3
Лимфогистиоцитарный вариант + мелкоклеточный вариант Lymphohistiocytic variant + small cell variant	3	3	33,3 ± 27,2	Не достигнуто Not achieved	3	33,3 ± 27,2	Не достиг- нуто Not achieved
С лимфогистиоцитарным ком- понентом With a lymphohistiocytic component	14	3	85,7 ± 9,4	73,5 ± 13,9	6	69,8 ± 12,8	46,6 ± 15,9
Без лимфогистиоцитарного компонента No lymphohistiocytic component	67	13	81,2 ± 4,9	81,2 ± 4,9	30	57,4 ± 6,3	57,4 ± 6,3
С мелкоклеточным компонентом With a small cell component	18	7	66,7 ± 11,1	57,1 ± 13,0	13	33,3 ± 11,1	25,0 ± 11,0
Без мелкоклеточного компонента No small cell component	63	9	86,7 ± 4,4	86,7 ± 4,4	23	67,6 ± 6,2	65,3 ± 6,4

лимфомами лимфогистиоцитарного, мелкоклеточного и иных морфологических вариантов не проводилось.

К ограничениям данного исследования относятся небольшой объем общей выборки и, как следствие, малые размеры подгрупп, что требует осторожности при интерпретации полученных данных, а также может быть причиной отсутствия статистически значимых различий между некоторыми группами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты позволяют сделать предположение о более агрессивном течении ALK+ АККЛ с мелкоклеточной морфологией у детей, что требует валидации на более крупных группах пациентов, а

также дальнейшего изучения биологии различных морфологических типов АККЛ для поиска новых терапевтических мишеней и разработки стратифицированных подходов к терапии.

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

**Fedorova A.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

**Volchkov E.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2574-1636>

**Myakova N.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

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

## Литература / References

- Stein H., Mason D.Y., Gerdes J., O'Connor N., Wainscoat J., Pallesen G., et al. The expression of the Hodgkin's disease associated antigen Ki-1 in reactive and neoplastic lymphoid tissue: evidence that Reed-Sternberg cells and histiocytic malignancies are derived from activated lymphoid cells. *Blood* 1985; 66: 848–58. DOI: 10.1182/BLOOD.V66.4.848.848
- Morris S.W., Kirstein M.N., Valentine M.B., Dittmer K.G., Shapiro D.N., Saltman D.L., Look A.T. Fusion of a Kinase Gene, ALK, to a Nucleolar Protein Gene, NPM, in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Science* 1994; 263: 1281–4. DOI: 10.1126/SCIENCE.8122112
- Leventaki V., Bhattacharyya S., Lim M.S. Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma. *Semin Diagn Pathol* 2019; 37: 57–71. DOI: 10.1053/J.SEMDP.2019.12.002
- Falini B., Lamant L., Campo E., Jaffe E.S., Gascoyne R.D., Stein H., et al. Anaplastic large cell lymphoma, alk positive. In: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H. (eds.). *Who Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC: Lyon (France); 2017. Pp. 413–418.
- Tole S., Wheaton L., Alexander S. Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma – A Review. *Oncol Hematol Rev* 2018; 14 (1): 21–7.
- Lamant L., McCarthy K., D'Amore E., Klapper W., Nakagawa A., Fraga M., et al. Prognostic impact of morphologic and phenotypic features of childhood ALK-positive anaplastic large-cell lymphoma: results of the ALCL99 study. *J Clin Oncol* 2011; 29 (35): 4669–76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.5411
- Mussolin L., Le Deley M.C., Carraro E., Damm-Welk C., Attarbaschi A., Williams D., et al. Prognostic Factors in Childhood Anaplastic Large Cell Lymphoma: Long Term Results of the International ALCL99 Trial. *Cancers (Basel)* 2020; 12: 2747. DOI: 10.3390/CANCERS12102747
- Валиев Т.Т., Левашов А.С., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Результаты дифференцированной терапии анапластической крупноклеточной лимфомы у детей. *Онкопедиатрия* 2016; 3 (2): 142. [Valiev T.T., Levashov A.S., Popa A.V., Mentkevich G.L. The results of differentiated therapy of anaplastic large cell lymphoma in children. *Oncopediatrics* 2016; 3 (2): 142. (In Russ.)].
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Ковригина А.М., Махонова Л.А., Шолохова Е.Н., Серебрякова И.Н. и др. Диагностика и лечение анапластических крупноклеточных лимфом у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012; 57: 3–9. [Valiev T.T., Morozova O.V., Kovrigina A.M., Makhonova L.A., Sholokhova E.N., Serebryakova I.N., et al. Diagnosis and treatment of anaplastic large cell lymphomas in children. *Hematology and transfusiology* 2012; 57: 3–9. (In Russ.)].
- Mussolin L., Damm-Welk C., Pillon M., Zimmermann M., Franceschetto G., Pulford K., et al. Use of minimal disseminated disease and immunity to NPM-ALK antigen to stratify ALK-positive ALCL patients with different prognosis. *Leukemia* 2009; 27: 416–22. DOI: 10.1038/LEU.2012.205
- Pillon M., Aricò M., Mussolin L., Carraro E., Conter V., Sala A., et al. Long-term results of the AIEOP LNH-97 protocol for childhood lymphoblastic lymphoma. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62: 1388–94. DOI: 10.1002/PBC.25469
- Lowe E.J., Sposto R., Perkins S.L., Gross T.G., Finlay J., Zwick D., et al. Intensive chemotherapy for systemic anaplastic large cell lymphoma in children and adolescents: final results of Children's Cancer Group Study 5941. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 52: 335–9. doi: 10.1002/PBC.21817
- Seidemann K., Tiemann M., Schrappe M., Yakisan E., Simonitsch I., Janka-Schaub G., et al. Short-pulse B-non-Hodgkin lymphoma-type chemotherapy is efficacious treatment for pediatric anaplastic large cell lymphoma: a report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 2001; 97: 3699–706. DOI: 10.1182/blood.v97.12.3699
- Le Deley M.C., Rosolen A., Williams D.M., Horibe K., Wrobel G., Attarbaschi A., et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ALCL99-vinblastine trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3987–93. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.5999
- Ait-Tahar K., Damm-Welk C., Burkhardt B., Zimmermann M., Klapper W., Reiter A., et al. Correlation of the autoantibody response to the ALK oncoantigen in pediatric anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma with tumor dissemination and relapse risk. *Blood* 2010; 115: 3314–9. DOI: 10.1182/blood-2009-11-251892

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

# Наследственный TP53-ассоциированный опухолевый синдром и медуллобластома у детей: вопросы диагностики и скрининга

Ю.В. Диникина<sup>1,2</sup>, О.Г. Желудкова<sup>3</sup>, П.А. Майзенгер<sup>1</sup>, И.Л. Никитина<sup>1</sup>, И.В. Безьязычная<sup>4</sup>, Г.Г. Радулеску<sup>4</sup>, И.А. Леонова<sup>1</sup>, Т.В. Косенкова<sup>1</sup>, Г.И. Образцова<sup>1</sup>, Е.Б. Башнина<sup>5</sup>, М.Б. Белогурова<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

<sup>3</sup>ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

<sup>4</sup>ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», Санкт-Петербург

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

На сегодняшний день вклад наследственных опухолевых синдромов в развитие онкологических заболеваний у детей очевиден, что определяет необходимость применения программ скрининга и выбора максимально эффективных методов противоопухолевой терапии. Одним из наиболее агрессивных наследственных опухолевых синдромов является TP53-ассоциированный опухолевый синдром (hTP53rc, ранее – синдром Ли–Фраумени), характеризующийся высоким риском, ранним дебютом и повторными случаями злокачественных новообразований. В статье описаны современные данные о синдроме hTP53rc, особенности его клинического течения и международные рекомендации по обследованию и скринингу злокачественных новообразований у пациентов детского возраста. Представлен анализ регистра пациентов с рецидивирующими и рефрактерными формами медуллобластомы ( $n = 241$ ) с оценкой частоты встречаемости случаев заболевания, ассоциированных с герминальными мутациями в гене TP53, особенностей их анамнеза жизни, влияния данного генетического события на исходы. Результаты проведенного исследования, а также данные международной литературы свидетельствуют о неблагоприятном течении опухолевых заболеваний, в том числе медуллобластомы, у данной когорты пациентов, тем не менее такие факторы, как ранний скрининг, динамическое наблюдение, своевременная и адекватная терапия, могут способствовать увеличению продолжительности их жизни. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

**Ключевые слова:** синдром Ли–Фраумени, герминальные мутации TP53, дети, опухоли центральной нервной системы, медуллобластома, скрининг, педиатрия, детская онкология

Диникина Ю.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 91–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

## Heritable TP53-related cancer syndrome and medulloblastoma in children: diagnostic and screening issues

Yu.V. Dinikina<sup>1,2</sup>, O.G. Zheludkova<sup>3</sup>, P.A. Maizenger<sup>1</sup>, I.L. Nikitina<sup>1</sup>, I.V. Bezyazychnaya<sup>4</sup>, G.G. Radulesku<sup>4</sup>, I.A. Leonova<sup>1</sup>, T.V. Kosenkova<sup>1</sup>, G.I. Obraztsova<sup>1</sup>, E.B. Bashnina<sup>5</sup>, M.B. Belogurova<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>The Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

<sup>2</sup>St. Petersburg State University, St. Petersburg

<sup>3</sup>The V.F. Voyno-Yasenskii Scientific and Practical Center of Specialized Healthcare for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow

<sup>4</sup>The N.P. Napalkov Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg

<sup>5</sup>The I.I. Mechnikov North-Western State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

Today, the contribution of hereditary tumor syndromes to the development of cancer in children is obvious, which determines the need for screening programs and selection of the most effective methods of anticancer therapy. One of the most aggressive hereditary tumor syndromes is heritable TP53-related cancer syndrome (hTP53rc, formerly known as Li–Fraumeni syndrome), characterized by a high risk, early onset and recurrent cases of malignant neoplasms in one patient. The article describes current data on hTP53rc syndrome and the features of its clinical course, and provides international recommendations for monitoring and cancer screening in pediatric patients with hTP53rc syndrome. As a clinical observation, we present an analysis of the registry of patients with relapsed and refractory forms of medulloblastoma ( $n = 241$ ) with the assessment of its incidence in cases of germline mutations in the TP53 gene with the description of their medical history and the influence of this genetic event on the outcomes. The results of our study, as well as data from international literature, indicate unfavorable prognosis in tumors, including medulloblastoma, in patients with hTP53rc syndrome, however, such factors as early screening, surveillance and early and adequate therapy can help to increase their life expectancy. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Key words:** Li–Fraumeni syndrome, germline TP53 mutations, children, central nervous system tumors, medulloblastoma, screening, pediatrics, pediatric oncology

Dinikina Yu.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 91–101. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-91-101

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.07.2024  
Принята к печати 16.08.2024



EDN: GQJESN

### Контактная информация:

Диникина Юлия Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России  
Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2  
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»  
Received 01.07.2024  
Accepted 16.08.2024

### Correspondence:

Yulia V. Dinikina, Cand. Med. Sci., Head of the Department of Chemotherapy for Oncohematological Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Centre of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 2 Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia  
E-mail: dinikinayulia@mail.ru

Вклад генетических факторов в развитие онкологических заболеваний у детей значимо недооценен. Несмотря на то, что большая часть из них имеют спорадический характер, около 8–15% случаев возникают в структуре наследственных опухолевых синдромов (НОС), при этом частота встречаемости варьирует в зависимости от типа новообразования [1, 2]. Для опухолей центральной нервной системы (ЦНС) в целом она составляет ~8,6%, а при лейкозах находится в пределах ~3,9% [3]. Наличие НОС может иметь драматические клинические последствия в отношении как основного заболевания (агрессивное течение, резистентность к химиотерапии, высокие риски рецидивов), так и возможности развития ассоциированной токсичности и вторичных опухолей [2]. Учитывая повышение риска развития злокачественных новообразований (ЗНО) в данной когорте пациентов и особенности их клинического течения, необходимо применение персонализированных программ скрининга в целях ранней диагностики опухоли, а также соблюдение адаптированных протоколов лечения [4]. Технология полногеномного секвенирования нового поколения (next generation sequencing) на сегодняшний день является мощнейшим инструментом диагностики НОС, но, учитывая ряд ограничений, должна быть применена в клинически обоснованных случаях. Следует отметить ряд общих признаков, характерных для НОС: 1) присутствие генного дефекта ассоциировано с практически фатальным риском возникновения новообразований определенной локализации; 2) различия фенотипа НОС определяются повреждением конкретного гена; 3) ранний возраст возникновения опухолей (на 20–25 лет раньше спорадических форм рака); 4) органоспецифичность (имеются исключения, например, *TP53*-ассоциированный опухолевый синдром (heritable *TP53*-related cancer syndrome, hTP53rc); 5) повторные случаи ЗНО; 6) влияние на тактику лечения [5]. Эти особенности НОС заслуживают внимания специалистов всех профилей, поэтому не только врачи-детские онкологи, но и врачи-педиатры как ключевые специалисты амбулаторно-поликлинического звена здравоохранения должны быть в полном объеме информированы о фенотипических особенностях НОС и существующих алгоритмах обследования и лечения. Установленный диагноз НОС может являться причиной тяжелых эмоциональных переживаний, что требует психологической поддержки семей.

Согласно международным рекомендациям и данным литературы, основными критериями, позволяющими предположить НОС у пациента детского возраста, являются: 1) семейный анамнез онкологических заболеваний ( $\geq 2$  случаев) у родителей/родственников первого и/или второго поколения с

дебютом до 45 лет; 2) определенные типы ЗНО, ассоциированные с НОС [6]; 3) первично множественные опухоли (билатеральные, мультифокальные, метакронные); 4) сочетание ЗНО с другими аномалиями (например, врожденные аномалии, лицевой дисморфизм, когнитивные нарушения, иммунодефицит); 5) избыточная токсичность на фоне противоопухолевой терапии; 6) выявление соматической мутации в ткани опухоли, указывающей на НОС [2, 6]. Использование инструмента в виде «чек-листа» для оценки риска НОС в рутинной клинической практике предложено M. Jongmans и соавт. [6].

Данная статья посвящена наследственному синдрому hTP53rc, представлены его отличительные характеристики, основные подходы к диагностике и наблюдению у детей. Для демонстрации случаев онкологической патологии у детей с синдромом hTP53rc выполнен анализ регистра пациентов с рефрактерной/рецидивирующей (p/p) медуллобластомой (МБ) с оценкой частоты случаев, сопряженных с НОС, характера течения заболевания, исходов. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За период с 2021 по 2023 г. выполнено ретроспективное многоцентровое исследование с анализом когорты пациентов детского возраста (0–18 лет) с верифицированным диагнозом p/p МБ, получавших противоопухолевую терапию и/или консультирование в условиях отделений детской онкологии ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова». Источником данных (анамнез, объем лечения, катамнез) были первичная медицинская документация (выписки из истории болезни), электронные базы данных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Молекулярно-генетическая диагностика ткани опухоли выполнялась всем пациентам в объеме верификации молекулярной группы МБ (метод метилирования ДНК, технология NanoString) и поиска стратифицирующих альтераций в генах *MYC*, *MYCN*, *TP53*, *Isol7q*. Поиск герминальных мутаций проводился при наличии критериев, подозрительных в отношении НОС [1, 2]. Данные регистрировались в разработанной базе данных с использованием программы Excel Microsoft Office версия 16.78.3 (23102801). Расчет

пациентов по возрасту выполнялся с использованием ускоренного алгоритма бутстрепа с поправкой на смущенность (BCa) с применением программы PAST (версия 4.17, май 2024 г.). Для вычисления точных 95% доверительных интервалов (ДИ) для параметра биномиального распределения и для отношения полов использовали программу LePAC, для параметров полиномиального распределения – StatXact. Сравнительный анализ показателей выживаемости пациентов с наличием и отсутствием синдрома hTP53gc выполнен с использованием статистической программы Jamovi.app (2.3.28.0) с построением кривых Каплана–Майера с помощью одно- и многопараметрического анализа с измерением отношения рисков (hazard ratio, HR).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализируемую когорту был включен 241 ребенок с диагнозом р/р МБ с медианой возраста на момент начала лечения 86 месяцев (от 5 месяцев до 18 лет). Соотношение мальчиков и девочек составило 1,9:1. Верифицированный НОС имел место в 3,7% случаев, что несколько ниже, чем представлено в литературе [6–8]. Однако следует отметить, что в 115 (47,7%) случаях диагностика МБ и противоопухолевое лечение проводилось в период с 1993 по 2010 г., что ограничивало проведение требуемого

**Таблица 1**  
Клиническая характеристика пациентов исследуемой когорты

**Table 1**  
Clinical characteristics of the study cohort patients

Параметр Parameter	Значение Value	95% ДИ 95% CI
Всего, n (%) Total number of patients, n (%)	241 (100)	
Пол, n (%): Sex, n (%):		
мальчики boys	152 (63)	57–69
девочки girls	89 (37)	31–43
Отношение полов (SR) Sex ratio (SR)	1,7	1,3–2,2
Возраст, месяцы: Age, months:		
медиана median	86	78–100
минимум minimum	5	
максимум maximum	308	
среднее average	90	83–97
Верифицированный НОС, n (%): Verified HCS, n (%):	9 (3,7)	1,6–67,52
hTP53gc	4 (1,7)	0,3–5,2
синдром Горлина (PTCH1) Gorlin syndrome (PTCH1)	1 (0,4)	0,003–3,0
синдром Кабуки (KMT2D) Kabuki syndrome (KMT2D)	1 (0,4)	0,003–3,0
анемия Фанкони Fanconi anemia	3 (1,2)	0,2–4,4
отсутствие НОС no HCS	193 (80)	73–86
отсутствие данных no data	39 (16)	11–23

Notes. CI – confidence interval; HCS – hereditary cancer syndrome.

объема молекулярно-генетических исследований даже при наличии показаний, тем самым определяя высоковероятную погрешность оценки частоты НОС при МБ в исследуемой когорте. Кроме того, следует отметить, что недостаточными были представления о генетически детерминированных опухолевых заболеваниях. Среди выявленных НОС преобладали случаи hTP53gc ( $n = 4$ ; 1,7%), другими единичными вариантами были синдромы Горлина, Кабуки и анемия Фанкони с равнозначным распределением. Характеристика исследуемой когорты представлена в таблице 1.

Все пациенты исследуемой когорты получали программную противоопухолевую терапию согласно рекомендациям протокола HIT-SKK/HIT-MED ( $n = 172$ ), M-2000 ( $n = 25$ ) или в рамках индивидуального режима ( $n = 44$ ) с включением полихимиотерапии (ПХТ) ± высокодозная химиотерапия ± лучевая терапия (ЛТ) в зависимости от возраста пациента, стадии заболевания, группы риска. Следует отметить, что особенностей проведения противоопухолевой терапии у детей с МБ в рамках диагностированного НОС в исследуемой когорте не было.

Детально проанализированы истории болезни пациентов с МБ с синдромом hTP53gc ( $n = 4$ ), полученные данные представлены в таблице 2.

Возраст дебюта МБ у пациентов с синдромом hTP53gc варьировал от 6 до 11 лет, медиана – 10,5 лет. В 75% случаев имела место локальная стадия заболевания. Несмотря на проводимое комбинированное лечение с включением КСО, у всех пациентов зарегистрировано раннее прогрессирование МБ с последующим летальным исходом. Медиана ВБП составила 7,0 мес (6,0 мес – NA), ОВ – 20 мес (10,0 мес – NA). При сравнении исходов МБ у пациентов исследуемой когорты с таковыми при МБ с отсутствием hTP53gc отмечены статистически значимые различия в отношении показателей ВБП и ОВ:  $p = 0,00047$  и  $p = 0,0042$  соответственно (рисунки).

Несмотря на малочисленную выборку, полученные данные демонстрируют, что пациенты с МБ и наличием hTP53gc имеют агрессивное течение заболевания с высоким (100%) показателем летальности. Результаты однофакторного и последующего многофакторного анализов в отношении ВБП и ОВ указывают на неблагоприятное прогностическое влияние факта наличия синдрома hTP53gc наряду с другими статистически значимыми факторами со стороны пациента и особенностей опухоли (таблица 3).

В соответствии с литературными данными [9] и собственным опытом курации пациентов с МБ и наследственным синдромом hTP53gc, можно сделать вывод о неблагоприятном течении заболевания и ранней летальности пациентов указанной когорты.

Таблица 2

Характеристика пациентов с МБ и верифицированным синдромом hTP53rc

Table 2

Characteristics of the patients with medulloblastoma (MB) and verified hTP53rc syndrome

Параметр Parameter	Пациент Patient			
	№1	№2	№3	№4
Пол Sex	Женский Female	Женский Female	Женский Female	Мужской Male
Возраст диагностики опухоли, годы Age at tumor diagnosis, years	6	10	11	11
Гистологический тип опухоли, локализация, молекулярная группа Histological tumor type, localization, molecular group	Анапластическая МБ мозжечка, группа SHH Anaplastic cerebellar MB, group SHH	Классическая МБ с фокальной анаплазией червя мозжечка, группа SHH Classic MB with focal anaplasia of the cerebellar vermis, group SHH	Анапластическая МБ червя мозжечка Anaplastic MB of the cerebellar vermis	Анапластическая МБ правой гемисферы мозжечка, группа SHH Anaplastic MB of the right cerebellar hemisphere, group SHH
Стадия Stage	ROM0	R+M3	ROM0	R+M0
Сопутствующая патология Co-morbidity	Нет No	Нет No	Нет No	Нет No
Наследственный анамнез Family history	Брат – рабдомиосаркома, мать – РМЖ; прадед – лейкоз Brother – rhabdomyosarcoma, mother – BC; great-grandfather – leukemia	Нет данных No data	Сиблинг – ЗНО без уточнения, мама – носитель мутации Sibling – MN unspecified, mother – mutation carrier	Нет данных No data
Лечение, протокол Treatment, protocol	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED	КСО, ПХТ; HIT-MED CSI, MCT; HIT-MED
ВБП, мес PFS, months	6	1,5	13	2
ОВ, мес OS, months	18	10	36	20
Причина смерти Cause of death	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression	Прогрессирование МБ MB progression

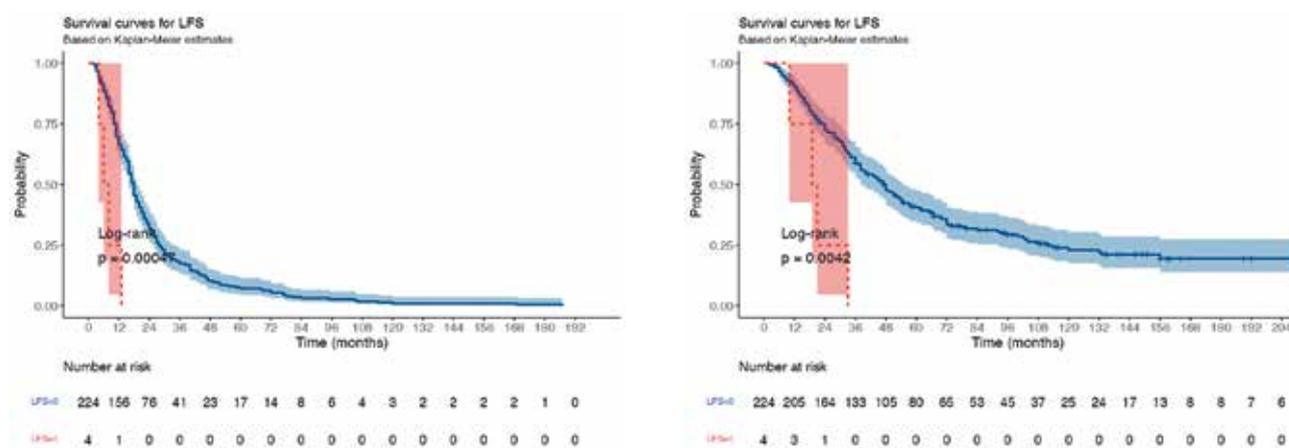
Примечание. РМЖ – рак молочной железы; КСО – крианоспинальное облучение; ВБП – выживаемость без прогрессии; ОВ – общая выживаемость.  
Note. BC – breast cancer; MN – malignant neoplasm; CSI – craniospinal irradiation; MCT – multiagent chemotherapy; PFS – progression-free survival; OS – overall survival.

## Рисунок

Показатели ВБП (А) и ОВ (Б) пациентов исследуемой когорты в зависимости от наличия/отсутствия hTP53rc

## Figure

The PFS (A) and OS (B) rates of the study cohort patients depending on the presence/absence of hTP53rc syndrome



отсутствие hTP53rc vs наличие hTP53rc

Медиана ВБП (95% ДИ)

18,0 (16,0–19,0) мес vs 7,0 мес (4,0 мес – NA)

Однолетняя ВБП (95% ДИ)

66,5% (62–73%) vs 25,0% (4,5–100%)

absence of hTP53rc vs presence of hTP53rc

Median PFS (95% CI)

18.0 (16.0–19.0) months vs 7.0 months (4.0 months – NA)

One-year PFS (95% CI)

66.5% (62–73%) vs 25.0% (4.5–100%)

отсутствие hTP53rc vs наличие hTP53rc

Медиана ОВ (95% ДИ)

48,0 (38,0–55,0) мес vs 20,0 мес (10,0 мес – NA)

Пятилетняя ОВ (95% ДИ)

40,4% (34,3–47,5%) vs 0%

absence of hTP53rc vs presence of hTP53rc

Median OS (95% CI)

48.0 (38.0–55.0) months vs 20.0 months (10.0 months – NA)

Five-year OS (95% CI)

40.4% (34.3–47.5%) vs 0%

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализы факторов, коррелирующих с показателями выживаемости у пациентов с МБ

Table 3

Univariate and multivariate analysis of factors correlating with survival rates in the patients with MB

Фактор Factor	Показатель выживаемости Survival rate	Однофакторный анализ (регрессия Кокса) Univariate analysis (the Cox regression)			Многофакторный анализ (регрессия Кокса) Multivariate analysis (the Cox regression)		
		HR	95% ДИ 95% CI	p	HR	95% ДИ 95% CI	p
Возраст < 4 лет Age < 4 years	ВБП (53/241) PFS (53/241)	2,59	1,88–4,57	< 0,001	2,15	1,47–3,13	< 0,001
	ОВ (53/224) OS (53/224)	0,96	0,96–1,39	0,812	–	–	–
Наличие синдрома hTP53rc The presence of hTP53rc syndrome	ВБП (4/241) PFS (4/241)	5,29	1,93–14,52	0,001	5,10	1,91–13,60	0,001
	ОВ (4/224) OS (4/224)	3,95	1,44–10,81	0,008	3,70	1,39–9,81	0,009
Гистологический тип – анапластическая МБ Histological type – anaplastic MB	ВБП (41/200) PFS (41/200)	2,96	2,09–4,19	< 0,001	1,76	1,13–2,76	0,013
	ОВ (41/241) OS (41/241)	2,76	1,89–4,02	< 0,001	2,04	1,27–3,27	0,003
Молекулярная группа МБ – 3 Molecular group MB – 3	ВБП (49/192) PFS (49/192)	2,13	1,55–2,93	< 0,001	1,22	0,89–1,86	0,346
	ОВ (49/241) OS (49/241)	1,69	1,17–2,45	0,005	1,40	0,91–2,16	0,121
Генетические альтерации – амплификация MYC Genetic alterations – the MYC amplification	ВБП (20/241) PFS (20/241)	2,11	1,31–3,39	0,002	1,82	1,09–3,03	0,022
	ОВ (20/241) OS (20/241)	4,05	2,49–6,57	< 0,001	2,78	1,60–4,86	< 0,001
Стадия М+ Stage M+	ВБП (125/241) PFS (125/241)	1,23	0,94–1,61	0,126	–	–	–
	ОВ (125/241) OS (125/241)	1,35	0,98–1,86	0,069	–	–	–

Не вызывает сомнения необходимость дальнейших проспективных многоцентровых исследований, направленных на поиск новых терапевтических подходов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Синдром hTP53rc (ранее – синдром Ли–Фраумени, СЛФ); OMIM #151623) является редким, но одним из наиболее агрессивных НОС и характеризуется высокой частотой развития ЗНО, ранним дебютом и возникновением множественных ЗНО [10]. Второе название болезни – SBLA-синдром (A. Hartley и соавт.) образовано от наиболее типичных для данного синдрома типов опухолей (S – sarcoma (саркома); B – breast, brain (РМЖ, опухоли головного мозга); L – leukemia (лейкоз); A – adrenal gland (адренокортикальная карцинома, АКК).

Впервые СЛФ в 1969 г. описали Фредерик Ли и Джозеф Фраумени на основании своих наблюдений за уникальными наследственными случаями рака в 4 семьях с повторными случаями сарком мягких тканей, РМЖ и других неоплазий [11]. Первоначальное определение СЛФ с доказанным аутосомно-доминантным типом наследования было утверждено в 1988 г. в результате анализа 24 родственных групп [12]. В 1990 г. была выявлена герминальная мутация гена TP53 (17p13.1), кодирующего белок p53, как единственная причина заболевания [13]. Позднее было

описано еще 2 варианта СЛФ – 2 и 3 (OMIM #609265 с вовлечением гена CHEK2 и OMIM #609266 с вовлечением генов в локусе 1q23 соответственно), при этом только последний был объединен с hTP53rc [14]. Возможно возникновение случаев без семейного анамнеза, что объясняется как вкладом вариантов *de novo* и мозаичных мутаций (7–20%) во время эмбрионального развития, так и неполной пенетрантностью герминальных вариантов TP53 [15]. Вариант мутации может влиять на степень пенетрантности заболевания, риски развития, тип и локализацию вторичных ЗНО [16]. Фундаментальное биологическое значение белка p53 как транскрипционного фактора заключается в регуляции клеточного цикла, препятствии спонтанному образованию опухолей путем поддержания внутреннего постоянства нормальных клеток, способности к индукции апоптоза, репарации и регуляции транскрипции ДНК во всех клетках организма, включая опухолевые [17]. При этом следует отметить, что молекулярный патогенез будет зависеть не только от функций мутантного белка TP53, но и от других генов-модификаторов [16].

Описано более 1500 различных герминальных альтераций TP53, при этом большая часть из них приходится на ДНК-связывающий домен. Наиболее частыми являются точечные мутации (до 93%) с преобладанием миссенс-мутаций (~70%), другими вариантами могут быть малые (до 10%) и большие (~7%) делеции, герминальные мутации сайта сплай-

синга (~6%), сдвига рамки считывания и ряд других. Наиболее неблагоприятное течение отмечено при доминантно-негативных миссенс-мутациях *TP53* в ДНК-связывающем домене [7, 10, 16, 18]. Патогенность варианта *TP53* определяется согласно действующим рекомендациям экспертов [19].

Синдром hTP53rc устанавливается на основании наличия герминального патогенного варианта гена *TP53* или сочетания всех 3 классических клинических критериев из ниже представленных, являющихся актуальными по настоящее время: 1) диагностированный случай саркомы в возрасте до 45 лет; 2) родственник первой степени родства (родитель, сиблинг, ребенок) с любым типом ЗНО, диагностированным в возрасте до 45 лет; 3) наличие еще одного родственника первой или второй степени родства (бабушка/дедушка, тетя/дядя, племянник/племянница, внук/внучка) с любой опухолью, диагностированной в возрасте до 45 лет, или саркомой, диагностированной в любом возрасте [12]. Также для определения необходимости генетического тестирования на наличие hTP53rc можно использовать модифицированные критерии Chompret (таблица 4) [15], включенные в руководство ERN GENTURIS по синдромам группы hTP53rc [14].

Таблица 4

Модифицированные критерии Chompret для определения показаний к тестированию на наличие наследственной мутации в гене *TP53* [14, 15]

Table 4

The updated "Chompret criteria" for the determination of indications for *TP53* gene mutation testing

<p><b>Семейный анамнез</b> Familial presentation</p> <p>Пробанд с одним из ключевых* для мутации <i>TP53</i> ЗНО до 46 лет Proband with a <i>TP53</i> core tumor* before 46 years</p> <p>И/AND</p> <p>По крайней мере 1 родственник первой или второй степени родства с ключевым* ЗНО в возрасте до 56 лет At least one first- or second-degree relative with a core tumour* before 56 years</p>
ИЛИ/OR
<p><b>Множественные первичные опухоли</b> Multiple primitive tumors</p> <p>Пробанд с множественными опухолями, включая 2 ключевых* ЗНО для мутации, первая из которых диагностирована до 46 лет, независимо от семейного анамнеза Proband with multiple tumors, including 2 <i>TP53</i> core tumors*, the first of which occurred before 46 years, irrespective of family history</p>
ИЛИ/OR
<p><b>Редкие опухоли</b> Rare tumors</p> <p>Пациент с АКК, карциномой сосудистого сплетения или рабдомиосаркомой эмбрионального анапластического подтипа, независимо от семейного анамнеза Patient with ACC, choroid plexus carcinoma, or rhabdomyosarcoma of embryonal anaplastic subtype, irrespective of family history</p>
ИЛИ/OR
<p><b>Очень ранний дебют РМЖ</b> Very early-onset BC</p> <p>РМЖ до 31 года, независимо от семейного анамнеза BC before 31 years, irrespective of family history</p>

Примечание. \* – ключевые ЗНО, ассоциированные с герминальной мутацией *TP53*: пременопаузальный РМЖ, саркома мягких тканей, остеосаркома, опухоль ЦНС, АКК.  
Notes. ACC – adrenocortical carcinoma; \* – core tumors associated with *TP53* germinal mutation: premenopausal breast cancer, soft-tissue sarcoma, osteosarcoma, central nervous system tumor, ACC.

Помимо критериев Chompret клинический опыт ряда центров обосновывает использование расширенных показаний к генетическому тестированию на наличие герминальной мутации в гене *TP53* при наличии следующих состояний [14]: 1) дети и подростки с гиподиплоидным кариотипом при остром лимфобластном лейкозе [20, 21]; 2) необъясненная другими генетическими событиями (*SUFU*, *PTCH1*, *PALB2*, *BRCA2*) МБ SHH [22]; 3) остеосаркома челюсти; 4) случаи развития второй первичной опухоли в пределах зоны облучения первого ключевого ЗНО, ассоциированного с мутацией *TP53* в возрасте до 46 лет; 4) пациенты старше 46 лет с РМЖ без личного онкологического и семейного анамнеза вне соответствия критериям Chompret не должны проходить генетическое тестирование на патогенные варианты гена *TP53*; любой случай РМЖ с выявленным патогенным вариантом гена *TP53* без соответствия критериям Chompret должен обсуждаться на междисциплинарном консилиуме; 5) дети с юга/юго-востока Бразилии с любым вариантом ЗНО должны проходить генетическое тестирование на наличие герминального варианта *TP53* R337H [14].

Случаи, которые не соответствуют вышеперечисленным критериям, но в анамнезе прослеживается наследуемая онкологическая патология, могут быть отнесены к СЛФ-подобному синдрому, определение которого предложено несколькими авторами – J. Birch [8] и R. Eeles [23], но следует отметить их меньшую специфичность.

Нередко, как и в представленном нами анализе, данные семейного анамнеза отсутствуют, что не позволяет своевременно выявлять показания к генетическому тестированию.

Большинство опухолей в рамках hTP53rc диагностируются в молодом возрасте. Так, по данным G. Vougeard и соавт., с включением в исследование 322 пациентов с указанным синдромом, медиана возраста составила 24,9 года, а в 22% и 41% случаев развитие ЗНО имело место в период до 5 и до 18 лет соответственно [15]. При этом авторы отмечают отличия в возрасте дебюта опухоли также в зависимости от конкретного типа мутации *TP53* [15]. Характерные (помимо ключевых) для hTP53rc типы опухолей и их частота встречаемости представлены в таблице 5 [10].

Распространенность случаев и характер ЗНО в структуре hTP53rc варьирует в зависимости от возраста, что подтверждает наличие ткане- и возраст-специфичных эффектов, в том числе обусловленных особенностями мутаций гена *TP53* и степенью их пенетрантности. Таким образом, следует выделять 3 возрастные категории пациентов с hTP53rc для планирования программ мониторинга (таблица 6) [25]. Интересно отметить, что в детском

периоде наличие hTP53rc ассоциировано с развитием таких типов рака, которые редки в общей популяции, в то время как в раннем взрослом возрасте увеличивается риск ЗНО, встречающихся и как спорадические. В позднем взрослом периоде риск развития ЗНО минимален [25].

Герминальные варианты гена *TP53* имеют значимо больший риск развития второй первичной опухоли, выявляемой более чем у 40% носителей патогенных вариантов, которые часто развиваются после предшествующего лучевого и/или химиотерапевтического лечения, что определяет необходимость диагностики НОС перед началом специфической терапии.

Для определения тактики мониторинга ЗНО у пациентов с hTP53rc существенное значение будет иметь и конкретный патогенный вариант гена *TP53*. Так, семьям с наследованием доминантно-негативных миссенс-мутаций следует рекомендовать ежегодное обследование, начиная с рождения. В случаях же выявления менее злокачественных типов мутаций, которые обуславливают развитие ЗНО во взрослом возрасте, началом диагностики могут быть более поздние сроки [15].

Рекомендации по наблюдению пациентов с hTP53rc можно разделить на 3 группы: 1) для паци-

ентов с уже имеющимися онкологическими заболеваниями, которым следует предложить тестирование на определение патогенных вариантов гена *TP53*; 2) пациенты с наличием семейного анамнеза – пресимптоматическое тестирование; 3) пациенты – носители патогенных вариантов гена *TP53*, которые должны находиться под мониторингом ЗНО [14].

Для пациентов с СЛФ нехарактерны какие-либо специфические клинические проявления или физические отклонения и симптомы заболевания будут лишь обусловлены развитием конкретных типов ЗНО, что определяет необходимость регулярного возраст-зависимого физикального обследования. Существует несколько программ скрининга ЗНО у пациентов с hTP53rc: протокол Торонто [26], австралийский протокол [27], рекомендации NCCN [28] и Американской ассоциации исследования рака [10]. Все эксперты подчеркивают необходимость индивидуального подхода и регулярного физикального осмотра в контексте потенциальных вариантов манифестации заболевания [10]. По данным A. Villani и соавт., применение программ скрининга способствует увеличению 5-летней выживаемости до 88,8% по сравнению с 59,6% в группе без соответствующего наблюдения [26]. На сегодняшний день одной

Таблица 5

Характерные для синдрома СЛФ типы ЗНО и их частота встречаемости [10, 24]

Table 5

Types of tumors associated with Li-Fraumeni syndrome (LFS) and their incidence rates [10, 14]

Тип ЗНО при СЛФ Type of tumor associated with LFS	Распространенность Incidence
РМЖ (пременопаузальный) BC (premenopausal)	27–31%
Мягкотканые саркомы Soft-tissue sarcomas	17–27%
Остеосаркома/ЗНО костей Osteosarcoma/bone tumors	13,4–16%
Опухоли ЦНС (карцинома сосудистого сплетения, МБ SHH, глиомы) Central nervous system tumors (Choroid plexus carcinoma, SHH subtype MB, gliomas)	9–14%
АКК ACC	6–13%
Гемобласты Hematologic malignancies	2–4%
Менее частые типы ЗНО (рак кожи, легких, яичников, желудочно-кишечного тракта, почек, щитовидной железы, нейробластома, миелодиспластический синдром) Less frequent types of cancer (skin cancer, lung cancer, ovarian cancer, gastrointestinal cancer, renal cancer, thyroid cancer, neuroblastoma, myelodysplastic syndrome)	Нет данных No data

Таблица 6

Характерные ЗНО в структуре hTP53rc в зависимости от возраста пациентов [25]

Table 6

Typical types of cancer in hTP53rc carriers according to age [25]

Возрастная фаза, доля всех случаев ЗНО Age phase, percentage of all cancers	Характерные типы ЗНО (медиана возраста) Typical types of cancer (median age)
Период детского возраста (0–15 лет), 22% Childhood phase (0–15 years), 22%	Карцинома сосудистого сплетения, МБ, АКК, рабдомиосаркома, фибросаркома, остеосаркома, лейкоз (1–9 лет) Choroid plexus carcinoma, MB, ACC, rhabdomyosarcoma, fibrosarcoma, osteosarcoma, leukemia (1–9 years)
Ранняя взрослая фаза (16–50 лет), 51% Early adulthood phase (16–50 years), 51%	РМЖ (45%, 33 года), остеосаркома, лейкоз, опухоли ЦНС (астроцитомы, глиобластома), колоректальный рак (4,5%, 38 лет), рак легкого (48 лет), саркомы мягких тканей (злокачественная фиброзная гистиоцитома – 31 год, липосаркома – 26 лет, лейомиосаркома – 44 года) Breast cancer (45%, 33 years), osteosarcoma, leukemia, central nervous system tumors (astrocytoma, glioblastoma), colorectal cancer (4.5%, 38 years), lung cancer (48 years), soft-tissue sarcomas (malignant fibrous histiocytoma – 31 years, liposarcoma – 26 years; leiomyosarcoma – 44 years)
Поздняя взрослая фаза (51–80 лет), 27% Late adulthood phase (51–80 years), 27%	Рак поджелудочной железы (53 года), рак простаты (62 года) Pancreatic cancer (53 years), prostate cancer (62 years)

из рекомендуемых программ наблюдения является основанная на рекомендациях протокола Торонто с модификациями (таблица 7) [10, 14].

Визуализирующие методы диагностики играют ключевую роль в наблюдении за пациентами с НОС, вместе с тем наибольшее внимание уделяется использованию методов без ионизирующего излучения, а именно МРТ. Принимая во внимание высокую вероятность мультифокального опухолевого поражения при СЛФ, очевидны преимущества использования МРТ всего тела над МРТ одной конкретной зоны за счет широкого анатомического охвата. Возможно сочетание указанного метода с дополнительной фокусированной региональной МРТ, в частности головного и спинного мозга, конечностей или других органов в целях улучшения визуализации спорных неуточненных изменений и получения более точных данных [29]. Использование контрастного вещества (КВ) на основе гадолиния рекомендовано только при выполнении инициальной МРТ (при условии получения результатов, соответствующих норме) по причине накопления контраста в зубчатом ядре

и бледном шаре головного мозга, почках и костях, которое может сохраняться в течение длительного времени и последствия этого на сегодняшний день неизвестны [30, 31]. С осторожностью следует применять КВ у пациентов с подозрением на заболевание почек, аномалии почек/единственной почки и перед использованием рекомендовано определение скорости клубочковой фильтрации [29].

Важным аспектом при наблюдении пациентов с НОС является их психоэмоциональное состояние и ближайших родственников в связи с развитием тревожных расстройств и депрессии вследствие необходимости постоянного контроля за заболеванием, это особенно актуально в педиатрической практике [32]. Однако, по данным проведенного опроса, 84% членов семей с СЛФ отметили, что пребывание под наблюдением дает чувство контроля, а у 77% – наблюдение обеспечивает чувство безопасности [33].

Лечение онкологических заболеваний у пациентов с hTP53rc является сложной мультидисциплинарной задачей, в том числе ввиду отсутствия разработанных единых подходов. При выборе тактики

**Таблица 7**  
Рекомендуемый скрининг ЗНО у пациентов с hTP53rc

Table 7  
Screening guidelines for patients with hTP53rc

Диагностика Diagnostic examination	Периодичность Periodicity	Начало Age to start	Завершение Age to end	Комментарии Comments
Клиническое обследование, особое внимание к признакам вирилизации или раннего полового созревания; измерение артериального давления; у пациентов, получавших ЛТ, исключение базальноклеточной карциномы в зоне облучения Clinical examination with specific attention to signs of virilisation or early puberty; measurement of blood pressure; ruling out basal cell carcinomas within the radiotherapy field in patients who received radiotherapy	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	17 лет 17 years	
	Ежегодно Annually	18 лет 18 years	–	
Магнитно-резонансная томография (МРТ) всего тела без использования гадолиния Whole-body magnetic resonance imaging (MRI) without gadolinium enhancement	Ежегодно Annually	С рождения Birth	–	Высокий риск рака, ассоциированного с TP53, или в случаях предшествующей химиотерапии/ЛТ High risk of TP53-associated cancer or in cases previously treated by chemotherapy or radiotherapy
МРТ головного мозга Brain MRI	Ежегодно Annually	С рождения Birth	18 лет 18 years	У детей МРТ головного мозга должна чередоваться с МРТ всего тела, тем самым визуализация головного мозга будет выполняться каждые 6 мес In children, brain MRI should alternate with whole-body MRI, so that the brain is imaged every 6 months
		18 лет 18 years	50 лет 50 years	
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости Abdominal ultrasound	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	18 лет 18 years	
Экскреция гормонов с мочой Measurement of urine steroids	Каждые 6 мес Every 6 months	С рождения Birth	18 лет 18 years	Когда ультразвуковое исследование органов брюшной полости не позволяет в требуемом объеме визуализировать надпочечники When abdominal ultrasound does not allow a proper imaging of the adrenal glands
МРТ молочных желез Breast MRI	Ежегодно Annually	20 лет 20 years	65 лет 65 years	
Колоноскопия Colonoscopy	Каждые 5 лет Every 5 years	18 лет 18 years	–	В случаях проведения ЛТ на брюшную полость по поводу предшествующего ЗНО или при наличии семейного анамнеза колоректальных опухолей Only if the carrier received abdominal radiotherapy for the treatment of a previous cancer or if there is a familial history of colorectal tumors

лечения необходимо соотносить потенциальную пользу от проведенной ЛТ и высокую вероятность возникновения вторых опухолей, развитие которых в зоне облучения, согласно статистическим данным, составляет ~30%, при этом сроки развития варьируют от 2 до 26 лет после завершения лечения [15]. Также, принимая во внимание вероятность повышенной токсичности при применении стандартных доз противоопухолевой терапии, у пациентов данной группы следует избегать использования как ЛТ, так и гено-токсической химиотерапии, а в ряде случаев отдавать предпочтение хирургическим методам лечения [14]. Однако ряд ЗНО в рамках hTP53гс будут иметь резистентность к химиолучевой, гормоно- и иммунотерапии, определяя необходимость выбора более агрессивных подходов [16]. Минимизации патологической радиочувствительности можно достичь за счет уменьшения объемов облучения с использованием протонной ЛТ, а также путем использования неиницирующих диагностических исследований, минимального рассеянного излучения и пристального физикального мониторинга [34].

#### **Медуллобластома при hTP53гс: клинические особенности, лечение, исходы**

МБ является одной из самых распространенных опухолей ЦНС, составляя ~2,0–5,8 случая на 1 000 000 населения в год [9, 35, 36]. Пики заболеваемости приходятся на возраст 3–4 года и 5–9 лет, при этом ~75% случаев диагностируются в возрасте до 10 лет. У мальчиков МБ регистрируется в 1,7 раза чаще, чем у девочек [37]. Клиническое поведение и прогноз для МБ зависят в первую очередь от молекулярно-генетических особенностей опухоли, определяемых дисрегуляцией отдельных сигнальных путей и характерными генетическими альтерациями (соматические, герминальные), что было положено в основу классификации Всемирной организации здравоохранения 2021 г. [38, 39]. В 10–16% случаев МБ регистрируются соматические мутации в гене *TP53*, которые чаще встречаются в группе SHH (21%), особенно в подгруппах SHH $\alpha$  или SHH-3 и чаще в детской популяции (27%), чем у младенцев или взрослых. Реже соматические мутации *TP53* регистрируются в группе WNT (15%) и вовсе нехарактерны для МБ групп 3 и 4 (0% и 0,8% соответственно) [40]. Частота случаев наследственных или *de novo* конституциональных мутаций при МБ SHH находится в пределах 33–56%, и, как и при других типах рака, встречаются почти исключительно в ДНК-связывающем домене [40]. Утрата функции белка p53 приводит к более высокой мутационной нагрузке, более частым случаям хромотрипсиса (одномоментное катастрофическое генетическое событие), приводящее к массивным хромосомным

перестройкам [22]. Присутствие мутации в гене *TP53* (соматической, герминальной) оказывает негативное влияние на ВБП и ОВ при МБ, особенно в группе SHH (5-летняя ОВ:  $41 \pm 9\%$  vs  $81 \pm 5\%$ ) [27, 33], что отмечено и в представленном нами анализе. В ретроспективном мультицентровом исследовании А. Kolodziejczak и соавт. продемонстрировано, что на исход заболевания не оказали влияния стадия болезни, наличие остаточной опухоли и интенсивность режимов химиотерапии, в то время как послеоперационная ЛТ как фактор, обеспечивающий контроль роста первичной опухоли, способствовала улучшению показателей ВБП и ОВ. Кумулятивная 2-летняя летальность, ассоциированная с прогрессированием МБ, составила 63%, а кумулятивная частота развития последующих опухолей вариабельных гистологических вариантов за указанный период времени – 6%, что определило плохой прогноз для отдаленной выживаемости [9]. Следует еще раз подчеркнуть необходимость учитывать соотношение риска и пользы при принятии решения о тактике лечения и помнить, что применение интенсивной химиотерапии может оказывать дополнительный мутагенный эффект, повышая вероятность развития последующих ЗНО [9]. Интересно отметить, что несмотря на существующие строгие ограничения по применению ЛТ при многих ЗНО в рамках синдрома hTP53гс ввиду связи с развитием радиоиндуцированных опухолей [41, 42] у пациентов с МБ данный метод определяет значимо лучшие исходы [9].

Не следует забывать о необходимости дифференциальной диагностики между развитием рецидива МБ и вторичным радиоиндуцированным ЗНО в зоне облучения, что требует выполнения биопсии (при наличии технической возможности) в целях гистологической верификации  $\pm$  молекулярно-генетическая верификация.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на относительную редкость генетического синдрома hTP53гс, очевидна важность осведомленности врачей всех профилей об особенностях клинического течения и подходов к наблюдению пациентов указанной когорты. Настороженность врачей первичного звена здравоохранения, детских онкологов в отношении семейного онкологического анамнеза будет способствовать своевременному использованию генетических тестов на наследственные мутации. Несмотря на то, что прогноз для жизни напрямую ассоциирован с патогенным вариантом гена *TP53*, возрастом дебюта заболевания и фенотипом ЗНО у каждого конкретного пациента, их раннее выявление путем соблюдения программ скрининга и применение щадящих методов терапии будут

способствовать улучшению исходов и продолжительности жизни больных.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках реализации научного проекта по соглашению №075-15-2024-631 от 14.06.2024.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

#### ORCID

**Dinikina Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>  
**Zheludkova O.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>  
**Maizenger P.A.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-6708-7505>  
**Nikitina I.L.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>  
**Bez'yazychnaja I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4071-5468>  
**Radulesku G.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7276-9976>  
**Leonova I.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6341-7856>  
**Kosenkova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6022-3420>  
**Obraztsova G.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3115-5091>  
**Bashnina E.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7063-1161>  
**Belogurova M.B.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

## Литература / References

- Nguyen T.M.K., Behnert A., Pietsch T., Vokuhl C., Kratz C.P. Proportion of children with cancer that have an indication for genetic counseling and testing based on the cancer type irrespective of other features. *Fam Cancer* 2021; 20 (4): 273–7. DOI: 10.1007/s10689-021-00234-4
- Ripperger T., Bielack S.S., Borkhardt A., Brecht I.B., Burkhardt B., Calaminus G., et al. Childhood cancer predisposition syndromes—A concise review and recommendations by the Cancer Predisposition Working Group of the Society for Pediatric Oncology and Hematology. *Am J Med Genet A* 2017; 173 (4):1017–37. DOI: 10.1002/ajmg.a.38142
- [Electronic resource] Siegel S. Childhood Cancer Statistics. *CureSearch for Children's Cancer*. URL: <https://curesearch.org/> (2020). (accessed 19.06.2024).
- Kuhlen M., Borkhardt A. Cancer susceptibility syndromes in children in the area of broad clinical use of massive parallel sequencing. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 987–97. DOI: 10.1007/s00431-015-2565-x
- Имянитов Е.Н. Общие представления о наследственных опухолевых синдромах. *Практическая онкология* 2014; 15 (3): 101–6. [Imyanitov E.N. Fundamental understanding of hereditary cancer syndromes. *Practical Oncology* 2014; 15 (3): 101–6. (In Russ.)].
- Jongmans M.C., Loeffen J.L., Waanders E., Hoogerbrugge P.M., Ligtenberg M.J., Kuiper R.P., Hoogerbrugge N. Recognition of genetic predisposition in pediatric cancer patients: An easy-to-use selection tool. *Eur J Med Genet* 2016; 59 (3): 116–25. DOI: 10.1016/j.ejmg.2016.01.008
- Soussi T., Kato S., Levy P.P., Ishioka C. Reassessment of the *TP53* mutation database in human disease by data mining with a library of *TP53* missense mutations. *Hum Mutat* 2005; 25 (1): 6–17. DOI: 10.1002/humu.20114
- Birch J.M., Hartley A.L., Tricker K.J., Prosser J., Condie A., Kelsey A.M., et al. Prevalence and diversity of constitutional mutations in the *p53* gene among 21 Li–Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54 (5): 1298–304.
- Kolodziejczak A.S., Guerrini-Rousseau L., Planchon J.M., Ecker J., Selt F., Mynarek M., et al. Clinical outcome of pediatric medulloblastoma patients with Li–Fraumeni syndrome. *Neuro Oncol* 2023; 25 (12): 2273–86. DOI: 10.1093/neuonc/noad114
- Kratz C.P., Achatz M.I., Brugières L., Frebourg T., Garber J.E., Greer M.C., et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li–Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (11): e38–45. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome? *Ann Intern Med* 1969; 71: 747–52.
- Li F.P., Fraumeni J.F. Jr, Mulvihill J.J., Blattner W.A., Dreyfus M.G., Tucker M.A., et al. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48: 5358–62.
- Malkin D., Li F.P., Strong L.C., Fraumeni J.F. Jr, Nelson C.E., Kim D.H., et al. Germ line *p53* mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250 (4985): 1233–8. DOI: 10.1126/science.1978757
- Frebourg T., Bajalica Lagercrantz S., Oliveira C., Magenheim R., Evans D.G.; European Reference Network GENTURIS. Guidelines for the Li–Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Eur J Hum Genet* 2020; 28: 1379–86. DOI: 10.1038/s41431-020-0638-4
- Bougeard G., Renaux-Petel M., Flaman J.M., Charbonnier C., Fermey P., Belotti M., et al. Revisiting Li–Fraumeni Syndrome From *TP53* Mutation Carriers. *J Clin Oncol* 2015; 33 (21): 2345–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.5728
- Степанов И.А., Васильева Е.В., Соколенко А.П., Имянитов Е.Н. Особенности наследственного *TP53*-ассоциированного опухолевого синдрома. *Вопросы онкологии* 2022; 68 (2): 140–8. DOI: 10.37469/0507-3758-2022-68-2-140-148 [Stepanov I.A., Vasilyeva E.V., Sokolenko A.P., Imyanitov E.N. Features of heritable *TP53*-related cancer syndrome. *Problems in Oncology* 2022; 68 (2): 140–8. (In Russ.)].
- Aubrey B.J., Strasser A., Kelly G.L. Tumor-Suppressor Functions of the *TP53* Pathway. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016; 6 (5): a026062. DOI: 10.1101/cshperspect.a026062
- Olivier M., Goldgar D.E., Sodha N., Ohgaki H., Kleihues P., Hainaut P., Eeles R.A. Li–Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and *TP53* genotype. *Cancer Res* 2003; 63 (20): 6643–50.

19. Fortuno C., Lee K., Olivier M., Pesaran T., Mai P.L., de Andrade K.C., et al.; ClinGen *TP53* Variant Curation Expert Panel. Specifications of the ACMG/AMP variant interpretation guidelines for germline *TP53* variants. *Hum Mutat* 2021; 42 (3): 223–36. DOI: 10.1002/humu.24152
20. Holmfeldt L., Wei L., Diaz-Flores E., Walsh M., Zhang J., Ding L., et al. The genomic landscape of hypodiploid acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 2013; 45 (3): 242–52. DOI: 10.1038/ng.2532
21. Qian M., Cao X., Devidas M., Yang W., Cheng C., Dai Y., et al. *TP53* Germline Variations Influence the Predisposition and Prognosis of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *J Clin Oncol* 2018; 36 (6): 591–9. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.5215
22. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S., et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol* 2018; 19 (6): 785–98. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0
23. Eeles R.A. Germline Mutations in the *TP53* Gene in Breast and Other Cancers. Thesis. Institute of Cancer Research. University of London; 2000.
24. Carta R., Del Baldo G., Miele E., Po A., Besharat Z.M., Nazio F., et al. Cancer Predisposition Syndromes and Medulloblastoma in the Molecular Era. *Front Oncol* 2020; 10: 566822. DOI: 10.3389/fonc.2020.566822
25. Amadou A., Achatz M.I.W., Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline *TP53* mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol* 2018; 30 (1): 23–9. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000423
26. Villani A., Tabori U., Schiffman J., Shlien A., Beyene J., Druker H., et al. Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol* 2011; 12 (6): 559–67. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70119-X
27. Ballinger M.L., Mitchell G., Thomas D.M. Surveillance recommendations for patients with germline *TP53* mutations. *Curr Opin Oncol* 2015; 27 (4): 332–7. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000200
28. Daly M.B., Pal T., Berry M.P., Buys S.S., Dickson P., Domchek S.M., et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19 (1): 77–102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001
29. Greer M.C., Voss S.D., States L.J. Pediatric Cancer Predisposition Imaging: Focus on Whole-Body MRI. *Clin Cancer Res* 2017; 23 (11): e6–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0515
30. Kanda T., Ishii K., Kawaguchi H., Kitajima K., Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology* 2014; 270: 834–41. DOI: 10.1148/radiol.13131669
31. Hu H.H., Pokorney A., Towbin R.B., Miller J.H. Increased signal intensities in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted images: evidence in children undergoing multiple gadolinium MRI exams. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 1590–8. DOI: 10.1007/s00247-016-3646-3
32. Gopie J.P., Vasen H.F., Tibben A. Surveillance for hereditary cancer: does the benefit outweigh the psychological burden?—A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83 (3): 329–40. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2012.01.004
33. Lammens C.R., Aaronson N.K., Wagner A., Sijmons R.H., Ausems M.G., Vriends A.H., et al. Genetic testing in Li-Fraumeni syndrome: uptake and psychosocial consequences. *J Clin Oncol* 2010; 28 (18): 3008–14. DOI: 10.1200/JCO.2009.27.2112
34. Thariat J., Chevalier F., Orbach D., Ollivier L., Marcy P.Y., Corradini N., et al. Avoidance or adaptation of radiotherapy in patients with cancer with Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes. *Lancet Oncol* 2021; 22 (12): e562–74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00425-3
35. Johnson K.J., Cullen J., Barnholtz-Sloan J.S., Ostrom Q.T., Langer C.E., Turner M.C., et al. Childhood brain tumor epidemiology: a brain tumor epidemiology consortium review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (12): 2716–36. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0207
36. Ostrom Q.T., Gittleman H., Fulop J., Liu M., Blanda R., Kromer C., et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro Oncol* 2015; 17 Suppl 4 (Suppl 4): iv1–62. DOI: 10.1093/neuonc/nov189
37. [Electronic resource] Medulloblastoma Statistics. URL: <https://medulloblastoma.org/medulloblastoma-statistics/>. (accessed 19.06.2024).
38. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017; 547 (7663): 311–7. DOI: 10.1038/nature22973
39. 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
40. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., et al. Subgroup-specific prognostic implications of *TP53* mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2013; 31 (23): 2927–35. DOI: 10.1200/JCO.2012.48.5052
41. Le A.N., Harton J., Desai H., Powers J., Zelle K., Bradbury A.R., et al. Frequency of radiation-induced malignancies post-adjuvant radiotherapy for breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome. *Breast Cancer Res Treat* 2020; 181 (1): 181–8. DOI: 10.1007/s10549-020-05612-7
42. Hendrickson P.G., Luo Y., Kohlmann W., Schiffman J., Maese L., Bishop A.J., et al. Radiation therapy and secondary malignancy in Li-Fraumeni syndrome: A hereditary cancer registry study. *Cancer Med* 2020; 9 (21): 7954–63. DOI: 10.1002/cam4.3427

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 09.04.2024  
Принята к печати 13.05.2024



EDN: HLOMVG

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-102-115

# Дополнительные генетические aberrации, выявляемые методом флуоресцентной гибридизации *in situ*, у детей с острым лимфобластным лейкозом и транслокацией $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ : связь с инициальными клинико-лабораторными показателями и ответом на терапию

И.С. Котов<sup>1</sup>, Г.А. Цаур<sup>1-3</sup>, Е.С. Нохрина<sup>2</sup>, А.В. Ряхшина<sup>2</sup>, Ю.В. Ольшанская<sup>4</sup>, Ж.В. Пермикин<sup>1,2</sup>, Т.Ю. Вержбицкая<sup>2,3</sup>, Т.О. Ригер<sup>2,3</sup>, А.И. Пономарев<sup>1-3</sup>, О.В. Стрелева<sup>2,3</sup>, О.Р. Аракаев<sup>2,3</sup>, С.В. Цвиренко<sup>1</sup>, О.П. Ковтун<sup>1</sup>, Л.Г. Фечина<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

<sup>2</sup>ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

<sup>4</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

## Контактная информация:

Цаур Григорий Анатольевич,  
д-р мед. наук, заведующий  
лабораторией молекулярной  
биологии, иммунофенотипирования и  
патоморфологии ГАУЗ СО «Областная  
детская клиническая больница»,  
заведующий лабораторией клеточной  
терапии онкогематологических  
заболеваний ГАУЗ СО «Институт  
медицинских клеточных технологий»,  
доцент кафедры медицинской  
микробиологии и клинической  
лабораторной диагностики ФГБОУ ВО  
«Уральский государственный медицинский  
университет»  
Минздрава России  
Адрес: 620149, Екатеринбург,  
ул. С. Дерябиной, 32  
E-mail: tsaurga@mis66.ru

Транслокация  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  является одной из наиболее частых генетических aberrаций при остром лимфобластном лейкозе из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ) у детей. Данная транслокация часто сочетается с изменением числа копий аллель генов *ETV6* и *RUNX1*. Технология флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), которая широко применяется для выявления  $t(12;21)(p13;q22)$ , также позволяет детектировать и эти дополнительные генетические aberrации (FISH-паттерны). Целью данной работы являлась детальная характеристика FISH-паттернов у пациентов с ВП-ОЛЛ и наличием транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ . В работу включен 241 пациент с  $t(12;21)$ -позитивным ОЛЛ, которым было проведено исследование методом FISH с использованием двухцветного флуоресцентного зонда с двойным слиянием в период с 2008 по 2023 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). Единственный FISH-паттерн (моноклональные случаи) был выявлен в 200 (83,0%) случаях, 2 паттерна и более (поликлональные случаи) – в 41 (17,0%). Среди последних подавляющее большинство ( $n = 39$ ; 95,1%) имели по 2 паттерна. Наиболее распространенным вторичным генетическим изменением оказалась делеция *ETV6* ( $n = 105$ ; 43,5%). Несколько реже выявляли дополнительную копию *RUNX1* ( $n = 97$ ; 40,2%), сочетание делеции *ETV6* и дополнительной копии *RUNX1* ( $n = 27$ ; 11,2%), а также дополнительную копию *ETV6* ( $n = 5$ ; 2,0%). Доля пациентов с одним FISH-паттерном, который не содержал дополнительных генетических изменений и был следствием стандартной реципрокной транслокации (2F1G1R), оказалась относительно небольшой ( $n = 35$ ; 17,5%). Были выявлены 5 прогностически неблагоприятных FISH-паттернов, ассоциированных с высоким риском рецидива. В их число входили случаи с одновременным наличием дополнительных копий *ETV6* и *RUNX1* (паттерн 2F2G2R), а также с изолированными дополнительными копиями *RUNX1* (паттерн 2F2R-3F2R) или *ETV6* (паттерн 1F1G2R-2F2G4R), частичной делецией *ETV6* (паттерн 2F1Gdim1R) и нереципрокной транслокацией  $t(12;21)$  (паттерн 1F1R-1F1G1R). Объединение этих прогностически неблагоприятных FISH-паттернов в 1 группу позволило спрогнозировать 6 (46%) из 13 рецидивов, развившихся у пациентов, включенных в анализ, за исследуемый период. Важно подчеркнуть, что доля пациентов с неблагоприятными FISH-паттернами и инициальным лейкоцитозом выше  $30 \times 10^9/\text{л}$  достоверно не отличалась от остальной группы пациентов. Еще одним важным наблюдением являлось то, что пациенты с прогностически неблагоприятными FISH-паттернами хорошо отвечали на индукционную терапию как по данным цитологического исследования крови и костного мозга на 8, 15 и 36-й дни терапии, так и по результатам определения минимальной остаточной болезни на момент окончания индукционной терапии по протоколу ALL-MB 2015. Сравнение паттернов на этапах первичной диагностики и диагностики рецидива показало, что только 6 (50%) из 12 оцениваемых случаев, которым было проведено FISH-исследование в обеих точках наблюдения, сохранили стабильность. Таким образом, ВП-ОЛЛ с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  характеризуется большим разнообразием вторичных генетических вариантов, выявляемых с помощью метода FISH, наиболее частой из которых является делеция *ETV6*. Выявленная нами группа прогностически неблагоприятных FISH-паттернов требует дальнейшего изучения на большей когорте пациентов в целях возможной их рестратификации для более интенсивного лечения.

**Ключевые слова:** острый лимфобластный лейкоз, дети, транслокация  $t(12;21)(p13;q22)$ ,  $ETV6::RUNX1$ , флуоресцентная гибридизация *in situ*

Котов И.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 102–115.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-102-115

## Additional genetic aberrations detected by fluorescence *in situ* hybridization in children with acute lymphoblastic leukemia and the $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ translocation: an association with initial clinical and laboratory findings and response to therapy

I.S. Kotov<sup>1</sup>, G.A. Tsaurov<sup>1-3</sup>, E.S. Nokhrina<sup>2</sup>, A.V. Ryakshina<sup>2</sup>, Yu.V. Olshanskaya<sup>4</sup>, Zh.V. Permikin<sup>1,2</sup>, T.Yu. Verzhbitskaya<sup>2,3</sup>, T.O. Riger<sup>2,3</sup>, A.I. Ponomarev<sup>1-3</sup>, O.V. Strenева<sup>2,3</sup>, O.R. Arakaev<sup>2,3</sup>, S.V. Tsvirenko<sup>1</sup>, O.P. Kovtun<sup>1</sup>, L.G. Fechina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Ekaterinburg

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital, Ekaterinburg

<sup>3</sup>Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

<sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Translocation  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  is among the most common genetic aberrations in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (BCP-ALL). This translocation is often combined with  $ETV6$  and/or  $RUNX1$  copy number variations. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) technique, which is widely used to reveal the presence of  $t(12;21)(p13;q22)$ , also allows the detection of these additional genetic aberrations (FISH patterns). The aim of this study was to provide detailed characteristics of FISH patterns in patients with BCP-ALL and the  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  translocation. In our study we enrolled 241 patients with  $t(12;21)$ -positive ALL who had undergone testing with a dual-color double-fusion FISH assay between 2008 and 2023. This study was approved by the Independent Ethics Committee and the Academic Council of the Research Institute of Medical Cell Technologies (Ekaterinburg). A single FISH pattern (monoclonal cases) was identified in 200 patients (83.0%), 2 or more patterns (polyclonal cases) were detected in 41 (17.0%) patients. The majority of polyclonal cases ( $n = 39$ ; 95.1%) exhibited 2 patterns. The most common secondary genetic alteration was  $ETV6$  deletion ( $n = 105$ ; 43.5%). Less common aberrations included an additional copy of  $RUNX1$  ( $n = 97$ ; 40.2%), a combination of  $ETV6$  deletion and an additional copy of  $RUNX1$  ( $n = 27$ ; 11.2%), and an additional copy of  $ETV6$  ( $n = 5$ ; 2.0%). The number of the patients with one FISH pattern that did not contain any additional genetic aberrations as a result of a reciprocal translocation (2F1G1R) was relatively small ( $n = 35$ ; 17.5%). We identified 5 prognostically unfavorable FISH patterns associated with a high risk of relapse. These included cases with simultaneous presence of  $ETV6$  and  $RUNX1$  additional copies (pattern 2F2G2R), isolated additional copies of  $RUNX1$  (pattern 2F2R-3F2R) or  $ETV6$  (pattern 1F1G2R-2F2G4R), a partial deletion of  $ETV6$  (pattern 2F1Gdim1R) and a non-reciprocal translocation of  $t(12;21)$  (pattern 1F1R-1F1G1R). Grouping these unfavorable prognostic FISH patterns together made it possible to predict 6 (46%) out of 13 relapses that occurred in the patients during the study period. It is important to highlight that the number of the patients with unfavorable FISH patterns and initial leukocytosis of  $> 30 \times 10^9$  leukocytes/L did not differ significantly from the rest of the group. Another important observation was that the patients with prognostically unfavorable FISH patterns responded well to induction therapy, as assessed both by cytological examination of blood and bone marrow smears on days 8, 15, and 36 of therapy and by MRD response at the end of induction therapy according to the ALL-MB 2015 protocol. A comparison of FISH patterns detected at initial diagnosis and at relapse showed that only 6 (50%) out of 12 cases who had undergone FISH testing at both time points remained stable. In conclusion, BCP-ALL with the translocation  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  was characterized by a vast variety of secondary genetic aberrations detected by FISH, the most prevalent of which was  $ETV6$  deletion. A group of unfavorable FISH patterns identified in our study warrants further investigation in a larger cohort of ALL patients for their possible re-stratification so that they could receive more intensive treatment.

**Key words:** acute lymphoblastic leukemia, children,  $t(12;21)(p13;q22)$  translocation,  $ETV6::RUNX1$ , fluorescence *in situ* hybridization

Kotov I.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 102–115.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-102-115

Транслокация  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  является одной из самых частых генетических aberrаций у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), на ее долю приходится около 25% случаев ОЛЛ из В-линейных предшественников (ВП-ОЛЛ). Данная aberrация является криптической и не обнаруживается методами стандартной цитогенетики. Для ее диагностики используются технологии полимеразной цепной реакции и флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH). Результатом транслокации является химерный ген  $ETV6::RUNX1$ , который кодирует патологический белок  $ETV6::RUNX1$ , нарушающий нормальное созревание гемопоэтических клеток [1–3]. Гены  $ETV6$  (ранее обозначаемый как  $TEL$ ) и  $RUNX1$  (также известный как  $AML1$ ) кодируют транскрипционные факторы, играющие важную роль в гемопоэзе и ангиогенезе, особенно в период эмбрионального развития [4–9].

Было доказано, что транслокация  $t(12;21)(p13;q22)$  может появляться еще до рождения и явля-

ется инициирующим этапом лейкогенеза [1–3, 10, 11]. Считается, что важным шагом к развитию ОЛЛ служит делеция второго, интактного аллеля  $ETV6$  [12–14]. Данная аномалия встречается примерно в 70% случаев транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  и может проявляться как полной делецией короткого плеча 12-й хромосомы, так и частичной делецией гена  $ETV6$  [13, 14]. Примерно у четверти пациентов с ОЛЛ и наличием транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  отмечается появление дополнительных копий гена  $RUNX1$ , у 10% –  $der(21)t(12;21)$  [15, 16]. Сочетание нескольких аномалий встречается в каждом пятом случае [9, 17]. В целом изменения, затрагивающие  $ETV6$  и  $RUNX1$ , отмечаются у большинства (до 80% случаев) пациентов с  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  [18].

У детей с ВП-ОЛЛ наличие транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  связано с благоприятным прогнозом заболевания [19]. При использовании современных протоколов лечения долгосрочная

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 09.04.2024

Accepted 13.05.2024

### Correspondence:

Grigory A. Tsaurov,  
Dr. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Biology, Immunophenotyping and Pathomorphology at Sverdlovsk Regional Children's Clinical Hospital, Head of the Laboratory of Cellular Therapy for Oncohematological Diseases at the Research Institute of Medical Cell Technologies, Associate Professor at the Chair of Medical Microbiology and Laboratory Medicine at Ural State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 32 S. Deryabinov St., Ekaterinburg 620149, Russia  
E-mail: tsaurga@mis66.ru

бессобытийная выживаемость (БСВ) превышает 85% [20, 21]. За немногочисленные рецидивы заболевания чаще всего ответственен основной лейкозный клон, обнаруживаемый при первичной диагностике, в котором могут происходить дополнительные драйверные мутации, и реже субклоны, сосуществующие наряду с основным [22–29]. Считается, что вторичные по отношению к транслокации  $t(12;21)(p13;q22)$  генетические aberrации могут обуславливать различные клиническое течение и прогноз заболевания, и, кроме того, влиять на чувствительность к лекарственным препаратам [4, 30]. Более того, ранее было показано, что рецидивы ОЛЛ чаще возникают у пациентов, имеющих сочетание классической транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  с вторичными aberrациями, при которых происходит слияние не вовлеченных в транслокацию  $t(12;21)$  аллелей *ETV6* и *RUNX1* с какой-либо другой хромосомой [31]. Однако прогностическое значение большинства других вторичных генетических аномалий, выявляемых методом FISH (FISH-паттерны), у пациентов с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  остается не до конца выясненным [12, 32–34].

**Целью данной работы** была детальная характеристика FISH-паттернов у пациентов с ВП-ОЛЛ и наличием транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ .

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данное ретроспективное исследование был включен 241 пациент, инициальная диагностика которым была проведена в лаборатории молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Областной детской клинической больницы (Екатеринбург) в период с 2008 по 2023 г. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий» (Екатеринбург). Критериями включения в исследование служили установленный диагноз ВП-ОЛЛ с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ , возраст от 1 до 18 лет и проведение исследования методом FISH с флуоресцентным зондом с двойным слиянием для выявления химерного гена *ETV6::RUNX1*. Среди общего числа пациентов 17 (7,0%) получали лечение по протоколу ALL-MB 2008, 224 (93,0%) – по протоколу ALL-MB 2015.

Для обнаружения транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  применяли методы полимеразной цепной реакции с предшествующей обратной транскрипцией [35, 36], а также исследование методом FISH [37] с зондом XL  $t(12;21)ETV6/RUNX1$  (Metasystems, Германия) согласно

инструкции производителя. Фрагмент зонда, окрашенный зеленым флуоресцентным красителем (Green, G), комплементарен гену *ETV6* и фланкирующим участкам хромосомного района 12p13.2. Фрагмент зонда, окрашенный красным флуоресцентным красителем (Red, R), комплементарен гену *RUNX1* и фланкирующим участкам хромосомного района 21q22.1. Появление сливного сигнала желтого цвета (Fusion, F) свидетельствует о наличии транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ . Отдельные примеры выявленных FISH-паттернов приведены на *рисунке 1*.

Ответ на терапию оценивали по абсолютному количеству бластных клеток в периферической крови на 8-й день лечения, проценту бластов в костном мозге на 15-й и 36-й дни индукционной терапии, а также по величине минимальной остаточной болезни (МОБ) на момент окончания индукции ремиссии (день 36). Определение МОБ проводили в образцах костного мозга на приборе BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) методом 8-цветной проточной цитометрии. Пользовательская настройка прибора и ежедневный контроль качества осуществлялись с помощью микрочастиц Cytometer Setup & Tracking (BD Biosciences, США). Пробоподготовка образцов костного мозга проводилась по методике «окрашивание–лизис–отмывка». Накопление событий, выделение региона бластных клеток, анализ и интерпретация экспрессии антигенов проводились в соответствии со стандартом российско-белорусской кооперативной группы по диагностике острых лейкозов у детей [38]. Результаты анализа оценивались с помощью программного обеспечения FACS Diva 6.1 (BD).

Для статистической обработки данных применялось свободно распространяемое программное обеспечение *jamovi* (версия 2.3.28 solid). При сравнении по качественным признакам использовался точный критерий Фишера, при сопоставлении по количественным признакам между 2 группами – критерий Манна–Уитни, между несколькими группами – критерий Крускала–Уоллиса. Для оценки БСВ применялся метод Каплана–Майера. Под событиями понимали рецидив, смерть вследствие любой причины, выход из-под наблюдения, развитие вторичной опухоли. Для сравнения кривых использовался непараметрический критерий *log-rank* (логарифмический ранговый тест). Для оценки кумулятивной частоты рецидива применялся критерий Грея. Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди исследованной методом FISH группы из 241 пациента с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/$

## Рисунок 1

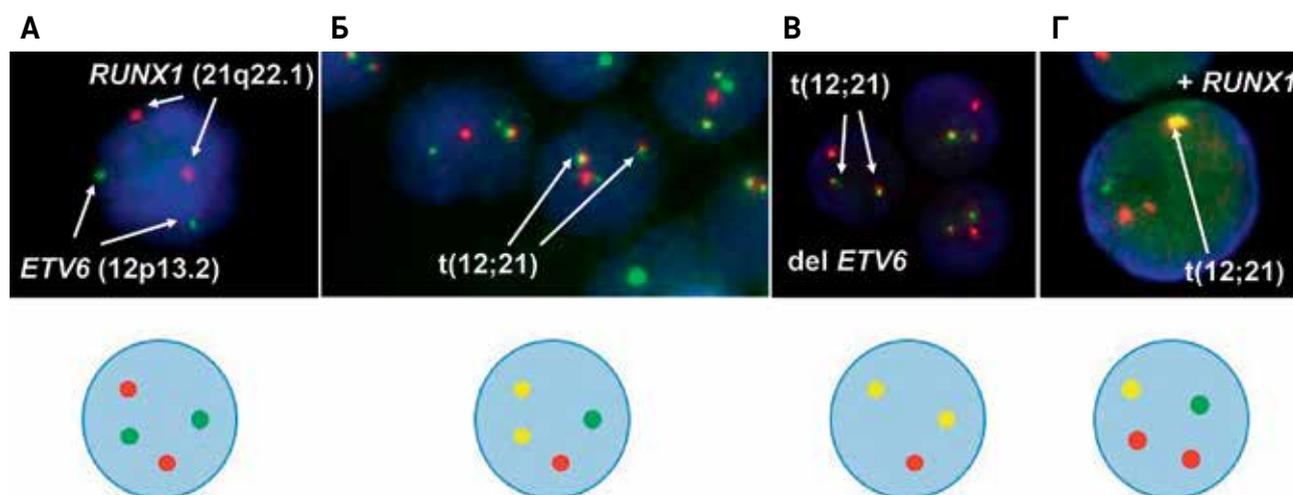
Микрофотографии и схемы отдельных FISH-паттернов в исследуемой когорте пациентов с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$

А – распределение флуоресцентных сигналов в нормальном ядре без наличия транслокации (вариант 2G2R); Б – FISH-паттерн 2F1G1R, соответствующий стандартной реципрокной транслокации  $t(12;21)$ ; В – FISH-паттерн 2F1R, соответствующий транслокации  $t(12;21)$  с делецией второго аллеля гена *ETV6*; Г – FISH-паттерн 1F1G2R, соответствующий транслокации  $t(12;21)$  с дополнительной копией гена *RUNX1*

## Figure 1

Microphotographs and schemes of individual FISH patterns identified in the studied cohort of patients with the  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  translocation

A – the distribution of fluorescent signals in a normal nucleus without the translocation (pattern 2G2R); Б – FISH pattern 2F1G1R, corresponding to the standard reciprocal translocation  $t(12;21)$ ; В – FISH pattern 2F1R, corresponding to the translocation  $t(12;21)$  with deletion of the second *ETV6* allele; Г – FISH pattern 1F1G2R, corresponding to the translocation  $t(12;21)$  with an additional copy of *RUNX1*



*ETV6::RUNX1* единственный FISH-паттерн (моноклональные случаи) был выявлен в 200 (83,0%) случаях, 2 паттерна и более (поликлональные случаи) – в 41 (17,0%). Среди последних подавляющее большинство ( $n = 39$ ; 95,1%) имели 2 паттерна. В целом среди всей выборки были обнаружены 38 различных FISH-паттернов, наиболее часто встречались следующие: 2F1R ( $n = 64$ ; 23,5%), 2F1G1R ( $n = 46$ ; 16,9%), 1F1G2R ( $n = 36$ ; 13,2%), 2F1G2R ( $n = 16$ ; 5,9%), 1F2G2R ( $n = 14$ ; 5,1%), 2F2R ( $n = 14$ ; 5,1%), 3F1G1R ( $n = 13$ ; 4,8%), которые вместе составили 74,5% всего разнообразия обнаруженных паттернов. Однократно встретились 19 FISH-паттернов (рисунок 2).

Среди моноклональных случаев нами были определены 9 самых частых FISH-паттернов: 2F1R ( $n = 56$ ; 28,0%), 2F1G1R ( $n = 35$ ; 17,5%), 1F1G2R ( $n = 28$ ; 14,0%), 2F2R ( $n = 12$ ; 6,0%), 1F2G2R ( $n = 10$ ; 5,0%), 2F1G2R ( $n = 10$ ; 5,0%), 3F1G1R ( $n = 8$ ; 4,0%), 1F2R ( $n = 5$ ; 2,5%), 3F1R ( $n = 5$ ; 2,5%). Оставшиеся паттерны (15,5%) по отдельности нами не рассматривались. Кроме того, мы определили распространенные комбинации паттернов среди поликлональных случаев. Наиболее частыми из них оказались следующие: 2F1R-2F1G1R (19,5%), 1F1G2R-2F1G2R (7,3%), 1F1G2R-1F2G2R (4,8%), 1F1G2R-1F1G3R (4,8%), 2F1R-3F1G1R (4,8%). Распределение паттернов в этой подгруппе отражено на рисунке 3.

Анализ паттернов среди моноклональных и поликлональных случаев показал, что наиболее распро-

страненной дополнительной аберрацией при наличии транслокации  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  в обеих группах являлась полная или частичная делеция гена *ETV6* (42,5% и 48,3% соответственно). Второй по частоте была дополнительная копия гена *RUNX1* (37,0% и 56,1% соответственно). Сочетание делеции *ETV6* и дополнительной копии *RUNX1* наблюдалось у 10,5% пациентов с 1 FISH-паттерном и у 14,4% – с 2 FISH-паттернами и более. Доля случаев, которые не сопровождалась дополнительными генетическими изменениями, т. е. имели стандартную реципрокную транслокацию (FISH-паттерн 2F1G1R), среди пациентов с 1 клоном оказалась относительно небольшой (17,5%).

Сравнительный анализ показал, что у пациентов с несколькими FISH-паттернами встречаемость дополнительных копий *RUNX1* и *ETV6* значимо выше, чем у пациентов с одним FISH-паттерном, как по отдельности ( $p = 0,035$  и  $0,001$  соответственно), так и сочетанно ( $p = 0,023$ ).

Кроме того, мы провели сравнение частоты встречаемости паттернов среди пациентов с одним и несколькими клонами. Значимые отличия показали 4 паттерна: 2F1G1R ( $p = 0,010$ ), 2F1G2R ( $p = 0,013$ ), 3F1G1R ( $p = 0,017$ ) и 1F1G3R ( $p = 0,036$ ). Все они чаще встречались среди поликлональных случаев, однако за исключением варианта 1F1G3R эти паттерны были широко распространены и среди пациентов с 1 клоном. Результаты сравнения частоты выявления паттернов представлены на рисунке 4.

Рисунок 2

Разнообразие и встречаемость FISH-паттернов в исследуемой когорте пациентов с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$

Figure 2

The variety and frequency of FISH patterns detected in the studied cohort of patients with the  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$  translocation

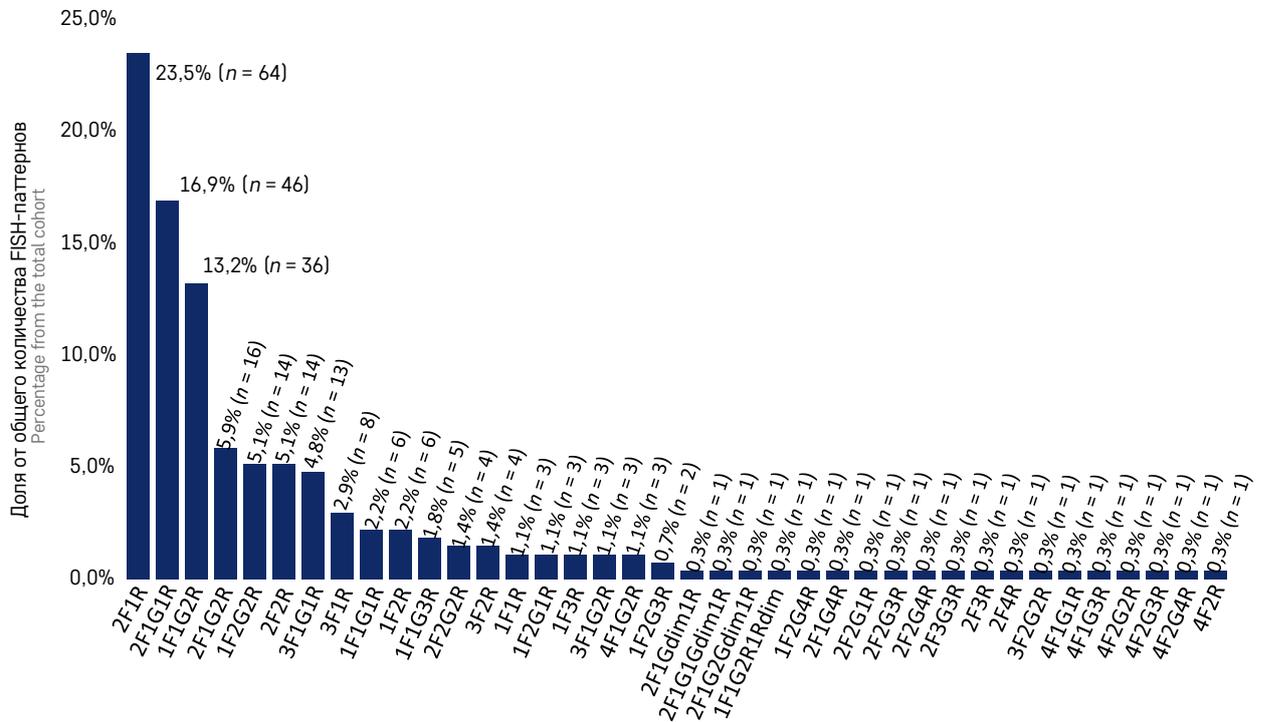
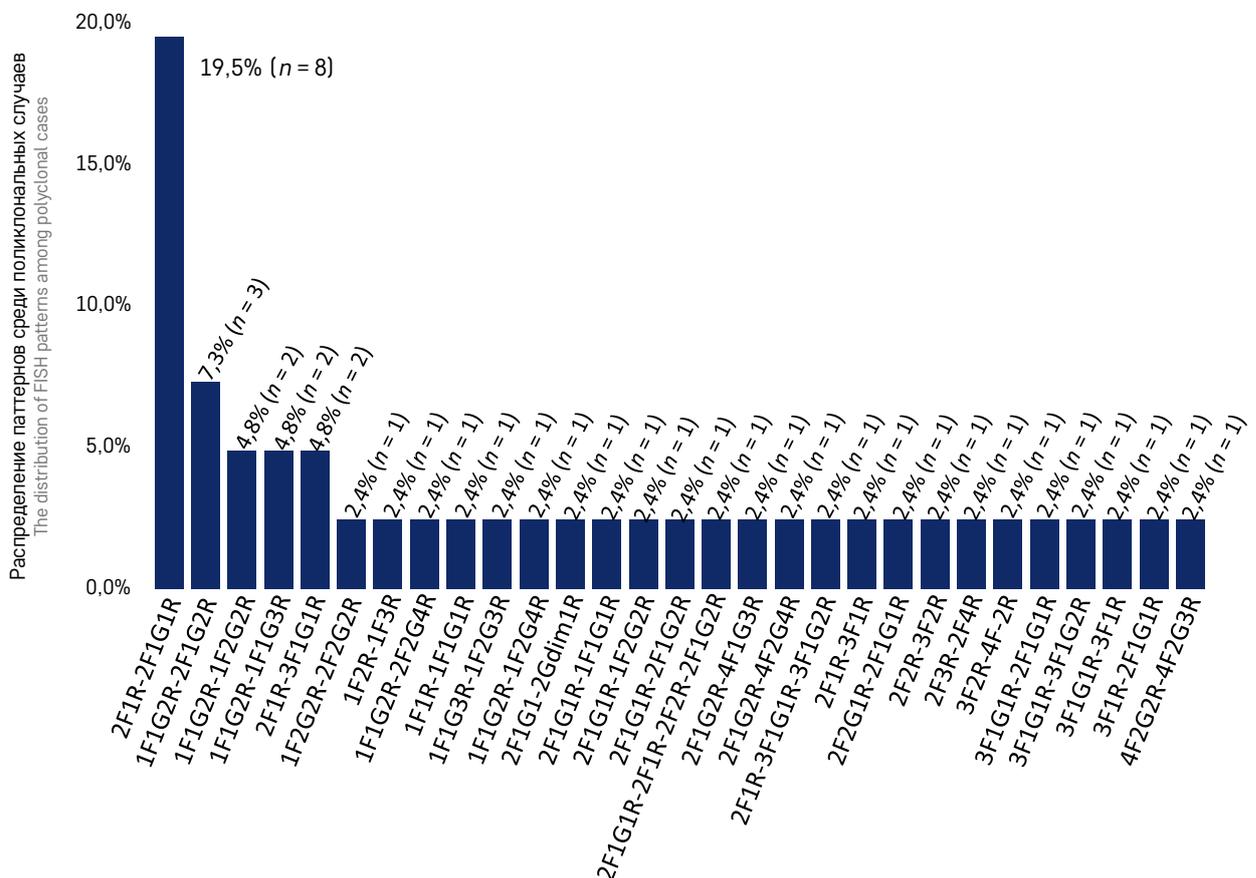


Рисунок 3

Комбинации FISH-паттернов среди поликлональных случаев

Figure 3

Combinations of FISH patterns in polyclonal cases



Также мы провели оценку инициальных FISH-паттернов среди пациентов с транслокацией  $t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1$ , у которых в дальнейшем произошел рецидив заболевания. За рассматриваемый период в исследованной группе пациентов было выявлено 13 (5,4%) случаев рецидива. Ввиду отсутствия материала у 1 пациента его FISH-паттерн на момент рецидива остался неисследованным. У 3 (23,0%) пациентов с рецидивом было обнаружено по 2 FISH-паттерна при первичном обследовании, 1 из них сохранил поликлональность и на момент рецидива. Встречаемость дополнительных генетических aberrаций среди пациентов с рецидивом на момент постановки диагноза и при рецидиве приведена в таблице 1.

При сравнении 2 подгрупп статистически значимых различий не обнаружено. Для FISH-паттернов при рецидиве были характерны разнообразные изменения, включая появление дополнительных копий *RUNX1* (8,3%), делецию *ETV6* (16,6%), элиминацию одного из FISH-паттернов (25,0%), увеличение количества сигналов слияния (16,6%). Сохранение первичного FISH-паттерна при рецидиве отмечалось в 5 (41,6%) случаях (рисунки 5).

Кроме того, мы сравнили встречаемость инициальных FISH-паттернов среди пациентов, которые остались в первой клинико-гематологической ремиссии ( $n = 224$ ), и теми, у кого развился рецидив ( $n = 13$ ). Значимые отличия в данных подгруппах показал только FISH-паттерн 2F2G2R ( $p = 0,008$ ), который был более распространен в подгруппе, где позднее был диагностирован рецидив заболевания ( $n = 2$ ; 15,4% и  $n = 1$ ; 0,4% соответственно;  $p = 0,008$ ) (рисунки 6). В дальнейшем мы объединили FISH-паттерны, которые преобладали у пациентов

с рецидивом (2F2G2R, 2F2R-3F2R, 1F1R-1F1G1R, 1F1G2R-2F2G4R, 2F1Gdim1R), в группу прогностически неблагоприятных FISH-паттернов ( $n = 7$ ; 2,9%) и анализировали их совместно.

При сравнении вторичных генетических aberrаций у пациентов, находящихся в первой клинико-гематологической ремиссии, и пациентов, позднее развивших рецидив, достоверные различия отмечены только для одновременно выявленных дополнительных копий *ETV6* и *RUNX1*, которые встречались чаще у пациентов с рецидивами ОЛЛ (9,8% и 30,7% соответственно;  $p = 0,041$ ) (таблица 2). Именно эти дополнительные копии и участвовали в формировании неблагоприятного FISH-паттерна 2F2G2R.

Медиана уровня лейкоцитов на момент постановки диагноза среди моноклональных случаев составила  $13,95 \times 10^9/\text{л}$  (диапазон значений (ДЗ)  $2,1-185,6 \times 10^9/\text{л}$ ), среди поликлональных –  $14,0 \times 10^9/\text{л}$  (ДЗ  $2,3-135,2 \times 10^9/\text{л}$ ) ( $p = 0,668$ ). Анализ инициального лейкоцитоза среди пациентов с наиболее распространенными FISH-паттернами показал статистически значимые различия в подгруппах с вариантами 1F1G2R ( $p = 0,002$ ), для которой были типичны достоверно более низкие показатели лейкоцитов, и 1F2R ( $p = 0,014$ ), характеризующейся инициальным гиперлейкоцитозом (таблица 3).

Медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза во всей исследованной нами выборке составила 4,0 года (ДЗ от 1,8 до 17,8 года). При сравнении пациентов с 1 и несколькими FISH-паттернами статистически значимых различий по возрасту выявлено не было. Медианы в этих группах составили 3,9 и 4,2 года соответственно ( $p = 0,099$ ). Среди выделенных нами 9 групп пациентов с частыми FISH-пат-

Таблица 1

Сравнительная частота вторичных генетических изменений у пациентов с ОЛЛ на момент инициальной диагностики и при рецидиве

Table 1

A comparative frequency of secondary genetic aberrations in the acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients at initial diagnosis and at relapse

Группа FISH-паттернов Group of FISH patterns	На момент инициальной диагностики ( $n = 13$ ), $n$ (%) At the time of initial diagnosis ( $n = 13$ ), $n$ (%)	На момент рецидива ( $n = 12$ ) <sup>§</sup> , $n$ (%) At the time of relapse ( $n = 12$ ) <sup>§</sup> , $n$ (%)	$p$
Моноклональные случаи Monoclonal cases	10 (76,9)	11 (91,6)	0,593
Поликлональные случаи Polyclonal cases	3 (23,1)	1 (8,3)	0,593
Без дополнительных изменений (2F1G1R) <sup>†</sup> No additional aberrations (2F1G1R) <sup>†</sup>	3 (23,1)	1 (8,3)	0,593
Делеция <i>ETV6</i> (полная или частичная) <sup>#</sup> Deletion of <i>ETV6</i> (complete or partial) <sup>#</sup>	4 (30,7)	3 (25,0)	1,000
Дополнительная копия <i>RUNX1</i> <sup>#</sup> An additional copy of <i>RUNX1</i> <sup>#</sup>	2 (15,4)	4 (33,3)	0,378
Делеция <i>ETV6</i> и дополнительная копия <i>RUNX1</i> <sup>#</sup> Deletion of <i>ETV6</i> and an additional copy of <i>RUNX1</i> <sup>#</sup>	1 (7,7)	1 (8,3)	1,000
Дополнительные копии <i>ETV6</i> и <i>RUNX1</i> <sup>#</sup> Additional copies of <i>ETV6</i> and <i>RUNX1</i> <sup>#</sup>	3 (23,1)	2 (16,6)	1,000

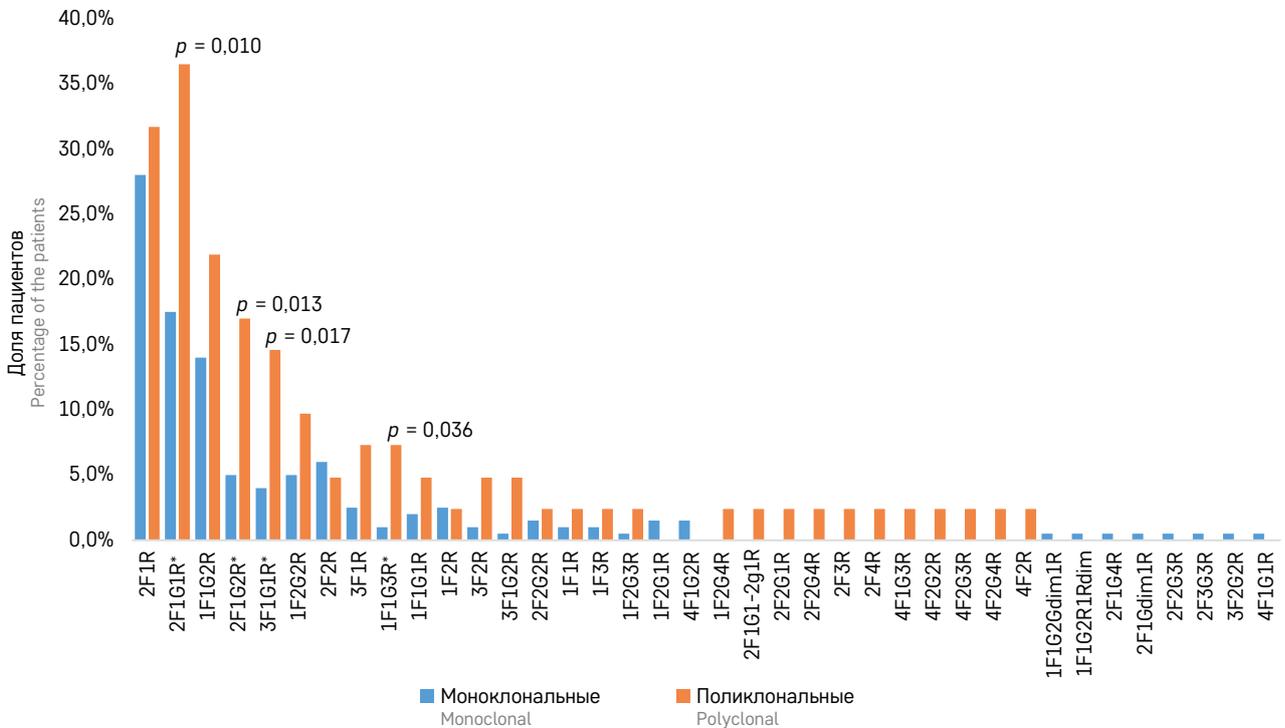
Примечание. <sup>§</sup> – у 1 пациента отсутствовал материал для проведения FISH-исследования; <sup>†</sup> – среди моноклональных случаев; <sup>#</sup> – в случае наличия у пациента 2 FISH-паттернов и более для анализа выбирался тот, который встретился более чем в 50% подсчитанных ядер.  
Notes: <sup>§</sup> – in 1 case, no material was available for FISH analysis; <sup>†</sup> – among monoclonal cases; <sup>#</sup> – if a patient had two or more FISH patterns, the one that was found in more than 50% of the counted nuclei was selected for analysis.

**Рисунок 4**

Частота встречаемости FISH-паттернов среди моноклональных и поликлональных случаев  
 Величина  $p$  приведена только у тех FISH-паттернов, отмеченных знаком «\*», для которых были выявлены статистически значимые различия в исследуемых группах

**Figure 4**

The frequency of FISH patterns in monoclonal and polyclonal cases  
 $p$  values are given only for FISH patterns marked with “\*” for which statistically significant differences between the studied groups were observed



**Рисунок 5**

FISH-паттерны у 12 пациентов с рецидивом ОЛЛ  
 Слева указаны FISH-паттерны на момент постановки диагноза, справа – во время рецидива

**Figure 5**

FISH patterns in 12 patients with relapsed ALL  
 FISH patterns detected at the time of diagnosis are shown on the left, while FISH patterns at relapse are shown on the right



**Рисунок 6**

FISH-паттерны на момент инициальной диагностики у пациентов, позднее развивших рецидив, и у пациентов, которые остались в первой клинико-гематологической ремиссии  
 Величина  $p$  приведена только у того FISH-паттерна, для которого были выявлены статистически значимые различия в исследуемых группах

**Figure 6**

FISH patterns at initial diagnosis in the patients who later relapsed and in the patients who remained in first complete remission

A  $p$  value is given only for the FISH pattern for which statistically significant differences between the studied groups were observed

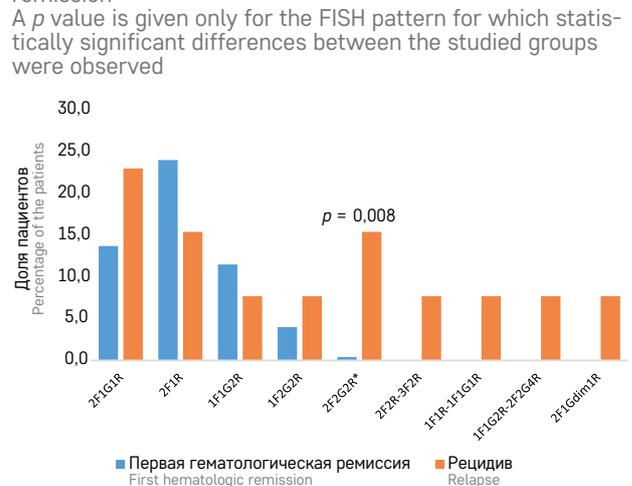


Таблица 2

Вторичные генетические изменения у пациентов, находящихся в первой клинико-гематологической ремиссии, и у пациентов, у которых развился рецидив ОЛЛ

Table 2

Secondary genetic aberrations in the patients in first clinical and hematologic remission and in the patients who developed a relapse

Группа FISH-паттернов Group of FISH patterns	Пациенты в ремиссии (n = 224) <sup>§</sup> , n (%) Patients in remission (n = 224) <sup>§</sup> , n (%)	Пациенты с рецидивом (n = 13), n (%) Relapsed patients (n = 13), n (%)	p
Моноклональные случаи Monoclonal cases	187 (83,3)	10 (76,9)	0,464
Поликлональные случаи Polyclonal cases	37 (16,7)	3 (23,1)	0,464
Без дополнительных изменений (2F1G1R) <sup>†</sup> No additional aberrations (2F1G1R) <sup>†</sup>	38 (16,9)	3 (23,1)	0,475
Делеция ETV6 (полная или частичная) <sup>#</sup> Deletion of ETV6 (complete or partial) <sup>#</sup>	65 (29,0)	4 (30,7)	1,000
Дополнительная копия RUNX1 <sup>#</sup> An additional copy of RUNX1 <sup>#</sup>	49 (21,8)	2 (15,4)	0,740
Делеция ETV6 и дополнительная копия RUNX1 <sup>#</sup> Deletion of ETV6 and an additional copy of RUNX1 <sup>#</sup>	24 (10,7)	1 (7,7)	1,000
Дополнительные копии ETV6 и RUNX1 <sup>#</sup> Additional copies of ETV6 and RUNX1 <sup>#</sup>	18 (8,0)	3 (23,1)	0,096

Примечание. <sup>§</sup> – у 4 пациентов произошли иные события (выход из-под наблюдения (n = 2) и смерть во время индукционной терапии (n = 2)), они не были включены в данный анализ; <sup>†</sup> – среди моноклональных случаев; <sup>#</sup> – в случае наличия у пациента 2 FISH-паттернов и более для анализа выбирался тот, который встречался более чем в 50% подсчитанных ядер.

Notes. <sup>§</sup> – in 4 cases, other events were registered (loss to follow-up (n = 2) and death during induction therapy (n = 2)) and thus they were not included in this analysis; <sup>†</sup> – among monoclonal cases; <sup>#</sup> – if a patient had 2 or more FISH patterns, the one that was found in more than 50% of the counted nuclei was selected for analysis.

Таблица 3

Инициальные данные пациентов с 9 наиболее распространенными FISH-паттернами

Table 3

Initial characteristics of the patients with the 9 most common FISH patterns

Показатель Parameter	2F1R (n = 56)	2F1G1R (n = 35)	1F1G2R (n = 28)	2F2 (n = 12)	1F2G2R (n = 10)	2F1G2R (n = 10)	3F1G1R (n = 8)	1F2R (n = 5)	3F1R (n = 5)
Инициальный лейкоцитоз, 10 <sup>9</sup> /л Initial white blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L									
Медиана Median	15,8	18,8	5,9*	19,9	7,0	16,4	8,1	64,1*	21,3
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	6,9–38,3	7,3–41,2	3,4–11,2	7,8–78,8	4,3–12,6	5,3–30,6	5,3–18,9	50,4–69,5	16,2–24,5
Возраст, годы Age, years									
Медиана Median	3,8	3,6	3,5*	3,9	5,4	4,1	3,4	2,9	7,6
Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub>	3,2–5,1	2,9–5,0	3,0–4,3	3,5–5,8	4,2–7,3	4,0–5,2	2,9–5,1	2,6–4,5	3,6–11,1
Пол, % Gender, %									
Мужской Male	51,2	40,0	64,3	91,6*	70,0	70,0	87,5	80,0	60,0
Женский Female	48,8	60,0*	35,7	8,4	30,0	30,0	12,5	20,0	40,0
Терапевтические группы согласно ALL-MB 2015, % Therapeutic groups according to the ALL-MB 2015 protocol, %									
1221-SR	50,0	57,6	65,2	36,3	60,0	42,8	83,3	100,0	75,0
1221-IR	50,0	42,4	34,8	63,7	40,0	57,2	16,7	0,0	25,0

Примечание. Q<sub>1</sub> – первый квартиль; Q<sub>3</sub> – третий квартиль. \* – статистически значимые различия (подробнее в тексте).

Notes. Q<sub>1</sub> – first quartile; Q<sub>3</sub> – third quartile. \* – statistically significant differences (see text for details).

тернами статистически достоверные различия были получены только для детей с паттерном 1F1G2R, которые были достоверно младше всех остальных (p = 0,041) (таблица 3). Распределение пациентов по полу в сравниваемых группах распространенных FISH-паттернов также приведено в таблице 3. В целом во всей выборке пациентов преобладали лица мужского пола (58,0%). Значимые отличия от среднего результата выборки показали подгруппы с FISH-паттернами 2F1G1R (p = 0,025), где 60% пациентов были девочки, и 2F2R (p = 0,016), где доля мальчиков составила 91,6%. Распределение по полу

среди моноклональных и поликлональных пациентов оказалось схожим: 59,5% пациентов с 1 FISH-паттерном были мужского пола, 40,5% – женского, а среди пациентов с 2 FISH-паттернами и более 53,6% были лицами мужского пола, 46,4% – женского (p = 0,492).

Поражение центральной нервной системы (ЦНС-3) на момент постановки диагноза было отмечено лишь у 1 (0,4%) пациента среди всей выборки, который имел FISH-паттерн 2F1R. Распределение по терапевтическим группам протокола ALL-MB 2015 пациентов с наиболее распространен-

ными моноклональными FISH-паттернами указано в таблице 3. Статистически значимых различий не обнаружено.

Для исследования связи между генетическим вариантом транслокации t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 и ответом на индукционную терапию проанализированы данные пациентов с 9 наиболее распространенными FISH-паттернами, которые были включены в исследование ALL-MB 2015. Результаты представлены в таблице 4.

У пациентов с FISH-паттерном 1F2G2R доля случаев, имевших M2- или M3-статус костного мозга на 15-й день терапии была значимо выше, чем у пациентов с другими FISH-паттернами, такими как 2F1R ( $p = 0,009$ ), 2F1G1R ( $p = 0,032$ ) и 1F1G2R ( $p = 0,042$ ). Также пациенты с паттерном 1F2G2R чаще имели высокий уровень МОБ по сравнению с подгруппами 2F1G1R ( $p = 0,037$ ) и 2F1G2R ( $p = 0,034$ ). Однако при сравнении величины МОБ у пациентов с вариантом 1F2G2R и у детей с другими моноклональными FISH-паттернами значимых различий не обнаружено ( $p = 0,089$ ). Кроме того, более высокие значения МОБ имели те пациенты, FISH-паттерны которых характеризовались наличием дополнительных копий ETV6 и RUNX1 (1F2G2R, 1F1G2R-1F2G4R, 1F2G2R-2F2G2R, 4F2G2R-4F2G3R) ( $p = 0,010$ ). Данные представлены в таблице 5.

При сравнении группы пациентов с неблагоприятными паттернами ( $n = 7$ ) со всеми остальными, лечившимися по протоколу ALL-MB 2015, было показано, что показатели ответа на терапию на 8, 15 и 36-й дни, включая величину МОБ на 36-й день, достоверно не различались (таблица 6).

Таблица 4

Ответ на индукционную терапию среди пациентов с 9 наиболее распространенными FISH-паттернами

Table 4

Response to induction therapy in the patients with the 9 most common FISH patterns

Показатель Parameter	2F1R (n = 48)	2F1G1R (n = 32)	1F1G2R (n = 23) <sup>†</sup>	2F2R (n = 11)	1F2G2R (n = 10)	2F1G2R (n = 7) <sup>†</sup>	3F1G1R (n = 6)	1F2R (n = 1)	3F1R (n = 4)
8-й день (количество бластных клеток в периферической крови/мкл) Day 8 (absolute count of blast cells in the peripheral blood/ $\mu$ L)									
< 1000, n (%)	48 (100,0)	32 (100,0)	22 (100,0)	11 (100,0)	9 (90,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	4 (100,0)
$\geq$ 1000, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
15-й день (количество бластных клеток в костном мозге, %) Day 15 (percentage of blast cells in the bone marrow, %)									
< 5 (M1), n (%)	46 (95,8)	30 (93,7)	21 (95,5)	11 (100,0)	6 (60,0)*	5 (83,4)	5 (83,4)	0 (0,0)	4 (100,0)
5–25 (M2), n (%)	2 (4,2)	2 (6,3)	1 (4,5)	0 (0,0)	2 (20,0)*	0 (0,0)	1 (16,6)	1 (100,0)	0 (0,0)
> 25 (M3), n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (20,0)*	1 (16,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
36-й день (доля бластных клеток в костном мозге, %) Day 36 (percentage of blast cells in the bone marrow, %)									
< 5, n (%)	48 (100,0)	32 (100,0)	22 (100,0)	11 (100,0)	10 (100,0)	6 (100,0)	6 (100,0)	1 (100,0)	4 (100,0)
$\geq$ 5, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
36-й день (величина МОБ, %) <sup>#</sup> Day 36 (minimal residual disease (MRD), %) <sup>#</sup>									
< 0,01, n (%)	33 (89,2)	22 (95,6)	15 (79,0)	7 (87,5)	5 (62,5)*	6 (100,0)	4 (100,0)	1 (100,0)	3 (75,0)
0,01–0,1, n (%)	4 (10,8)	1 (4,4)	2 (10,5)	1 (12,5)	2 (25,0)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
> 0,1, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	0 (0,0)	1 (12,5)*	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (25,0)

Примечание. <sup>†</sup> – 1 пациент умер в период индукции ремиссии; <sup>#</sup> – ввиду отсутствия данных МОБ у некоторых пациентов размеры отдельных подгрупп отличаются от первоначально указанного количества; \* – различия статистически значимы (подробнее в тексте).  
Notes. <sup>†</sup> – 1 patient died during the induction of remission; <sup>#</sup> – due to the lack of MRD data for some patients, the number of the patients in individual subgroups differs from the initial; \* – statistically significant differences (see text for details).

Для оценки выживаемости пациентов с различными вариантами FISH-паттернов в анализ были взяты пациенты, которым проводилось лечение по протоколу ALL-MB 2015 и диагноз установлен до 31 декабря 2019 г. включительно ( $n = 93$ ). Медиана времени наблюдения составила 5,5 лет (ДЗ 4,1–8,8 года). Не было выявлено статически значимых различий в БСВ между моноклональными ( $n = 72$ ) и поликлональными ( $n = 21$ ) случаями (БСВ  $84,7 \pm 4,2\%$  и  $80,9 \pm 8,9\%$  соответственно;  $p \log$ -rank = 0,723). Также не зафиксировано различий между пациентами с классической транслокацией t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 (паттерн 2F1G1R) ( $n = 16$ ) и другими моноклональными паттернами ( $n = 56$ ) (БСВ  $87,5 \pm 8,2\%$  и  $82,8 \pm 5,3\%$  соответственно;  $p \log$ -rank = 0,681). Не обнаружено различий в прогнозе пациентов с наиболее часто встречающимися вторичными генетическими абберациями (рисунок 7). Пациенты с прогностически неблагоприятными FISH-паттернами показали достоверно более низкую БСВ ( $p < 0,0001$ ) и более высокую кумулятивную частоту рецидива ( $p < 0,0001$ ) (рисунок 8) по сравнению с остальной группой пациентов.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди пациентов, которым был установлен диагноз ВП-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22)/ETV6::RUNX1 и проведено FISH-исследование ( $n = 241$ ), было выявлено 38 различных FISH-паттернов. Большинство пациентов (83,0%) имели 1 FISH-паттерн, они были отнесены нами к моноклональным случаям. Наиболее распространенным

Таблица 5

Ответ на индукционную терапию среди пациентов с различными генетическими изменениями, выявленными методом FISH

Table 5

Response to induction therapy in the patients with various genetic alterations identified by FISH

Показатель Parameter	Монокло- нальные случаи (n = 169) <sup>§</sup> Monoclonal cases (n = 169) <sup>§</sup>	Поликло- нальные случаи (n = 36) Polyclonal cases (n = 36)	Без дополни- тельных анома- лий (2F1G1R) (n = 32) <sup>†</sup> No additional aberrations (2F1G1R) (n = 32) <sup>†</sup>	Делеция ETV6 (полная или частичная) (n = 59) <sup>#</sup> Deletion of ETV6 (complete or partial) (n = 59) <sup>#</sup>	Дополни- тельная ко- пия RUNX1 (n = 38) <sup>#</sup> An additional copy of RUNX1 (n = 38) <sup>#</sup>	Делеция ETV6 и дополнительная копия RUNX1 (n = 17) <sup>#</sup> Deletion of ETV6 and an additional copy of RUNX1 (n = 17) <sup>#</sup>	Дополнитель- ные копии ETV6 и RUNX1 (n = 21) <sup>#</sup> Additional copies of ETV6 and RUNX1 (n = 21) <sup>#</sup>
8-й день (количество бластных клеток в периферической крови/мкл) Day 8 (absolute count of blast cells in the peripheral blood/ $\mu$ L)							
< 1000, n (%)	165 (98,8)	35 (97,2)	32 (100,0)	59 (100,0)	37 (97,3)	17 (100,0)	20 (95,2)
$\geq$ 1000, n (%)	2 (1,2)	1 (2,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	0 (0,0)	1 (4,8)
15-й день (доля бластных клеток в костном мозге, %) Day 15 (percentage of blast cells in the bone marrow, %)							
< 5 (M1), n (%)	154 (92,2)	31 (86,1)	29 (90,6)	57 (96,6)	35 (92,1)	16 (94,1)	15 (71,4)
5–25 (M2), n (%)	10 (5,9)	3 (8,3)	3 (9,4)	2 (3,4)	1 (2,6)	1 (5,9)	4 (19,0)
> 25 (M3), n (%)	3 (1,9)	2 (5,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,3)	0 (0,0)	2 (9,6)
36-й день (доля бластных клеток в костном мозге, %) Day 36 (count of blast cells in the bone marrow, %)							
< 5%, n (%)	166 (99,4)	36 (100,0)	32 (100,0)	59 (100,0)	38 (100,0)	17 (100,0)	20 (95,2)
$\geq$ 5%, n (%)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,8)
36-й день (величина МОБ, %) <sup>§</sup> Day 36 (MRD, %) <sup>§</sup>							
< 0,01%, n (%)	115 (87,8)	24 (88,9)	22 (95,6)	40 (88,8)	27 (84,3)	12 (92,3)	11 (68,7)*
0,01–0,1%, n (%)	11 (8,4)	1 (3,7)	1 (4,4%)	4 (8,8)	3 (9,3)	1 (7,7)	2 (12,5)*
> 0,1%, n (%)	5 (3,8)	2 (7,4)	0 (0,0%)	1 (2,4)	2 (6,4)	0 (0,0)	3 (18,8)*

Примечание. <sup>§</sup> – 2 пациента умерли на этапе индукции ремиссии; <sup>†</sup> – среди моноклональных случаев; <sup>#</sup> – в случае наличия у пациента 2 FISH-паттернов и более для анализа выбирался тот, который встречался более чем в 50% подсчитанных ядер; <sup>§</sup> – ввиду отсутствия данных МОБ у некоторых пациентов размеры отдельных подгрупп отличаются от первоначально указанного объема; \* – различия статистически значимы (подробнее в тексте).

Notes. <sup>§</sup> – 2 patients died during the induction of remission; <sup>†</sup> – among monoclonal cases; <sup>#</sup> – if a patient had 2 or more FISH patterns, the one that was found in more than 50% of the counted nuclei was selected for analysis; <sup>§</sup> – due to the lack of MRD data for some patients, the number of the patients in individual subgroups differs from the initial; \* – statistically significant differences (see text for details).

Таблица 6

Инициальный лейкоцитоз, ответ на индукцию ремиссии пациентов с прогностически неблагоприятными FISH-паттернами и без них

Table 6

Initial leukocytosis and response to induction of remission in the patients with and without prognostically unfavorable FISH patterns

Показатель Parameter	Пациенты с неблагоприятными FISH-паттернами (n = 7) Patients with unfavorable FISH patterns (n = 7)	Пациенты без неблагоприятных FISH-паттернов (n = 196)* Patients without unfavorable FISH patterns (n = 196)*	p
Инициальный лейкоцитоз, 10 <sup>9</sup> /л Initial white blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L			
< 30, n (%)	4 (57)	142 (72)	0,376
$\geq$ 30, n (%)	3 (43)	54 (28)	
8-й день (количество бластных клеток в периферической крови/мкл) Day 8 (absolute count of blast cells in the peripheral blood/ $\mu$ L)			
< 1000, n (%)	7 (100,0)	193 (98,0)	0,741
$\geq$ 1000, n (%)	0 (0,0)	3 (2,0)	
15-й день (доля бластных клеток в костном мозге, %) Day 15 (percentage of blast cells in the bone marrow, %)			
< 5, n (%)	7 (100,0)	175 (89,0)	0,360
$\geq$ 5, n (%)	0 (0,0)	21 (11,0)	
36-й день (доля бластных клеток в костном мозге, %) Day 36 (percentage of blast cells in the bone marrow, %)			
< 5, n (%)	7 (100,0)	195 (99,0)	0,849
$\geq$ 5, n (%)	0 (0,0)	1 (1,0)	
36-й день (величина МОБ, %) Day 36 (MRD, %)			
< 0,01, n (%)	4 (80,0)	135 (88,0)	0,577
$\geq$ 0,01, n (%)	1 (20,0)	18 (12,0)	

Примечание. \* – без учета 2 пациентов, погибших в индукции.  
Note. \* – excluding 2 patients who died during induction.

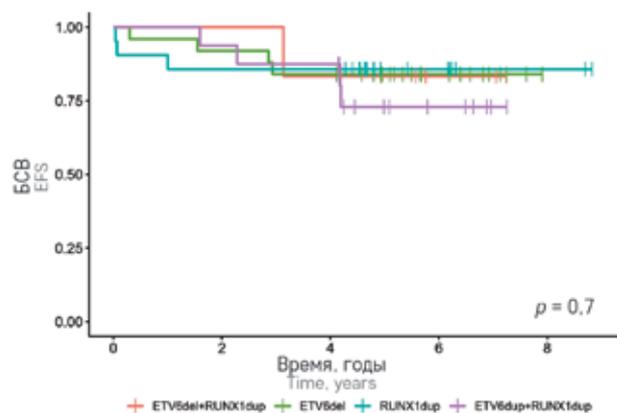
Рисунок 7

БСВ пациентов, получавших лечение по протоколу ALL-MB 2015, FISH-паттерны которых содержали 4 наиболее часто встречающиеся дополнительные генетические aberrации  
БСВ пациентов с одновременной делецией *ETV6* и дупликациями *RUNX1* ( $n = 6$ ; кривая розового цвета) составила 83,3% (95% доверительный интервал (ДИ) 27,3–97,4%), пациентов с изолированной делецией *ETV6* ( $n = 25$ ; кривая зеленого цвета) – 84,0% (95% ДИ 62,8–93,7), пациентов с изолированной дупликацией *RUNX1* ( $n = 16$ ; кривая голубого цвета) – 85,7% (95% ДИ 62,0–95,1), пациентов с одновременной дупликацией *ETV6* и *RUNX1* ( $n = 16$ ; кривая фиолетового цвета) – 72,9% (95% ДИ 42,6–88,9)

Figure 7

The event-free survival (EFS) of the patients treated according to the ALL-MB 2015 protocol, with FISH patterns containing the 4 most common additional genetic aberrations

The EFS of the patients with a concurrent deletion of *ETV6* and *RUNX1* duplications ( $n = 6$ ; pink curve) was 83.3% (95% confidence interval (CI) 27.3–97.4); the EFS of the patients with an isolated deletion of *ETV6* ( $n = 25$ ; green curve) was 84.0% (95% CI 62.8–93.7); the EFS of the patients with an isolated duplication of *RUNX1* ( $n = 16$ ; blue curve) was 85.7% (95% CI 62.0–95.1); the EFS of the patients with a concurrent duplication of *ETV6* and *RUNX1* ( $n = 16$ ; purple curve) was 72.9% (95% CI 42.6–88.9)



вторичным генетическим изменением среди моноклональных и поликлональных случаев оказалась делеция *ETV6* (42,5% и 48,3% соответственно), что хорошо согласуется с ранее полученными данными, где она выявлялась [4, 15, 22]. Кроме того, к часто встречающимся aberrациям принадлежали дополнительная копия *RUNX1* (40,2%), сочетание делеции *ETV6* и дополнительной копии *RUNX1* (11,2%), а также дополнительная копия *ETV6* (2,0%). Доля пациентов с 1 FISH-паттерном, который не содержал дополнительных генетических изменений и был следствием стандартной реципрокной транслокации (2F1G1R), оказалась относительно небольшой (17,5%), что указывает на важность вторичных генетических aberrаций для опухолевой прогрессии и развития ВП-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22) [1–3]. Частота выявления нами стандартной реципрокной транслокации практически не отличалась от ранее опубликованных данных W. Stams и соавт. (17,0%) [4].

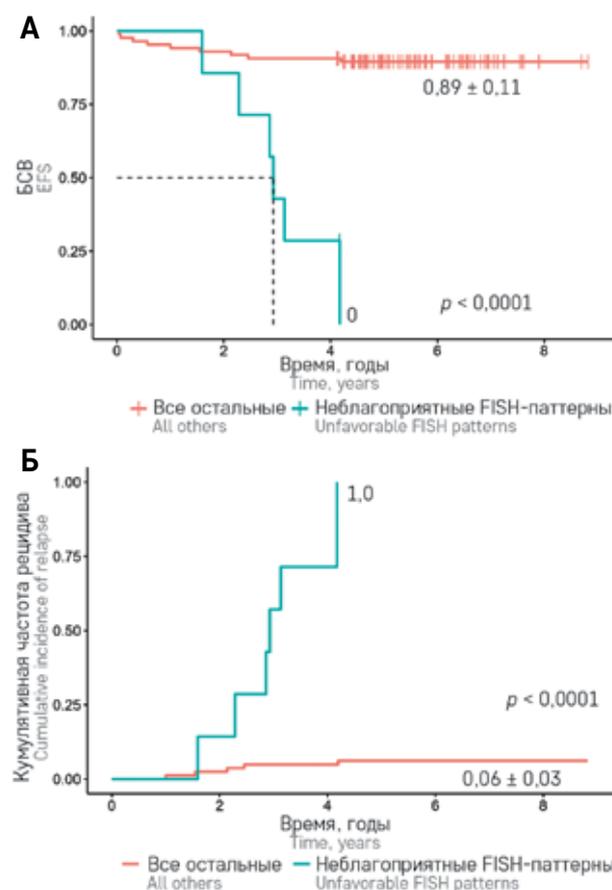
Среди поликлональных вариантов часто выявлялись следующие aberrации: стандартная реципрокная транслокация t(12;21) (36,6%), наличие

Рисунок 8

БСВ (А) и кумулятивная частота рецидивов (Б) у пациентов, включенных в исследование ALL-MB 2015 и имеющих прогностически неблагоприятные FISH-паттерны (кривые зеленого цвета), а также пациентов с остальными вариантами транслокации t(12;21) (кривые розового цвета)

Figure 8

The EFS (A) and the cumulative relapse rate (Б) of the patients included in the ALL-MB 2015 study with prognostically unfavorable FISH patterns (green curves), as well as of the patients with other variants of the t(12;21) translocation (pink curves)



дополнительной копии *RUNX1* (56,1%), дополнительный сигнал слияния (31,7%), нереципрочная транслокация t(12;21) в сочетании с дополнительными копиями *RUNX1* (29,2%).

Сравнение паттернов на этапах первичной диагностики и диагностики рецидива показало, что только 6 (50%) из 12 оцениваемых случаев, которым было проведено FISH-исследование в обеих точках наблюдения, сохранили стабильность.

Важно подчеркнуть, что, несмотря на очень хорошие показатели выживаемости в исследуемой группе пациентов в целом, нам удалось выявить несколько FISH-паттернов на этапе инициальной диагностики, которые были ассоциированы с достоверно более высоким риском развития рецидива. В первую очередь это FISH-паттерн 2F2G2R, который встречался статистически значимо чаще среди пациентов, позднее развивших рецидив, а также еще

4 FISH-паттерна, которые не были выявлены ни у одного из пациентов, которые остаются в первой клинико-гематологической ремиссии. Три из этих 4 FISH-паттернов были поликлональными и характеризовались дополнительными копиями *RUNX1* (2F2R-3F2R) ( $n = 1$ ), дополнительными копиями *ETV6* (1F1G2R-2F2G4R) ( $n = 1$ ), еще в 1 случае была выявлена нерцепрокная транслокация t(12;21) (1F1R-1F1G1R). Лишь 1 пациент из 3 сохранил поликлональность на момент рецидива. Кроме вышеуказанных к группе прогностически неблагоприятных был отнесен вариант 2F1Gdim1R (частичная делеция *ETV6*).

Объединение этих прогностически неблагоприятных FISH-паттернов в 1 группу позволило спрогнозировать 6 (46%) из 13 рецидивов. Важно подчеркнуть, что доля пациентов с неблагоприятными FISH-паттернами и инициальным лейкоцитозом выше  $30 \times 10^9/\text{л}$  достоверно не отличалась от остальной группы пациентов. Еще одним важным наблюдением являлось то, что пациенты с прогностически неблагоприятными FISH-паттернами хорошо отвечали на индукционную терапию как по данным цитологического исследования крови и костного мозга на 8, 15 и 36-й дни терапии, так и по результатам определения МОБ на момент окончания индукционной терапии по протоколу ALL-MB 2015.

В отношении связи между прогнозом заболевания и наличием той или иной вторичной генетической аберрации существуют противоречивые данные. Так, согласно результатам W. Stams и соавт. [4], отсутствие дополнительных изменений генов *ETV6* и *RUNX1* было ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и низкой БСВ, в то же время другие исследователи не находили подобной взаимосвязи [32, 39, 40]. Мы также не смогли подтвердить это наблюдение. В нашем исследовании лишь у 3 (6,5%) пациентов, имевших стандартный вариант транслокации t(12;21)(p13;q22)/*ETV6::RUNX1* (2F1G1R), развился рецидив опухоли.

Неоднозначной в литературе является роль делеции *ETV6* в сочетании с транслокацией t(12;21) [41]. Ряд авторов считали данную аберрацию

признаком неблагоприятного исхода для пациентов с ВП-ОЛЛ и транслокацией t(12;21) [41], другие сообщали о ее благоприятном значении [4, 33, 42]. Результаты проведенного нами исследования не показали значимого влияния делеции *ETV6* на выживаемость пациентов.

Видимыми недостатками нашей работы являются ее ретроспективный характер и относительно небольшое количество прогностически неблагоприятных событий, произошедших за оцениваемый промежуток времени, равно как и малый размер группы с прогностически неблагоприятными FISH-паттернами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует отметить, что ВП-ОЛЛ с транслокацией t(12;21)(p13;q22)/*ETV6::RUNX1* характеризуется большим разнообразием вторичных генетических вариантов, выявляемых с помощью метода FISH, наиболее частой из которых является делеция *ETV6*. Выявленная нами группа прогностически неблагоприятных FISH-паттернов требует дальнейшего изучения на большей когорте пациентов в целях возможной их рестратификации для более интенсивного лечения.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Kotov I.S.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-1533-7038>

**Tsaur G.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9881-6221>

**Nokhrina E.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0174-0345>

**Olshanskaya Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-7716>

**Permikin Z.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1904-4989>

**Verzhbitskaya T.Yu.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9329-1828>

**Riger T.O.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1324-3568>

**Ponomarev A.I.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0150-6471>

**Tsvirenko S.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0185-0050>

**Kovtun O.P.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

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

## Литература / References

1. Ford A.M., Bennett C.A., Price C.M., Bruin M.C., Van Wering E.R., Greaves M., et al. Fetal origins of the TEL-AML1 fusion gene in identical twins with leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 4584–8.
2. Wiemels J.L., Cazzaniga G., Daniotti M., Eden O.B., Addison G.M., Maser G., et al. Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet* 1999; 354: 1499–503.
3. Lausten-Thomsen U., Madsen H.O., Vestergaard T.R., Hjalgrim H., Nersting J., Schmiegelow K. Prevalence of t(12;21)[*ETV6-RUNX1*]-positive cells in healthy neonates. *Blood* 2011; 117: 186–9.
4. Stams W.A., Beverloo H.B., den Boer M.L., de Menezes R.X., Stigter R.L., van Drunen E., et al. Incidence of additional genetic changes in the TEL and AML1 genes in DCOG and COALL-treated t(12;21)-positive pediatric ALL, and their relation with drug sensitivity and clinical outcome. *Leukemia* 2006; 20 (3): 410–6.

5. De Braekeleer E., Douet-Guilbert N., Morel F., Le Bris M.-J., Basinko A., De Braekeleer M. *ETV6* fusion genes in hematological malignancies: a review. *Leuk Res* 2012; 36 (8): 945–61.
6. De Braekeleer E., Douet-Guilbert N., Morel F., Le Bris M.-J., Férec C., De Braekeleer M. *RUNX1* translocations and fusion genes in malignant hemopathies. *Future Oncol* 2011; 7 (1): 77–91.
7. Sood R., Kamikubo Y., Liu P. Role of *RUNX1* in hematological malignancies. *Blood* 2017; 129 (15): 2070–82.
8. Fuka G., Kauer M., Kofler R., Haas O.A., Panzer-Grümayer R. The leukemia-specific fusion gene *ETV6/RUNX1* perturbs distinct key biological functions primarily by gene repression. *PLoS One* 2011; 6: 26348.
9. Sun C., Chang L., Zhu X. Pathogenesis of *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia and mechanisms underlying its relapse. *Oncotarget* 2017; 8: 35445–59.
10. Sundaresh A., Gasparoli L., Mangolini M., Edwards D., Hubank M., Brooks T., et al. Aberrant transcriptional pathways in t(12;21) Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klinische Pädiatrie* 2016; 228: A12.
11. Fuka G., Kantner H.P., Grausenburger R., Inthal A., Bauer E., Krapf G., et al. Silencing of *ETV6/RUNX1* abrogates PI3K/AKT/mTOR signaling and impairs reconstitution of leukemia in xenografts. *Leukemia* 2012; 26: 927–33.
12. Raynaud S.D., Dastugue N., Zoccola D., Shurtleff S.A., Mathew S., Raimondi S.C. Cytogenetic abnormalities associated with the t(12;21): a collaborative study of 169 children with t(12;21)-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1999; 13 (9): 1325–30.
13. Raynaud S., Cave H., Baens M., Bastard C., Cacheux V., Grosgeorge J., et al. The 12;21 translocation involving TEL and deletion of the other TEL allele: two frequently associated alterations found in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996; 87: 2891–9.
14. Cave H., Cacheux V., Raynaud S., Brunie G., Bakkus M., Cochaux P., et al. *ETV6* is the target of chromosome 12p deletions in t(12;21) childhood acute lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1997; 11: 1459–64.
15. Peter A., Heiden T., Taube T., Körner G., Seeger K. Interphase FISH on TEL/AML1 positive acute lymphoblastic leukemia relapses--analysis of clinical relevance of additional TEL and AML1 copy number changes. *Eur J Haematol* 2009; 83: 420–32.
16. Fears S., Vignon C., Bohlander S.K., Smith S., Rowley J.D., Nucifora G. Correlation between the *ETV6/CBFA2 (TEL/AML1)* fusion gene and karyotypic abnormalities in children with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1996; 17: 127–35.
17. Sawinska M., Ladon D. Mechanism, detection and clinical significance of the reciprocal translocation t(12;21) (p12;q22) in the children suffering from acute lymphoblastic leukaemia. *Leuk Res* 2004; 28: 35–42.
18. Harada H., Harada Y. Point mutations in the *AML1/RUNX1* gene associated with myelodysplastic syndrome. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2005; 15 (3): 183–96.
19. Bhojwani D., Pei D., Sandlund J.T., Jeha S., Ribeiro R.C., Rubnitz J.E., et al. *ETV6-RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukemia: improved outcome with contemporary therapy. *Leukemia* 2012; 2 (26): 265–70.
20. Moorman A.V., Ensor H.M., Richards S.M., Chilton L., Schwab C., Kinsey S.E., et al. Prognostic effect of chromosomal abnormalities in childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia: results from the UK Medical Research Council ALL97/99 randomised trial. *Lancet Oncol* 2010; 11 (5): 429–38.
21. Borst L., Wesolowska A., Joshi T., Borup R., Nielsen F.C., Andersen M.K., et al. Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in *ETV6/RUNX1*-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 157: 476–82.
22. Bokemeyer A., Eckert C., Meyr F., Koerner G., von Stackelberg A., Ullmann R., et al. Copy number genome alterations are associated with treatment response and outcome in relapsed childhood *ETV6/RUNX1*-positive acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 2014; 99: 706–14.
23. Hunger S.P., Mullighan C.G. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. *New Engl J Med* 2015; 373 (16): 1541–52.
24. Roberts K.G., Mullighan C.G. Genomics in acute lymphoblastic leukaemia: insights and treatment implications. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 344–57.
25. Greaves M.F., Maia A.T., Wiemels J.L., Ford A.M. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003; 102: 2321.
26. Mullighan C.G., Phillips L.A., Su X., Ma J., Miller C.B., Shurtleff S.A., Downing J.R. Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Science* 2008; 322: 1377–80.
27. Szczepanski T., Willemse M.J., Brinkhof B., van Wering E.R., van der Burg M., van Dongen J.J.M. Comparative analysis of *Ig* and *TCR* gene rearrangements at diagnosis and at relapse of childhood precursor-B-ALL provides improved strategies for selection of stable PCR targets for monitoring of minimal residual disease. *Blood* 2002; 99: 2315–23.
28. Kuster L., Grausenburger R., Fuka G., Kaindl U., Krapf G., Inthal A., et al. *ETV6/RUNX1*-positive relapses evolve from an ancestral clone and frequently acquire deletions of genes implicated in glucocorticoid signaling. *Blood Cancer J* 2011; 117: 2658–67.
29. van Delft F.W., Horsley S., Colman S., Anderson K., Bateman C., Kempinski H., et al. Clonal origins of relapse in *ETV6-RUNX1* acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2011; 117: 6247–54.
30. Yang J.J., Bhojwani D., Yang W., Cai X., Stocco G., Crews K., et al. Genome-wide copy number profiling reveals molecular evolution from diagnosis to relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2008; 112: 4178–83.
31. Jin Y., Wang X., Hu S., Tang J., Li B., Chai Y. Determination of *ETV6-RUNX1* genomic breakpoint by next-generation sequencing. *Cancer Med* 2016; 5: 337–51.
32. Barbany G., Andersen M.K., Autio K., Borgström G., Cavalier Franco L.,

- Golovleva I., et al. Additional aberrations of the *ETV6* and *RUNX1* genes have no prognostic impact in 229 t(12;21) (p13;q22)-positive B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemias treated according to the NOPHO-ALL-2000 protocol. *Leuk Res* 2012; 36 (7): 936–8.
33. Kutlay N.Y., Pekpak E., Altiner S., Ileri T., Nedime Vicdan A., Dinçaslan H., et al. Prognostic impact of *RUNX1* and *ETV6* gene copy number on pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with or without hyperdiploidy. *Int J Hematol* 2016; 104 (3): 368–77.
34. Цаур Г.А., Ольшанская 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 [Tsaur G.A., Olshanskaya Yu.V., Obukhova T.N., Sudarikov A.B., Lazareva O.V., Gindina T.L. Cytogenetic and molecular genetic diagnostics in oncohematological disorders: a position paper of the Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology. *Russian journal of hematology and transfusiology* 2023; 68 (1): 129–43. (In Russ.)].
35. Borkhardt A., Cazzaniga G., Viehmann S., Valsecchi M.G., Ludwig W.D., Burci L., et al. Incidence and clinical relevance of *TEL/AML1* fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Blood* 1997; 90 (2): 571–7.
36. Цаур Г.А., Ригер Т.О., Попов А.М., Вержбицкая Т.Ю., Вахонина Л.В., Власова А.А. и др. Значение определения химерного транскрипта *ETV6-RUNX1* методом полимеразной цепной реакции у детей с острым лимфобластным лейкозом из В-линейных предшественников с наличием транслокации t(12;21) (p13;q22). *Онкогематология* 2017; 12 (4): 57–70. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-4-57-70 [Tsaur G.A., Riger T.O., Popov A.M., Verzhbitskaya T.Yu., Vakhonina L.V., Vlasova A.A., et al. Significance of *ETV6-RUNX1* fusion gene transcript detection in pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia with translocation t(12;21)(p13;q22). *Oncohematology* 2017; 12 (4): 57–70. (In Russ.)].
37. Romana S.P., Mauchauffe M., Le Coniat M., Chumakov I., Le Paslier D., Berger R., et al. The t(12;21) of acute lymphoblastic leukemia results in a tel-AML1 gene fusion. *Blood* 1995; 85 (12): 3662–70.
38. 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 [Popov A.M., Mikhailova E.V., Verzhbitskaya T.Yu., Movchan L.V., Permikin Zh.V., Shman T.V., et al. Minimal residual disease monitoring in B-lineage acute lymphoblastic leukemia using flow cytometry. *Guidelines of the Russian-Belarusian multicenter group for pediatric acute leukemia studies. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 199–209. (In Russ.)].
39. Chae H., Kim M., Lim J., Kim Y., Han K., Lee S. B lymphoblastic leukemia with *ETV6* amplification. *Cancer Genet Cytogenet* 2010; 203 (2): 284–7.
40. Alvarez Y., Coll M.D., Ortega J.J., Bastida P., Dastugue N., Robert A., et al. Genetic abnormalities associated with the t(12;21) and their impact in the outcome of 56 patients with B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2005; 162 (1): 21–9.
41. Krstic A.D., Impera L., Guc-Scekic M., Lakic N., Djokic D., Slavkovic B., Tiziana Storlazzi C. A complex rearrangement involving cryptic deletion of *ETV6* and *CDKN1B* genes in a case of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2009; 195 (2): 125–31.
42. Ko D.H., Jeon Y., Kang H.J., Duk Park K., Young Shin H., Kyung Kim H., et al. Native *ETV6* deletions accompanied by *ETV6-RUNX1* rearrangements are associated with a favourable prognosis in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a candidate for prognostic marker. *Br J Haematol* 2011; 155 (4): 530–3.

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 18.06.2024  
Принята к печати 15.07.2024



EDN: HZQUVG

**Контактная информация:**

Хаин Алина Евгеньевна,  
канд. психол. наук, заведующая отделением  
клинической психологии  
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: khain.alina@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-116-122

# Качество жизни и субъективное благополучие детей и ухаживающих за ними родителей на различных этапах аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Н.С. Никольская, А.Е. Хаин, М.А. Евдокимова, Л.Н. Шелихова, Ю.В. Скворцова

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

В данной работе представлены результаты изучения субъективной оценки пациентами и их родителями влияния заболевания детей и проводимого им лечения методом трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) на качество повседневной жизни и ощущение ее благополучия, а также ассоциированных с ними индивидуальных и семейных психологических факторов. Полученные данные имеют особую актуальность для разработки долгосрочных комплексных программ психологического сопровождения пациентов и их реабилитации во время и после проведения ТГСК. Несмотря на неугасающий исследовательский интерес к теме динамики качества жизни пациентов разного возраста и с разными диагнозами в процессе ТГСК, следует отметить противоречия в полученных результатах, а также дефицит работ с лонгитюдным дизайном, предполагающим обязательную оценку исследуемых параметров до трансплантации. В статье представлены первые результаты проспективного исследования качества жизни и показателей субъективного благополучия пациентов 8–18 лет с онкогематологическими, иммунными и гематологическими заболеваниями и их родителей на этапе подготовки к трансплантации, а также на 3–4-й неделе и спустя 3 мес после ТГСК. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** качество жизни, дистресс, субъективное благополучие, дети, подростки, родители, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, семейные факторы, индивидуальные факторы

Никольская Н.С. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 116–22. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-116-122

## Quality of life and subjective well-being of children and caregivers at different stages of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

N.S. Nikolskaya, A.E. Khain, M.A. Evdokimova, L.N. Shelikhova, Yu.V. Skvortsova

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

This paper presents the results of our study of the subjective assessment of patients and their parents of the impact of disease and treatment with hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) on the quality of their daily life and feeling of well-being, as well as of individual and family psychological factors associated with the quality of life and well-being. The data obtained from this study are particularly relevant for the development of long-term, comprehensive programs of psychological follow-up and rehabilitation of patients during and after HSCT. Despite a constant research interest in changes in the quality of life of patients of different ages and diagnoses undergoing HSCT, there are some discrepancies in the reported results and a lack of longitudinal studies where the parameters of interest are measured before transplantation. Here, we report the initial results of our prospective study that evaluated the quality of life and measures of subjective well-being of patients aged 8–18 years with hematological malignancies, immune and blood diseases and their parents during the preparation for transplantation, and then 3–4 weeks, and 3 months after HSCT. 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.

**Key words:** quality of life, distress, subjective well-being, children, adolescents, parents, hematopoietic stem cell transplantation, family factors, individual factors

Nikolskaya N.S., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 116–22.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-116-122

**Т**рансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее динамично развивающихся методов лечения. Растущее число пациентов, а также включение в мультидисциплинарные команды российских клиник специалистов психосоциального профиля позво-

ляют подойти к вопросу проведения исследований различных психологических аспектов ТГСК, а также делают их все более востребованными как в теоретическом, так и в практическом плане.

Изучение влияния болезни и ее отдаленных последствий на качество жизни (КЖ) и субъективное

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 18.06.2024  
Accepted 15.07.2024

**Correspondence:**

Alina E. Khain,  
PhD in Psychology, Head of Clinical  
Psychology Department 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: khain.alina@gmail.com

благополучие становится важным ориентиром для построения комплексных программ сопровождения и реабилитации [1].

### **Понятия качества жизни и субъективного благополучия**

КЖ пациентов, прошедших различные виды лечения, традиционно рассматривается как многомерный концепт и активно исследуется последние десятилетия [2, 3]. Выделяют такие его параметры, как физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование человека. В понятии КЖ различают объективный, связанный с внешними условиями, и субъективный, связанный с оценкой человеком удовлетворенности своих потребностей, аспекты [4]. Несмотря на разницу в определениях, общим является утверждение, что восприятие и субъективная когнитивная оценка того влияния, которое болезнь и ее лечение оказывают на повседневную жизнь, являются индивидуально-личностными параметрами и не зависят только от клинических характеристик.

Для более полного понимания взаимосвязей медицинских и психологических факторов в последние годы изучение ассоциированного со здоровьем КЖ все чаще дополняют исследованием субъективного благополучия. Оно характеризуется эмоциональным состоянием пациента, балансом его позитивного и негативного аффектов, а также когнитивной оценкой удовлетворенности человеком собственной жизнью, ощущением счастья. КЖ представляет собой оценку благоприятности внешних условий для благополучия и может быть оценено в том числе внешним наблюдателем, например родителем пациента с онкологическим заболеванием [4]. Тогда как субъективное благополучие разных людей, имеющих близкое с точки зрения объективной оценки состояние здоровья, может не совпадать, так как опосредуются различными индивидуальными факторами (ожиданиями, жизненной позицией и др.), а также особенностями социального окружения и его поддержки [4–6].

### **Исследование качества жизни в детской онкологии/гематологии**

На контрасте с большим объемом исследований КЖ взрослых пациентов на различных этапах ТГСК исследования в педиатрии по-прежнему не так многочисленны [2, 7]. Данные российских исследований пока единичны и представлены в основном в докладах на профильных конференциях. По результатам ряда исследований КЖ детей и подростков, прошедших ТГСК, может снижаться на всех этапах данного вида лечения в связи с нагрузками предыдущей терапии, а также с особыми клиническими, организационными,

социальными условиями самой трансплантации, а также эмоционально-личностных реакций на этот вид лечения [8, 9]. Тем не менее отмечается противоречивость в полученных данных о динамике КЖ пациентов, а также дефицит проспективных исследований с лонгитюдным дизайном, предполагающим оценку КЖ до и затем в различных точках после трансплантации [10]. Результаты исследований демонстрируют, что пациенты направляются на ТГСК с уже сниженным КЖ, которое еще более значимо снижается непосредственно сразу после трансплантации (на активном этапе лечения в специализированных отделениях). В период между 4 мес и 1 годом после ТГСК наблюдается постепенное возвращение параметров КЖ к предтрансплантационному уровню, однако достигает ли оно нормативных значений, остается дискуссионным [7, 11]. Отмечается также различие в том, как оценивают КЖ сами пациенты и их родители. Сами пациенты, прошедшие ТГСК, могут оценивать свое КЖ на том же уровне или даже выше, чем популяционная норма, тогда как их родители оценивают его ниже [12].

Данные о взаимосвязях параметров КЖ пациентов с различными социально-демографическими, клиническими, индивидуальными и семейными характеристиками также противоречивы и оставляют большое поле для дальнейшего изучения. S. Phipps и соавт. отмечают возможную связь КЖ с социально-экономическим статусом и социальной компетентностью [13, 14]. Другие же исследования не находят ассоциаций между КЖ и возрастом на момент трансплантации, а также полом пациентов [15, 16]. В целом отмечается, что параметры, связанные с болезнью и лечением, оказывают меньшее влияние на КЖ в сравнении с индивидуальными и семейными факторами [10].

Что касается КЖ родителей во время лечения ребенка с помощью ТГСК, то показана связь уровня родительского дистресса с их социально-экономическим статусом, но при этом отсутствие корреляций с какими-либо характеристиками заболевания или лечения пациентов, а также их возрастом или полом [8]. На отдаленных этапах (примерно через полгода после ТГСК) показано значительное уменьшение всех ранее диагностированных проявлений эмоциональных нарушений (посттравматическое стрессовое расстройство, депрессия и др.) и таким образом нивелирование различий в КЖ родителей вне зависимости от тяжести дистресса во время лечения методом ТГСК [17].

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Пациенты**

Исследование проводится в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и является

частью более объемного исследования пациентов и ухаживающих за ними родителей на различных этапах аллогенной трансплантации. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. За период с 2020 по 2024 г. в исследование вошли 47 пациентов (31 мальчик и 16 девочек) в возрасте от 8 до 18 лет (средний возраст 12,7 года, стандартное отклонение 2,58 года) с онкогематологическими заболеваниями (гемобласты), апластической анемией (АА), первичными иммунодефицитами (ПИД), а также их родители (средний возраст 40 лет, стандартное отклонение 6,14 года) (рисунки 1, 2).

### Методы

Выбор методик определялся целями и задачами исследования. Комплекс методов для пациентов и родителей включал в себя тестовые методики изучения:

1) дистресса (Дистресс-термометр (ДТ), модификация НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева);

2) КЖ (PedsQL SF-15-1; PedsQL – модуль по ТГСК; PedsQL – модуль «Влияние на семью»);

3) субъективного благополучия (Шкала удовлетворенности жизнью (ШУдЖ); Шкала позитивных и негативных переживаний Э. Динера (SPANЕ); Шкала субъективного счастья С. Любомирски (СС)).

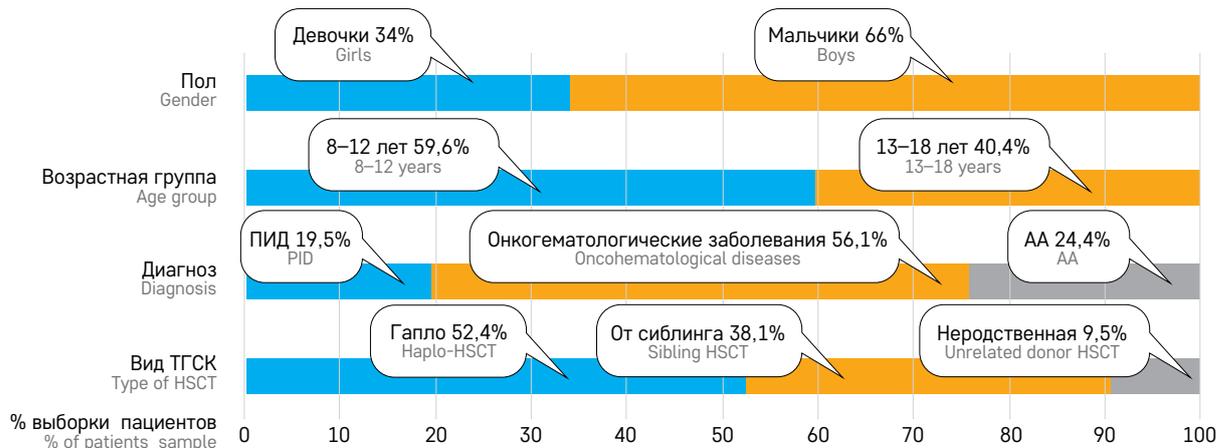
### Дизайн исследования

Настоящее исследование является внутрицентровым, наблюдательным когортным, проспективным, нерандомизированным. Основной целью является изучение КЖ, его взаимосвязей с уровнем субъективного благополучия и дистресса у детей, подростков и молодых взрослых, а также их родителей в процессе проведения и после аллогенной ТГСК. Исследование проводилось в 3 точках:

1) –1 нед от ТГСК на этапе кондиционирования (T1);

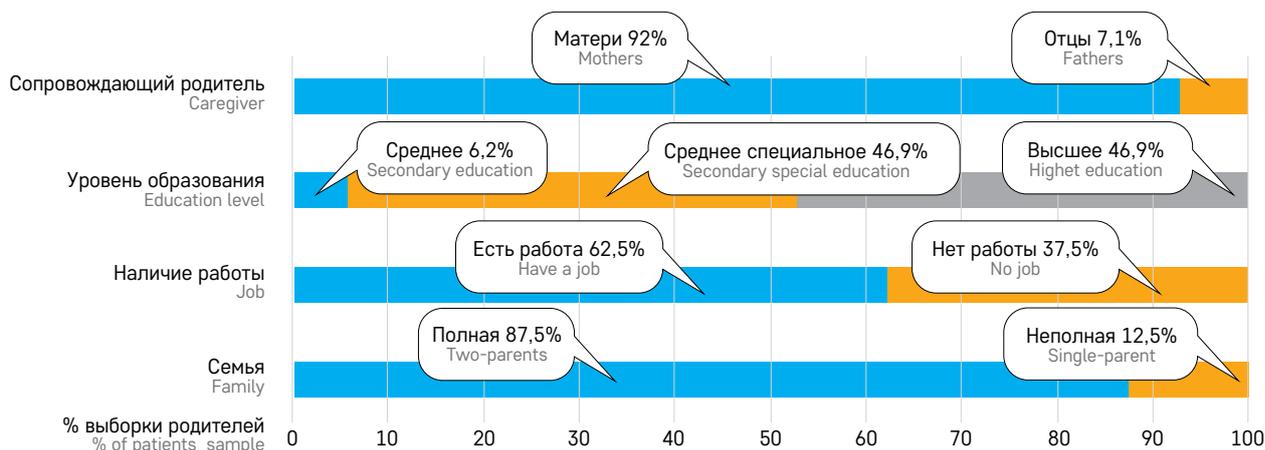
**Рисунок 1**  
Характеристика пациентов, включенных в исследование

**Figure 1**  
Characteristics of the patients enrolled in the study  
HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; PID – primary immunodeficiency; AA – aplastic anemia



**Рисунок 2**  
Характеристика родителей, включенных в исследование

**Figure 2**  
Characteristics of the parents enrolled in the study



- 2) +3 нед от ТГСК на активном этапе лечения (Т2);  
3) +12 нед от ТГСК на отдаленном этапе лечения (Т3).

В таблице 1 представлена схема исследования.

### Статистический анализ

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение XLSTAT v2020.4.1. Применяли непараметрические статистические критерии, поскольку не было обнаружено нормального распределения измеряемых параметров выборки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Не обнаружено статистически достоверных различий по каким-либо исследуемым психологическим параметрам пациентов и родителей в зависимости от вида ТГСК.

Поиск значимых различий между пациентами с разными диагнозами показал, что при онкогематологических заболеваниях по сравнению с АА дети значимо больше страдают от нарушений физической активности как параметра КЖ на Т1 ( $N = 8,332$ ;  $p < 0,01$ ) и имеют достоверно более низкие показатели удовлетворенности жизнью на Т3 ( $N = 4,235$ ;  $p < 0,05$ ).

Возраст детей не коррелирует с параметрами КЖ самих пациентов. Однако на Т1 родители более младших детей по сравнению с родителями подростков демонстрируют значимо более низкое КЖ согласно модулю «Влияние на семью» по параметру «Когнитивная деятельность» ( $U = 304$ ;  $p < 0,05$ ).

КЖ пациентов на Т1 согласно их оценке снижено по шкалам «Физическая активность», «Школа» и «Настроение», она теснее остальных коррелирует с уровнем их дистресса ( $r = -0,619$ ;  $p < 0,01$ ). В то

время как родители отмечают наибольшее снижение по шкале «Физическая активность», оценивая этот показатель значимо ниже остальных ( $W = 7$ ;  $p < 0,05$ ) (таблица 2).

На Т2 по сравнению с Т3 статистически достоверно КЖ пациентов ниже по следующим параметрам: «Общий балл», «Усталость» и «Питание» ( $W = 49$ ,  $W = 49$  и  $W = 36$  соответственно;  $p < 0,05$ ). При этом согласно родительской оценке дети на Т2 значимо чаще испытывают боль и сталкиваются с проблемами с мышлением помимо усталости ( $W = 7$ ,  $W = 5,5$  и  $W = 2$  соответственно;  $p < 0,05$ ). Что касается питания, то стоит отметить, что родители в целом оценивают этот параметр ниже пациентов по среднему баллу по шкале в обоих случаях, однако не видят значимых улучшений к Т3 в отличие от самих пациентов. А вот по параметру «Боль» родители склонны переоценивать страдания ребенка на Т2, и наоборот недооценивать на Т3 по сравнению с мнением самих детей (таблица 2).

Также на Т2 девочки имеют достоверно более низкие показатели КЖ по общему баллу, чем мальчики ( $U = 159,5$ ;  $p < 0,05$ ). При этом родители девочек статистически чаще отмечают усталость как ведущую жалобу, снижающую КЖ пациентов ( $U = 138,5$ ;  $p < 0,05$ ).

Стоит также отметить корреляционную связь усталости в группе пациентов на Т2 с возрастом их родителей ( $r = -0,388$ ;  $p < 0,05$ ): чем моложе родители, тем меньшую усталость отмечают дети, однако это не связано с возрастом самих детей.

Для всех 3 точек обнаруживается значимая положительная корреляционная связь уровня дистресса пациентов с негативными эмоциями и отрицательная – с КЖ, т. е. чем выше дистресс пациентов, тем больше негативных переживаний и тем ниже КЖ и наоборот. При этом дистресс детей на Т2 статистически достоверно связан с отсутствием у них субъективного

Таблица 1  
Схема исследования по 3 временным точкам

Table 1  
Study design at 3 time points

Психометрические инструменты Psychometric assessment tools		Т1 (-1 нед от ТГСК) T1 (1 week before HSCT)		Т2 (+3 нед от ТГСК) T2 (3 weeks after HSCT)		Т3 (+12 нед от ТГСК) T3 (12 weeks after HSCT)	
		Пациенты Patients	Родители Parents	Пациенты Patients	Родители Parents	Пациенты Patients	Родители Parents
Дистресс Distress	ДТ DT	+	+	+	+	+	+
	PedsQL SF-15	+	+	-	-	-	-
КЖ Quality of life	PedsQL – модуль по ТГСК PedsQL HSCT	-	-	+	+	+	+
	PedsQL – модуль «Влияние на семью» PedsQL Family Impact Module	-	+	-	+	-	+
Субъективное благополучие Subjective well-being	SPANE	+	+	+	+	+	+
	ШУдЖ SWLS	+	+	-	-	+	+
	СС SHS	+	+	-	-	+	+

Notes. DT – the Distress Thermometer, SWLS – Satisfaction with Life Scale; SHS – Subjective Happiness Scale by S. Lyubomirsky; SPANE – Scale of Positive And Negative Experience by E. Diener.

Таблица 2

КЖ по шкале PedsQL для T1, T2 и T3 по оценкам пациентов и родителей и его взаимосвязь с дистрессом

Table 2

The quality of life assessed by the patients and their parents using by the PedsQL at T1, T2, and T3 and its relationship with distress

T1 (SF-15)	M <sub>пц</sub> M <sub>ст</sub>	M <sub>род</sub> M <sub>ст</sub>	T2 (ТГСК) T2 (HSCT)	M <sub>пц</sub> M <sub>ст</sub>	M <sub>род</sub> M <sub>ст</sub>	T3 (ТГСК) T3 (HSCT)	M <sub>пц</sub> M <sub>ст</sub>	M <sub>род</sub> M <sub>ст</sub>
Общий балл* Total score*	68,1	62,4	Общий балл* Total score*	68,5 ↓	63,3 ↓	Общий балл* Total score*	74,6 ↑	70,6 ↑
Физическая активность* Physical Functioning*	61	44,5	Боль* Pain and Hurt*	61,3	46,7 ↓	Боль* Pain and Hurt*	67,5	73,8 ↑
Настроение* Emotional Functioning*	58,8	57	Усталость* Fatigue and Sleep*	57,1 ↓	45 ↓	Усталость* Fatigue and Sleep*	73 ↑	68,5 ↑
Общение Social Functioning	87,2	78,1	Тошнота Nausea	63,1	53,5	Тошнота Nausea	71,9	68,1
Школа School Functioning	63,7	57,9	Беспокойство** Worry**	70,9	72	Беспокойство* Worry*	71,2	70,2
Психосоциальный статус* Psychosocial Health Summary Score*	68,9	63,6	Питание** Nutrition**	56,3 ↓	51	Питание* Nutrition*	76 ↑	65,5
			Мышление Thinking	82	79 ↓	Мышление Thinking	89,4	83,7 ↑
			Общение Communication	78	82	Общение* Communication*	77,5	70

Примечание. M<sub>пц</sub> – среднее значение, оценка пациентов; M<sub>род</sub> – среднее значение, оценка родителей; \* – взаимосвязь с дистрессом пациента,  $p < 0,01$ ; \*\* – взаимосвязь с дистрессом пациента,  $p < 0,05$ ; ↓ ↑ – значимые различия.  
 Note. M<sub>пц</sub> – mean value, the patients' assessment; M<sub>р</sub> – mean value, the parents' assessment; \* – relationship with patient distress,  $p < 0.01$ ; \*\* – relationship with patient distress,  $p < 0.05$ ; ↓ ↑ – significant difference.

чувства благополучия на T1 ( $r = -0,479$ ;  $p < 0,05$ ). Ощущение счастья и субъективного благополучия на T3 прямо связано с его наличием на T1 ( $r = 0,806$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательно коррелирует с дистрессом на T3 ( $r = -0,774$ ;  $p < 0,01$ ).

Негативные переживания достоверно снижаются от этапа к этапу ( $p < 0,01$ ), наиболее высокие значения по этому параметру обнаружены у пациентов на T1. Что касается эмоционального дистресса, то наблюдается схожая динамика, однако она не достигает статистически значимой разницы.

На T1 и T3 наблюдается высокая взаимосвязь детского и родительского дистресса ( $r = 0,655$  и  $r = 0,744$  соответственно;  $p < 0,01$ ), однако на T2 такой связи нет.

Родительский дистресс в свою очередь связан с диагнозом на T1 ( $r = -0,318$ ;  $p < 0,05$ ), уровень дистресса родителей детей с онкогематологическими заболеваниями выше. На T2 он высоко коррелирует с числом детей в семье: чем более многодетные родители, тем выше уровень их дистресса и наоборот ( $r = 0,538$ ;  $p < 0,05$ ). На всех 3 этапах высокий родительский дистресс связан с низким КЖ по параметрам «Взаимодействие с семьей» и «Взаимодействие с социальным окружением» ( $p < 0,01$ ).

Наличие работы у родителей обуславливает статистически достоверную разницу в переживании ими эмоционального опыта на T1: у родителей без работы выше показатель баланса позитивных и негативных эмоций ( $U = 61,5$ ;  $p < 0,05$ ), субъективное ощущение счастья ( $U = 46$ ;  $p < 0,05$ ) и ниже беспокойство из модуля «Влияние на семью» ( $U = 68,5$ ;  $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что самым сложным с психологической точки зрения периодом является этап кондиционирования при ТГСК. На этом этапе обнаружено статистически значимое преобладание негативных переживаний у пациентов по сравнению с двумя последующими, а также тенденция к более высокому уровню дистресса. Такие результаты согласуются с данными других исследований траектории эмоционального реагирования на ТГСК, которые подтверждают высокий уровень психоэмоционального напряжения в начале лечения с последующим его постепенным снижением [17–19].

Причем отсутствие дистресса на +3-й неделе и далее на +12-й неделе от трансплантации связано с наличием ощущения счастья и субъективного благополучия на этапе подготовки к ТГСК. Вслед за S. Phipps и соавт. [20] наши данные говорят о том, что концепция устойчивости к стрессу (резальянса) в сравнении с концепцией посттравматического стрессового расстройства кажется более подходящей для понимания эмоционального опыта пациентов, перенесших ТГСК. А одним из ключевых параметров такой устойчивости можно считать субъективное благополучие.

Этот вывод в очередной раз подчеркивает роль своевременной психологической подготовки пациентов и их родителей к такому сложному виду лечения, как ТГСК, связанному с изоляцией и большим количеством правил и ограничений, а также

высокой долей непредсказуемости индивидуальной реакции на проводимую терапию [21].

Наличие высокой взаимосвязи между детским и родительским дистрессом на всех этапах кроме этапа активного лечения можно объяснить высокой взаимной проницаемостью аффективных переживаний внутри детско-родительской системы вне зависимости от возраста ребенка. Сразу после ТГСК эмоциональное состояние ребенка, предположительно, сильно зависит от его физического самочувствия, нежели непосредственно связано с эмоциональным состоянием родителя. Такие результаты подтверждают актуальность семейного подхода в организации психологического сопровождения на этапе подготовки к ТГСК и после нее для семей не только с детьми младшего возраста, но и с подростками.

Ассоциированное со здоровьем и физическим самочувствием КЖ пациентов по оценкам самих детей и их родителей ожидаемо достоверно выше на более отдаленном этапе ТГСК (+12 нед), тогда как на этапе кондиционирования (–1-я неделя) и сразу после ТГСК (+3-я неделя) уровень КЖ получился примерно одинаковым по общему баллу. Результаты подтверждают, что КЖ девочек достоверно ниже КЖ мальчиков на этапе активного лечения методом ТГСК [22, 23]. Кроме того, нами обнаружено расхождение в оценке КЖ самими пациентами и их родителями в сторону переоценки взрослыми тяжести состояния детей сразу после ТГСК, что согласуется с данными других исследований [12, 24]. Однако для более отдаленного периода нами обнаружена противоположная тенденция родителей – недооценивать степень снижения КЖ детей.

В настоящем исследовании обнаружено, что пациенты с онкогематологическими заболеваниями имеют достоверно более низкое КЖ по сравнению с пациентами с АА по параметру «Физическая активность», что дополняет ранее полученные данные об отсутствии связи КЖ с диагнозом [10].

Выявлено, что отсутствие работы связано с достоверно более благополучным психоэмоциональным состоянием родителя. Поскольку выборку составили преимущественно матери, такие результаты с большой долей вероятности можно объяснить тем, что они дополнительно к заботам и переживаниям за здоровье ребенка не тяготеют проблемами финансового обеспечения жизни семьи, не испытывают тревоги в связи с длительным пропуском работы по больничному и угрозой потери работы. Дистресс родителей коррелирует с наличием проблем в семейных отношениях и социальном взаимодействии, а также связан с диагнозом детей, что не было обнаружено в других исследованиях [8].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании описаны факторы, которые связаны с более благополучным эмоциональным состоянием в процессе ТГСК как у пациентов, так и у их родителей. Проанализирован вклад медицинских и психологических аспектов в КЖ и психоэмоциональную составляющую опыта семей во время ТГСК, описана динамика и тенденции их изменений от этапа к этапу. Полученные результаты позволяют дополнить представления об индивидуальных и семейных психологических факторах и уточнить задачи психологического сопровождения на всех 3 этапах ТГСК.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Nikolskaya N.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9640-264X>

**Khain A.E.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-1564>

**Evdokimova M.A.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-7620-3206>

**Shelikhova L.N.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0520-5630>

**Skvortsova Yu.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0566-053X>

## Литература / References

1. Скворцова Ю.В., Масчан А.А., Делягин В.М., Сидоренко Л.В., Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Актуальные вопросы наблюдения, диагностики и реабилитации пациентов на отдаленных сроках после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2014; (2): 13–8. DOI: 10.17650/2311-1267-2014-0-2-13-18 [Skvortsova Yu.V., Maschan A.A., Delyagin V.M., Sidorenko L.V., Tseitlin G.Ya., Volodin N.N., Rumyantsev A.G. The follow-up, diagnosis, and rehabilitation of patients in late periods following hematopoietic stem cell transplantation: Topical issues. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2014; (2): 13–8. (In Russ.)].
2. Clarke S.A., Eiser C., Skinner R. Health-related quality of life in survivors of BMT for paediatric malignancy: a systematic review of the literature. Bone Marrow Transplant 2008; 42 (2): 73–82. DOI: 10.1038/bmt.2008.156
3. Packman W., Weber S., Wallace J., Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (7): 1134–46. DOI: 10.1038/bmt.2010.74
4. Леонтьев Д.А. Качество жизни и благополучие: объективные, субъективные и субъектные

- аспекты. Психологический журнал 2020; 41 (6): 86–95. DOI: 10.31857/S020595920012592-7 [Leont'ev D.A. Quality of life and well-being: objective, subjective and agentic aspects. Psychological Journal 2020; 41 (6): 86–95. (In Russ.)].
5. Осин Е.Н., Леонтьев Д.А. Краткие русскоязычные шкалы диагностики субъективного благополучия: психометрические характеристики и сравнительный анализ. Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены 2020; 1 (155): 117–42. DOI: 10.14515/monitoring.2020.1.06 [Osin E.N., Leontiev D.A. Brief Russian-Language Instruments to Measure Subjective Well-Being: Psychometric Properties and Comparative Analysis. Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes 2020; 1 (155): 117–42. (In Russ.)].
  6. Леонтьев Д.А. Счастье и субъективное благополучие: к конструированию понятийного поля. Мониторинг общественного мнения: Экономические и социальные перемены 2020; 1 (155): 14–37. DOI: 10.14515/monitoring.2020.1.02 [Leontiev D.A. Happiness and Well-Being: Toward the Construction of the Conceptual Field. Monitoring of Public Opinion: Economic and Social Changes 2020; 1 (155): 14–37. (In Russ.)].
  7. Parsons S.K., Shih M.C., Duhamel K.N., Ostroff J., Mayer D.K., Austin J., et al. Maternal perspectives on children's health-related quality of life during the first year after pediatric hematopoietic stem cell transplant. J Pediatr Psychol 2006; 31 (10): 1100–15. DOI: 10.1093/jpepsy/psj078
  8. Phipps S., Dunavant M., Lensing S., Rai S.N. Patterns of Distress in Parents of Children Undergoing Stem Cell Transplantation. Pediatric Blood Cancer 2004; 43 (3): 267–74. DOI: 10.1002/pbc.20101
  9. Phipps S., Mulhern R. Family cohesion and expressiveness promote resilience to the stress of pediatric bone marrow transplant: a preliminary report. J Dev Behav Pediatr 1995; 16 (4): 257–63.
  10. Felder-Puig R., di Gallo A., Waldenmair M., Norden P., Winter A., Gardner H., Topf R. Health-related quality of life of pediatric patients receiving allogeneic stem cell or bone marrow transplantation: results of a longitudinal, multi-center study. Bone Marrow Transplant 2006; 38 (2): 119–26. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705417
  11. Barrera M., Atenafu E. Cognitive, educational, psychosocial adjustment and quality of life of children who survive hematopoietic SCT and their siblings. Bone Marrow Transplant 2008; 42 (1): 15–21. DOI: 10.1038/bmt.2008.84
  12. Arvidson J., Larsson B., Lonnerholm G. A long-term follow-up study of psychosocial functioning after autologous bone marrow transplantation in childhood. Psychooncology 1999; 8 (2): 123–34. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1611(199903/04)8:2<123::AID-PON344>3.0.CO;2-8
  13. Phipps S., Dunavant M., Garving P.A., Lensing S., Rai S.N. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: I, descriptive outcomes. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (5): 425–34. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703377
  14. Phipps S., Dunavant M., Lensing S., Rai S.N. Acute health related quality of life in children undergoing stem cell transplant: II, medical and demographic determinants. Bone Marrow Transplant 2002; 29 (5): 435–42. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703376
  15. Kupst M.J., Penati B., Debban B., Camitta B., Pietrga D., Margolis D., et al. Cognitive and psychosocial functioning of pediatric hematopoietic stem cell transplant patients: a prospective longitudinal study. Bone Marrow Transplant 2002; 30 (9): 609–17. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703683
  16. Forinder U., Löf C., Winiarski J. Quality of life and health in children following allogeneic SCT, Bone Marrow Transplant 2005; 36 (2): 171–6. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705021
  17. Lindwall J.J., Russell K., Huang Q., Zhang H., Vannatta K., Barrera M., et al. Adjustment in parents of children undergoing stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014; 20 (4): 543–8. DOI: 10/1016/j.bbmt.2014.01.007
  18. Meyers C.A., Weitzner M., Byrne K., Valentine A., Champlin R.E., Przepiorka D. Evaluation of the neurobehavioral functioning of patients before, during, and after bone marrow transplantation. J Clin Oncol 1994; 12 (4): 820–6. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.4.820
  19. McQuellon R.P., Russell G.B., Rambo T.D., Craven B.L., Radford J., Perry J.J., et al. Quality of life and psychological distress of bone marrow transplant recipients: the 'time trajectory' to recovery over the first year. Bone Marrow Transplant 1998; 21 (5): 477–86. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701115
  20. Phipps S., Peasant C., Barrera M., Alderfer M.A., Huang Q., Vannatta K. Resilience in children undergoing stem cell transplantation: Results of a complementary intervention trial. Pediatrics 2012; 129 (3): e762–770. DOI: 10.1542/peds.2011-1816
  21. Хаин А.Е., Холмогорова А.Б. Семейные факторы психологической адаптации к стрессу в процессе трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у подростков и ухаживающих за ними матерей. Вестник РГГУ. Серия «Психология, Педагогика, Образование» 2017; 4 (10): 75–97. [Khain A.E., Kholmogorova A.B. Family factors of psychological adjustment to stress in adolescents and their mothers undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). RSUH/RGGU Bulletin Series: Psychology. Pedagogics. Education 2017; 4 (10): 75–97. (In Russ.)].
  22. Kanellopoulos A., Hamre H.M., Dahl A.A., Fosså S.D., Ruud E. Factors associated with poor quality of life in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia and lymphoma. Pediatr Blood Cancer 2013; 60 (5): 849–55. DOI: 10.1002/pbc.24375
  23. Brice L., Weiss R., Wei Y., Satwani P., Bhatia M., George D., et al. Health-related quality of life (HRQoL): the impact of medical and demographic variables upon pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplantation. Pediatr Blood Cancer 2011; 57 (7): 1179–85. DOI: 10.1002/pbc.23133
  24. Packman W., Weber S., Wallace J., Bugescu N. Psychological effects of hematopoietic SCT on pediatric patients, siblings and parents: a review. Bone Marrow Transplant 2010; 45 (7): 1134–46. DOI: 10.1038/bmt.2010.74

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

# Патоморфологическая диагностика *Ph*-негативных хронических миелопролиферативных новообразований у детей

А.В. Тараканова, Д.С. Абрамов, А.В. Пшонкин, Д.М. Коновалов

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

*BCR::ABL/Ph*-негативные хронические миелопролиферативные новообразования (ХМПН) у детей отличаются клиническими проявлениями и генетическими алтерациями от аналогичных заболеваний у взрослых. Учитывая известные физиологические особенности гемопоэза у детей, актуальной представляется задача сопоставления гистологических признаков ХМПН у педиатрических пациентов с критериями, предлагаемыми классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для диагностики этих заболеваний у взрослых. Особое значение в педиатрической практике имеет интерпретация изменений гемопоэза у пациентов с ХМПН без установленной драйверной мутации при дифференциальной диагностике с вторичными тромбоцитозами и эритроцитозами. Для анализа из архива патологоанатомического отделения НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева отобраны материалы первичного гистологического исследования трепанобиоптатов костного мозга 70 пациентов с итоговым клиническим диагнозом ХМПН за период с 2016 по 2023 г., ретроспективно произведена оценка частоты встречаемости наиболее распространенных гистологических изменений гемопоэза. Полученные результаты сопоставлены с данными классификации ВОЗ, проведен анализ различий морфологических изменений в подгруппах пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с установленной мутацией и без нее, выполнена оценка взаимосвязи морфологических изменений с наличием клинических проявлений ХМПН. Изменения гемопоэза при ХМПН у детей преимущественно аналогичны таковым у взрослых, отмечаются различия в морфологии мегакариоцитов (редко гигантских клеток с гиперсегментированными ядрами (по типу «оленьих рогов»), увеличение количества малых и голоядерных форм), а также низкая значимость оценки клеточности костного мозга в дифференциальной диагностике эссенциальной тромбоцитемии и истинной полицитемии у детей. В подгруппах пациентов с эссенциальной тромбоцитемией с установленной мутацией и без нее различия в морфологии отсутствуют. Не обнаружена статистически значимая взаимосвязь клинических проявлений заболевания ни с одним из морфологических признаков ХМПН. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

**Ключевые слова:** миелопролиферативное заболевание, эссенциальная тромбоцитемия, истинная полицитемия, первичный миелофиброз, хронические миелопролиферативные новообразования, *JAK2*, *CALR*, *MPL*

Тараканова А.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 123–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

## Pathomorphological diagnosis of *Ph*-negative chronic myeloproliferative neoplasms in children

А.В. Tarakanova, D.S. Abramov, A.V. Pshonkin, D.M. Kononov

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

*BCR::ABL/Ph*-negative chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN) in children differ from those in adults in clinical manifestations and genetic alterations. Taking into account the well-known physiology of hematopoiesis in children, it seems important to compare the histological features of CMPN in pediatric patients with the criteria for the diagnosis of these diseases in adults specified in the World Health Organization (WHO) classification. In pediatric practice, the interpretation of changes in hematopoiesis in patients with CMPN without any established driver mutation has a particular importance for differential diagnosis with secondary thrombocytosis and erythrocytosis. For our analysis, we used bone marrow trephine biopsy specimens from the biobank of the Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. They had been obtained between 2016 and 2023 from 70 patients for initial histological examination. The final clinical diagnosis for these patients was CMPN. The frequency of the most common histological changes in hematopoiesis was assessed retrospectively. We compared our results with the data from the WHO classification, analysed the differences in morphological changes in the subgroups of patients with essential thrombocythemia with an established mutation or without it, assessed the relationship between the morphological changes and clinical symptoms of CMPN. The changes in hematopoiesis in children with CMPN are predominantly similar to those in adults, however there are differences in the morphology of megakaryocytes (scarcity of giant cells with hypersegmented nuclei (staghorn-like), an increased number of small and naked nuclei cells). In addition, bone marrow cellularity assessment has a low diagnostic value in differentiating between essential thrombocythemia and polycythemia vera in children. There are no differences in morphology in the subgroups of patients with essential thrombocythemia with an established mutation or without it. No statistically significant association between clinical symptoms of the disease and any of the morphological features of CMPN was found. 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.

**Key words:** myeloproliferative disorder, essential thrombocythemia, polycythemia vera, primary myelofibrosis, chronic myeloproliferative neoplasms, *JAK2*, *CALR*, *MPL*

Tarakanova A.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 123–9. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-123-129

Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии  
2024 | Том 23 | № 3 | 123–129

© 2024 ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 25.04.2024

Принята к печати 23.05.2024



EDN: JMZRBI

**Контактная информация:**

Тараканова Александра Васильевна,  
врач-патологоанатом  
патологоанатомического отделения  
ФГБУ «НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»  
Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: sequaciou@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPO»

Received 25.04.2024

Accepted 23.05.2024

**Correspondence:**

Alexandra V. Tarakanova,  
a pathologist at the Pathology Department  
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: sequaciou@gmail.com

Группа *BCR::ABL/Ph*-негативных хронических миелопролиферативных новообразований (ХМПН), включающая истинную полицитемию (ИП), эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ) и первичный миелофиброз (ПМФ), характеризуется клональной пролиферацией миелоидных предшественников с эффективным созреванием, приводящим к накоплению терминально дифференцированных клеток в периферической крови [1]. Для диагностики ХМПН в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) используется система больших и малых критериев, интегрирующих клинико-лабораторные, гистологические и генетические признаки [2].

Среди взрослых отмечается относительно низкая ежегодная заболеваемость *Ph*-негативными ХМПН – примерно 6 случаев на 100 000 человек, а манифестация, как правило, приходится на пятое–седьмое десятилетие жизни. В педиатрической практике *Ph*-негативные ХМПН являются еще более редким событием, в связи с чем литературные данные и крупные исследования по изучаемому вопросу ограничены [3].

В существующих источниках отмечено, что ХМПН у детей отличаются от взрослой популяции как своим клиническим течением [4], так и генетическими событиями, лежащими в основе развития заболевания [5–7]. С учетом таких физиологических особенностей гемопоэтической ткани у детей, как повышенная клеточность, высокая реактивность и пластичность гемопоэтической ткани, изменения качественного и количественного состава гемопоэтических линий в различные возрастные периоды [8, 9], актуальной представляется задача сопоставления гистологических критериев ВОЗ, разработанных для диагностики *Ph*-негативных ХМПН у взрослых, с гистологическими признаками у пациентов детского возраста. Особое значение в педиатрической практике имеет интерпретация изменений гемопоэза у пациентов с ХМПН без

установленной драйверной мутации (трижды негативного ХМПН) при дифференциальной диагностике с вторичными тромбоцитозами и эритроцитозами.

В настоящей статье выполнена оценка изменений гемопоэтической ткани у пациентов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева при заболеваниях группы *Ph*-негативных ХМПН, проведен анализ различий в подгруппах пациентов с ЭТ с установленной мутацией и без нее, а также взаимосвязи морфологических признаков ЭТ и клинических проявлений заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из архива патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева ретроспективно отобраны материалы первичного гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга пациентов с итоговым клиническим диагнозом *Ph*-негативного ХМПН за период с 2016 по 2023 г. Материалы были представлены микропрепаратами и парафиновыми блоками. Всего статистическую обработку прошел материал от 70 пациентов, из них 54 с диагнозом ЭТ и 16 с диагнозом ИП. В настоящем исследовании отсутствуют данные о пациентах с ПМФ, что соотносится с существованием лишь единичных описаний случаев данного заболевания у детей в мировой литературе [4] (таблица 1). Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

На светооптическом уровне произведена оценка наиболее часто выявляемых при ХМПН морфологических признаков в соответствии с классификацией ВОЗ: повышение клеточности костного мозга относительно возрастной нормы, изменения мегакариоцитарного (гиперплазия, изменение топографии клеточных элементов, конфигурации ядер и размера мегакариоцитов), эритроидного и гранулоцитарного

**Таблица 1**  
Эпидемиологическая и генетическая характеристика пациентов

Table 1  
The epidemiological and genetic characteristics of the patients

Параметр Parameter	ИП (n = 16) PV (n = 16)	ЭТ (n = 54) ET (n = 54)
Средний возраст манифестации, годы The mean age at disease onset, years	12 (0–18)	10,1 (1–21)
Пол (мужской:женский) Sex (male:female)	2,6:1	1:1,25
Наличие симптомов (нарушения микроциркуляции, тромбозы), n (%) The presence of symptoms (microcirculation disorders, thromboses), n (%)	5 (31)	20 (37)
Наличие мутации <i>JAK2</i> , n (%) The <i>JAK2</i> mutation, n (%)	15 (93,8)	9 (16,6)
Наличие мутации <i>CALR</i> , n (%) The <i>CALR</i> mutation, n (%)	0 (0)	11 (20,3)
Наличие мутации <i>MPL</i> , n (%) The <i>MPL</i> mutation, n (%)	0 (0)	1 (1,8)
Трижды негативный генетический статус, n (%) Triple negative genetic status, n (%)	1 (6,2)	33 (61,1)

Note. PV – polycythemia vera; ET – essential thrombocythemia.

(гиперплазия, сдвиг влево) ростков, стромальные изменения (ретикулиновый фиброз, лимфоидные скопления, расширение костномозговых синусов, фагоцитарная активность) (рисунки 1).

Для оценки степени ретикулинового фиброза использовалась импрегнация серебром методом Гордона–Свита (Gordon and Sweet's) (рисунки 2), интерпретация признака произведена в соответствии с Европейским консенсусом оценки степени фиброза и клеточности костного мозга (European consensus on grading bone marrow fibrosis and

assessment of cellularity) [5]. Оценка депозитов железа в рамках данной работы не производилась в связи с особенностями пробоподготовки образцов, приводящей к элиминации соединений железа [1].

Хранение и ведение интегрированной базы данных производилось с использованием ресурса REDCap, Microsoft Office Excel. В процессе статистической обработки использован параметрический анализ сопряженных таблиц с применением точного критерия Фишера.

#### Рисунок 1

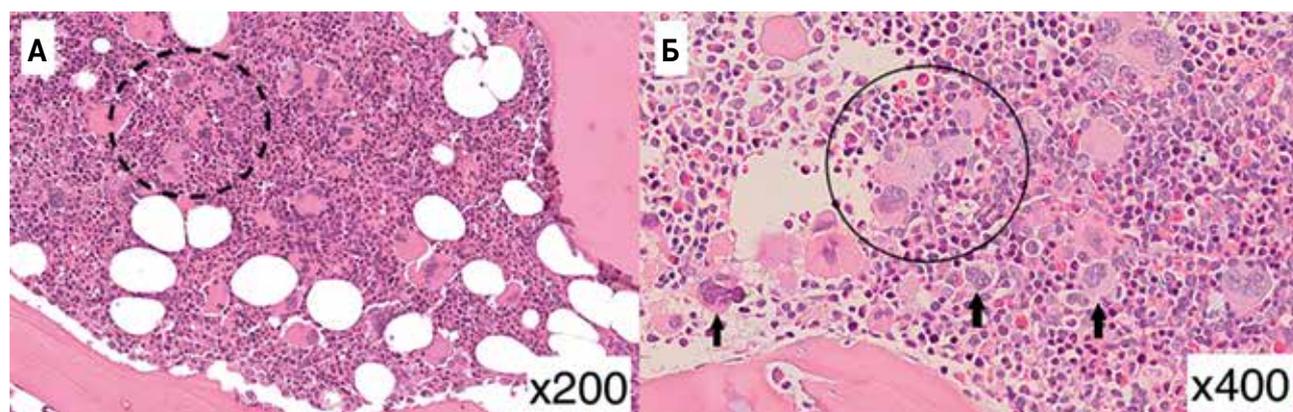
Наиболее частые изменения мегакариоцитарного роста при ХМПН

А – гиперплазия мегакариоцитарного роста (более 25 клеток в 1 поле зрения при стандартном увеличении) с тенденцией к формированию кластеров клеток (прерывистая линия – рыхлый кластер, между близко расположенными мегакариоцитами определяются клетки других гемопоэтических линий). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 200$ ; Б – гиперплазия мегакариоцитарного роста с тенденцией к формированию плотных кластеров клеток (сплошная линия) со смещением их из просветов костномозговых ниш к костным балкам, характерно большое количество относительно мелких мегакариоцитов с гиполобулированными ядрами (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 400$

#### Figure 1

The most common changes in the megakaryocyte lineage in chronic myeloproliferative neoplasms (CMPN)

А – megakaryocytic hyperplasia (more than 25 cells in 1 field of view at standard magnification) with a tendency to form clusters of cells (dashed line – a loose cluster; cells of other hematopoietic lineages are observed between closely spaced megakaryocytes). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 200$ ; Б – megakaryocytic hyperplasia with a tendency to form tight clusters of cells (solid line) with their displacement from the lumens of the bone marrow niches towards the bone trabeculae, a large number of relatively small megakaryocytes with hypolobulated nuclei is seen (arrows). Hematoxylin and eosin staining,  $\times 400$



#### Рисунок 2

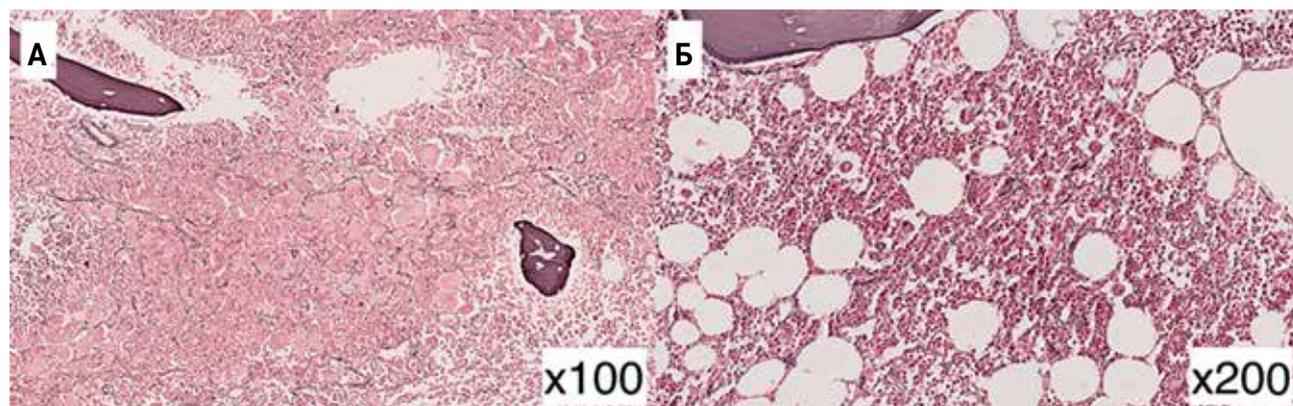
Импрегнация образцов солями серебра методом Гордона–Свита (Gordon and Sweet's) для оценки степени ретикулинового фиброза костного мозга

А – сеть очаговых пересечений ретикулиновых волокон MF1–2 заметна при малом увеличении, наиболее выражена в проекции скоплений мегакариоцитов,  $\times 100$ ; Б – редкие пучки тонких ретикулиновых волокон MF0–1 преимущественно вблизи мегакариоцитов,  $\times 200$

#### Figure 2

The impregnation of the specimens with silver salts using the Gordon and Sweet's technique for the assessment of the grade of bone marrow reticulin fibrosis.

А – a network of focal intersections of reticulin fibers MF1–2 is seen at low magnification, which is more pronounced in the projection of the accumulations of megakaryocytes,  $\times 100$ ; Б – occasional bundles of fine reticulin fibers MF0–1 are observed predominantly near megakaryocytes,  $\times 200$



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В таблице “Relative incidence of discriminating features according to standardized WHO morphological criteria generating histological patterns in initially performed bone marrow biopsy specimens” классификации ВОЗ объединены данные встречаемости морфологических признаков ХМПН в общей популяции [2]. Данные встречаемости морфологических признаков ХМПН в детской популяции по аналогии приведены в *таблице 2*.

Ключевым и наиболее воспроизводимым изменением при ХМПН является гиперплазия мегакариоцитарного ростка вариабельной степени, выявленная в большинстве исследованных образцов со сходной встречаемостью в обеих группах – ИП и ЭТ (87,5% и 88,8% соответственно), что также согласуется с данными классификации ВОЗ (> 80%). При оценке топографии мегакариоцитарного ростка при ИП

выявлена тенденция к формированию паратрабекулярно расположенных плотных кластеров клеток, тогда как при ЭТ чаще определялись рыхлые кластеры в просветах межтрабекулярных ниш. Выявлена выраженная вариативность размеров и морфологии ядер мегакариоцитов при обеих нозологиях, однако необходимо отметить относительную редкость гигантских форм и клеток с гиперсегментированным (по типу «оленьих рогов») ядром в сравнении с данными ВОЗ. Также характерна высокая встречаемость малых голоядерных форм при ИП (87,5%). Обращает на себя внимание относительная редкость повышения клеточности костного мозга в группе пациентов с ИП, практически равная таковой в группе пациентов с ЭТ (43,8% и 42,6% соответственно), что может быть отражением физиологических особенностей гемопоэза у детей, а также подходов к формированию границ возрастной нормы клеточности, которые представлены в разделе «Обсуждение результатов исследования» настоящей статьи. Сохраняется тенденция к более частой гипер-

Таблица 2

Относительная частота встречаемости морфологических изменений гемопоэтической ткани в первичной трепанобиопсии пациентов с ИП и ЭТ

Table 2

The relative frequency of morphological changes in hematopoietic tissue in trephine biopsy specimens obtained initially from the patients with PV and ET

Признак Morphological feature	Изменение признака Change in the morphological feature	Встречаемость изменения, % Frequency of the morphological change, %	
		ИП (n = 16) PV (n = 16)	ЭТ (n = 54) ET (n = 54)
Клеточность костного мозга Bone marrow cellularity	Повышение относительно возрастной нормы Above the age norm	43,8	42,6
Мегакариоцитарный росток Megakaryocyte lineage			
Количество Number	Гиперплазия Hyperplasia	87,5	88,8
Размер клеток Cell size	Малый, голоядерные формы Small, naked nuclei cells	87,5	66,6
	Средний Medium	50,0	72,2
	Увеличенный Increased	75,0	70,4
	Гигантский Giant	37,5	16,6
Ядра клеток Cell nuclei	Гиполобулированные Hypolobulated	12,5	20,4
	Нормальные, лобулированные Normal, lobulated	50,0	46,3
	Гиперсегментированные Hypersegmented	37,5	31,5
Гистотопография Histotopography	Рыхлые кластеры Loose clusters	25	64,8
	Плотные кластеры Tight clusters	43,7	22,2
	Паратрабекулярное расположение Paratrabecular location	43,7	24,1
Гранулоцитарный росток Granulocytic lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	31,3	22,2
Эритроидный росток Erythroid lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	37,8	20,4
Строма костного мозга Bone marrow stroma	Ретикулиновый фиброз MF1 или более Reticulin fibrosis MF grade 1 or more	31,3	18,5
	Лимфоидные скопления Lymphoid accumulations	0,0	9,3
	Усиленная фагоцитарная активность Increased phagocytic activity	6,3	7,4
	Расширение синусоидальных сосудов Dilatation of sinusoidal vessels	18,7	5,5

плазии эритроидного и гранулоцитарного ростков при ИП, чем при ЭТ, однако тенденция эта значительно менее выражена по сравнению с данными ВОЗ и также может отражать возрастные особенности гемопоэза.

В таблице 3 приведена встречаемость признаков в подгруппах пациентов с ЭТ в зависимости от наличия мутации, демонстрирующая отсутствие статистически значимых различий.

При анализе корреляции между выявленными морфологическими изменениями и проявлениями симптомов заболевания ни один из исследованных признаков не показал статистически значимой взаимосвязи ( $p > 0,05$ ).

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методика оценки и интерпретации изменений гемопоэтической ткани при *Ph*-негативных

ХМПН субъективна и может представлять сложность, поскольку не все случаи четко подпадают под критерии, определенные в классификации ВОЗ для взрослых. В детской популяции также не существует единого признака, который был бы патогномичным для данной группы заболеваний, а ключом к постановке диагноза является сочетание не только морфологических изменений, но и клинических особенностей, генетических альтераций.

Тем не менее гистологическое исследование остается основным в алгоритме диагностики и играет важную роль в дифференциальной диагностике *Ph*-негативных ХМПН и вторичных изменений в периферической крови, таких как эритроцитоз и тромбоцитоз [10–12].

Говоря об интерпретации изменений гемопоэтической ткани в педиатрической практике, первоочередным является определение границ возрастной

Таблица 3

Относительная частота встречаемости морфологических изменений гемопоэтической ткани в первичной трепанобиопсии пациентов с ЭТ с выявленной мутацией и трижды негативных

Table 3

The relative frequency of morphological changes in hematopoietic tissue in trephine biopsy specimens obtained initially from the ET patients with a detected mutation and triple-negative ET patients

Признак Morphological feature	Изменение признака Change in the morphological feature	Встречаемость изменения, % Frequency of the morphological change, %	
		мутЭТ (n = 21) mutET (n = 21)	тнЭТ (n = 33) tnET (n = 33)
Клеточность костного мозга Bone marrow cellularity	Повышение относительно возрастной нормы Above the age norm	19,1	42,4
<b>Мегакариоцитарный росток</b> Megakaryocyte lineage			
Количество Number	Гиперплазия Hyperplasia	85,7	90,9
Размер клеток Cell size	Малый, голаядерные формы Small, naked nuclei cells	61,9	54,5
	Средний Medium	42,8	78,8
	Большой Large	80,9	60,6
	Гигантский Giant	14,3	12,1
Ядра клеток Cell nuclei	Гиполобулированные Hypolobulated	14,3	24,2
	Нормальные, лобулированные Normal, lobulated	61,9	36,4
	Гиперсегментированные Hypersegmented	23,8	36,4
Гистотопография Histotopography	Рыхлые кластеры Loose clusters	66,6	63,6
	Плотные кластеры Tight clusters	23,8	21,2
	Паратрабекулярное расположение Paratrabecular location	33,3	18,2
Гранулоцитарный росток Granulocytic lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	19,1	24,2
Эритроидный росток Erythroid lineage	Гиперплазия, сдвиг влево Hyperplasia, left shift	19,1	33,3
Строма костного мозга Bone marrow stroma	Ретикулиновый фиброз MF1 или более Reticulin fibrosis MF grade 1 or more	19,1	18,2
	Лимфоидные скопления Lymphoid accumulations	9,5	9,0
	Усиленная фагоцитарная активность Increased phagocytic activity	4,7	9,0
	Расширение синусоидальных сосудов Dilatation of sinusoidal vessels	14,3	0,0

Примечание. мутЭТ – случаи ЭТ с выявленной мутацией *JAK2/CALR/MPL*; тнЭТ – трижды негативные случаи ЭТ.  
Note. mutET – cases of ET with a detected *JAK2/CALR/MPL* mutation; tnET – triple-negative ET cases.

нормы. Известно, что физиологическая клеточность костного мозга снижается с возрастом и параллельно этому динамически изменяется в зависимости от условий среды и адаптационных потребностей организма. В период новорожденности и первые месяцы жизни клеточность в норме составляет около 95–100%, после чего резко падает и качественно перестраивается в соответствии с новыми условиями внеутробной жизни – относительной гипероксигенацией, стимуляцией иммунной системы [9]. Отмечается также и более высокая реактивность костного мозга у детей и молодых взрослых, о которой косвенно свидетельствует более быстрый и выраженный ответ на введение колониестимулирующих факторов [13].

Распространенный в практике эмпирический метод подсчета возрастной нормы клеточности костного мозга предполагает, что снижение происходит примерно на 1% каждый год после рождения, однако данный метод не имеет под собой доказательных оснований. В нескольких исследованиях [9, 14, 15] было показано, что снижение клеточности носит менее плавный характер и уже к 5 годам жизни в большинстве случаев устанавливается на уровне 60% с диапазоном реактивных изменений в  $\pm 20\%$ , что соответствует нормам клеточности у взрослых. Одно из недавних крупных исследований J. Wong и соавт., включавшее образцы трепанобиоптатов 570 человек в возрасте от 1 года до 93 лет, предлагает установить предельное значение физиологической клеточности на уровне 85% для возрастной группы моложе 20 лет. Однако главным ограничением таких исследований неизменно является систематическая ошибка отбора пациентов при формировании выборки, зачастую включающей как образцы здоровых доноров костного мозга, так и пациентов с неонкологическими заболеваниями или больных с онкологической патологией, не вовлекающей костный мозг.

Таким образом, учитывая физиологические особенности у детей, а также описанные ограничения исследований, призванных сформировать границы возрастной нормы и традиционно субъективный характер метода оценки, диапазон нормальных значений клеточности в детской популяции представляется более широким, чем у взрослых. В данном исследовании в качестве референсных были приняты значения нормальной клеточности от 85 до 100% на первом году жизни и от 50 до 85% для детей старше 1 года, что привело к утрате роли повышенной клеточности в дифференциальной диагностике ИП и ЭТ.

Имея в виду высокую реактивность гемопоэтической ткани у детей и широкий спектр причин, способных спровоцировать вторичные тромбоцитозы и эритроцитозы, а также относительно высокий процент трижды негативных случаев ЭТ, описание в педиатрической практике ИП без вовлечения гена

*JAK*, в отдельных случаях дифференциальная диагностика между реактивными изменениями гемопоэтической ткани и клональным процессом может стать сложной задачей [16]. В нашей группе пациентов показано, что достоверных различий в морфологии трижды негативных ЭТ и ЭТ с идентифицированной мутацией нет. Гиперплазия мегакариоцитарного ростка, являющаяся наиболее универсальным признаком ХМПН, может наблюдаться при реактивных изменениях гемопоэза, однако зачастую она менее выражена, а клетки не имеют тенденции к формированию кластеров и смещению к костным трабекулам. Также для реактивных изменений гемопоэза нехарактерен полиморфизм клеточных элементов, ядра не склонны к гиперсегментации по типу «оленьих рогов».

Большой клинический интерес к данной группе заболеваний связан с тем, что в большинстве случаев *Ph*-негативные ХМПН у детей протекают бессимптомно. В описанных в литературе наблюдениях [4, 10, 12] клинические проявления чаще встречались при ИП и соответствовали таковым у взрослых пациентов – головные боли, тромботические осложнения (в частности, синдром Бадда–Киари), кровотечения. При анализе нашей группы пациентов не было выявлено статистически значимой взаимосвязи морфологических изменений гемопоэтической ткани с клиническими проявлениями *Ph*-негативных ХМПН.

---

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Выявленные в данном исследовании отличия морфологических изменений гемопоэза у детей при ХМПН демонстрируют ограниченную применимость предлагаемых ВОЗ гистологических критериев, особенно в вопросе дифференциальной диагностики нозологических форм внутри группы ХМПН. Особое значение это приобретает в контексте интерпретации изменений при ЭТ, где высокая частота трижды негативных случаев и неклассическая гистологическая картина могут приводить к затруднениям в диагностике, требующим удлиненного периода наблюдения от манифестации до постановки диагноза.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

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

**Abramov D.S.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3664-2876>

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

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

## Литература / References

1. van der Walt J., Orazi A., Arber D.A. Diagnostic bone marrow haematopathology. Cambridge University Press; 2020. DOI: 10.1017/9781316535042
2. WHO classification of tumours editorial board. Haematolymphoid tumors. Lyon (France): International agency for research on cancer; 2022 (WHO classification of tumours series, 5<sup>th</sup> ed.; vol. 11). [Electronic resource] URL: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/63> (accessed 25.04.2024).
3. Hasle H. Incidence of essential thrombocythaemia in children. *Br J Haematol* 2000; 110: 751. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2000.02239-7.x
4. El-Sharkawy F., Margolskee E. Pediatric Myeloproliferative Neoplasms. *Clin Lab Med* 2021; 41: 529–40. DOI: 10.1016/j.cll.2021.04.010
5. Thiele J., Kvasnicka H.M., Facchetti F., Franco V., van der Walt J., Orazi A. European consensus on grading bone marrow fibrosis and assessment of cellularity. *Haematologica* 2005; 90: 1128–32.
6. Karow A., Nienhold R., Lundberg P., Peroni E., Putti M.C., Randi M.L., Skoda R.C. Mutational profile of childhood myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2015; 29: 2407–9. DOI: 10.1038/leu.2015.205
7. Randi M.L., Putti M.C., Scapin M., Pacquola E., Tucci F., Micalizzi C., et al. Pediatric patients with essential thrombocythemia are mostly polyclonal and V617FJAK2 negative. *Blood* 2006; 108: 3600–2. DOI: 10.1182/blood-2006-04-014746
8. Farruggia P., D'Angelo P., La Rosa M., et al. MPL W515L mutation in pediatric essential thrombocythemia. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: E52–4. DOI: 10.1002/psc.24500
9. Proytcheva M. Bone marrow evaluation for pediatric patients. *Int J Lab Hematol* 2013; 35: 283–9. DOI: 10.1111/ijlh.12073
10. Leguit R.J., Orazi A., Kucine N., Kvasnicka H.M., Gianelli U., Arber D.A., et al. EAHP 2020 workshop proceedings, pediatric myeloid neoplasms. *Virchows Arch* 2022; 481: 621–46. DOI: 10.1007/s00428-022-03375-8
11. Putti M.C., Pizzi M., Bertozzi I., Sabattini E., Micalizzi C., Farruggia P., et al. Bone marrow histology for the diagnosis of essential thrombocythemia in children: a multicenter Italian study. *Blood* 2017; 129: 3040–2. DOI: 10.1182/blood-2017-01-761767
12. Randi M.L., Geranio G., Bertozzi I., Micalizzi C., Ramenghi U., Tucci F., et al. Are all cases of paediatric essential thrombocythaemia really myeloproliferative neoplasms? Analysis of a large cohort. *Br J Haematol* 2015; 169: 584–9. DOI: 10.1111/bjh.13329
13. Longo D.L. Bone marrow in aging: changes? Yes; clinical malfunction? Not so clear. *Blood* 2008; 112: sci-1–sci-1. DOI: 10.1182/blood.V112.11.sci-1.sci-1
14. Friebert S.E., Shepardson L.B., Shurin S.B., Rosenthal G.E., Rosenthal N.S. Pediatric bone marrow cellularity: are we expecting too much? *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 439–43. DOI: 10.1097/00043426-199809000-00006
15. Wong J., Jackson R., Chen L., Song J., Pillai R., Afkhami M., et al. Determination of age-dependent bone marrow normocellularity. *Am J Clin Pathol* 2024; 161: 170–6. DOI: 10.1093/ajcp/aqad129
16. Ng Z.Y., Fuller K.A., Mazza-Par-ton A., Erber W.N. Morphology of myeloproliferative neoplasms. *Int J Lab Hematol* 2023; 45 Suppl 2: 59–70. DOI: 10.1111/ijlh.14086

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 05.12.2023  
Принята к печати 16.07.2024



EDN: MCLQNB

**Контактная информация:**

Яфوشкина Татьяна Юрьевна,  
врач-гематолог консультативного  
отделения ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия  
Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

# Посттромботический синдром у детей с симптоматическим тромбозом глубоких вен

Т.Ю. Яфوشкина, П.А. Левин, П.А. Жарков

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

Количество тромбозов глубоких вен (ТГВ) у госпитализированных детей постоянно увеличивается. Приблизительно 85% случаев ТГВ конечностей развивается в результате использования центральных венозных катетеров (ЦВК). ЦВК-ассоциированный тромбоз отличается от неЦВК-ассоциированного особенностями патогенеза, а также характеристиками пациентов. Интересным, на наш взгляд, было бы оценить, могут ли эти особенности повлиять на наличие осложнений, а именно – на развитие посттромботического синдрома (ПТС), в дальнейшей перспективе. Цель исследования: выявить отличия в характеристиках пациентов, а также в частоте и тяжести ПТС у детей с симптоматическим ЦВК-ассоциированным (ЦВК-ТГВ) и неЦВК-ассоциированным (неЦВК-ТГВ) ТГВ. Исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Исследование было ретроспективным. Из базы данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. были отобраны пациенты с объективно подтвержденным симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 18 лет (на момент появления тромбоза). Пациенты были разделены на 2 группы: ЦВК-ТГВ (группа 1) и неЦВК-ТГВ (группа 2). Далее были проанализированы данные о наличии и выраженности ПТС у этих пациентов, полученные в ходе плановых визитов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. Для диагностики ПТС использовались русифицированные варианты опросников Manco-Johnson Instrument (MJI), Modified Villalta Scale (MVS), the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure). Наличие статистически значимой ассоциации между 2 группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием Хи-квадрат или, если в таблице было число меньше 5, точным тестом Фишера. В исследование были включены 47 пациентов с симптоматическим ТГВ, из них 17 с ЦВК-ТГВ и 30 с неЦВК-ТГВ. Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза (медиана возраста 4,1 года (разброс 0–17 лет) против 15,5 лет (разброс 3–17 лет);  $p < 0,001$ ); период наблюдения за ними был дольше (медиана 5 лет (разброс 0,5–15 лет) против 1 года (разброс 0,5–7,5 лет);  $p = 0,001$ ); реканализация через 3 мес от момента появления ТГВ была хуже (50% пациентов против 93% пациентов;  $p = 0,002$ ). Общая частота ПТС в настоящем исследовании была 87% по шкалам MVS/MJI и 68% по шкале CAPTSure. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима (13 (76%) пациентов в группе ЦВК-ТГВ против 28 (93%) пациентов в группе неЦВК-ТГВ;  $p = 0,2$ ). Отмечалась тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречался более тяжелый ПТС (23% пациентов со среднетяжелым ПТС в группе ЦВК-ТГВ против 44% пациентов в группе неЦВК-ТГВ;  $p = 0,2$ ), однако различия оказались статистически незначимыми. Таким образом, между пациентами с ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ не было статистически значимых различий по частоте и тяжести ПТС. Общая частота ПТС у детей с симптоматическим ТГВ в настоящем исследовании была довольно высокой, но большинство пациентов в обеих группах имели легкую форму. Поскольку ПТС является отсроченным осложнением, важно продолжать отслеживать развитие симптомов и степень тяжести хронической венозной недостаточности в динамике.

**Ключевые слова:** посттромботический синдром, посттромботический синдром у детей, посттромботический синдром после симптоматических тромбозов, тромбоз глубоких вен, осложнения тромбоза глубоких вен, симптоматический тромбоз у детей

Яфوشкина Т.Ю. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 130–7. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 05.12.2023  
Accepted 16.07.2024

## Post-thrombotic syndrome in children with symptomatic deep vein thrombosis

T.Yu. Yafoshkina, P.A. Levin, P.A. Zharkov

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

Deep vein thrombosis (DVT) is an increasingly common diagnosis in pediatric inpatients. Approximately 85% of DVTs of extremities are associated with the use of a central venous catheter (CVC). CVC-related thrombosis and non-CVC-related thrombosis differ in their pathophysiology and patient characteristics. We thought it worthwhile to try and analyze whether there was an association between these parameters and further development of complications, namely, post-thrombotic syndrome (PTS). Thus, we aimed to evaluate differences in patient characteristics as well as in the frequency and severity of PTS in children with symptomatic CVC-related and non-CVC-related thrombosis. 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. We retrospectively analyzed medical records of patients aged 0 to 18 years (at the time of thrombosis) who had undergone treatment at the Center between 2013 and 2023 and selected patients with verified symptomatic DVT of the upper or lower extremity. The patients were divided into 2 groups: patients with CVC-related thrombosis (group 1) and patients with non-CVC-related thrombosis (group 2). Then we

**Correspondence:**  
Tatyana Yafoshkina,  
a hematologist at the Outpatient Clinic  
of the Dmitry Rogachev National Medical  
Research Center of Pediatric Hematology,  
Oncology and Immunology of Ministry  
of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St.,  
Moscow 117997, Russia  
E-mail: yafoshkina.tatyana@gmail.com

analyzed data on PTS in these patients collected during consultations with a hematologist at the Center or via a phone interview. PTS was evaluated using the Russian versions of the Manco–Johnson Instrument (MJI), the Modified Villalta Scale (MVS) and the Clinical Assessment of PTS (CAPTSure) (see the supplementary materials). The statistical significance of differences between the groups was assessed using Chi-square test or, if the expected values in a table were less than 5, using Fisher's exact test. The study included 47 patients with symptomatic DVT: 17 patients with CVC-related DVT and 30 patients with non-CVC-related DVT. The patients with CVC-related DVT were found to be younger at the time of thrombosis (median age: 4.1 years (range: 0–17 years) in group 1 versus 15.5 years (range: 3–17 years) in group 2;  $p < 0.001$ ) and were followed up for longer periods of time (median follow-up time: 5 years (range: 0.5–15 years) in group 1 versus 1 year (range: 0.5–7.5 years) in group 2;  $p = 0.001$ ). Recanalization at 3 months after DVT was better in the patients with non-CVC-related DVT (50% of the patients in group 1 versus 93% of the patients in group 2;  $p = 0.002$ ). The overall frequency of PTS was 87% in accordance with MVS/MJI and 68% as per CAPTSure. The frequency of PTS in the groups was comparable: there were 13 (76%) patients with PTS in the CVC-related thrombosis group and 28 (93%) patients in the non-CVC-related thrombosis group;  $p = 0.2$ ). The patients with non-CVC-related DVT were found to have more severe PTS more often: 44% of the patients with moderate PTS in the non-CVC-related DVT group versus 23% of the patients with moderate PTS and CVC-related DVT;  $p = 0.2$ . However, these differences did not turn out to be statistically significant. Thus, there were no statistically significant differences in either the frequency or severity of PTS between the two groups. In this study, the overall frequency of PTS in the patients with symptomatic DVT was rather high but the majority of the children in both groups had mild PTS. Still, since PTS is a late complication, it is important to continue patient follow-up to monitor symptoms and severity of chronic venous insufficiency over time.

**Key words:** *post-thrombotic syndrome, post-thrombotic syndrome in children, post-thrombotic syndrome after symptomatic thrombosis, deep vein thrombosis, complications of deep vein thrombosis, symptomatic thrombosis in children*

Yafoshkina T.Yu., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 130–7.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-130-137

**Т**ромбозы глубоких вен (ТГВ) все чаще диагностируются у госпитализированных детей [1]. Приблизительно 85% случаев ТГВ конечностей развиваются в результате использования центральных венозных катетеров (ЦВК), что является ведущей причиной и наиболее важным фактором риска тромботических событий у детей [2]. ЦВК-ассоциированный тромбоз (ЦВК-ТГВ) отличается от неЦВК-ассоциированного (неЦВК-ТГВ) особенностями патогенеза (важную роль играют механическое повреждение эндотелия сосудов и нарушение локальной гемореологии), а также характеристиками пациента (например, возрастом на момент появления тромбоза и наличием сопутствующей патологии) [2]. Интересным, на наш взгляд, было бы оценить, могут ли эти особенности повлиять на наличие осложнений в дальнейшей перспективе.

Посттромботический синдром (ПТС) является самым частым отсроченным осложнением ТГВ конечностей. В основе ПТС лежит развитие хронической венозной недостаточности [3].

По данным ранее проведенных исследований, было показано, что ПТС – осложнение, потенциально приводящее к инвалидизации, встречается примерно у 1 из 2–5 взрослых пациентов после ТГВ нижних конечностей [4] и примерно у 1 из 4 детей [3]. Таким образом, исследования, изучающие частоту, характеристики и прогностические факторы ПТС, являются очень важными.

**Целью настоящего исследования** было выявить отличия в характеристиках пациентов, проводимой терапии, а также в частоте и тяжести ПТС у детей с симптоматическим ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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

носило ретроспективный характер. Проанализирована база данных НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2013 по 2023 г. Были отобраны пациенты с объективно подтвержденным симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности в возрасте от рождения до 18 лет (на момент появления тромбоза).

Критериями включения были: наличие симптоматического ТГВ верхней или нижней конечности, подтвержденного объективными методами; наличие оценки по шкалам ПТС.

За симптомы тромбоза принимались наличие боли, отека, изменения цвета кожи в области локализации ТГВ, дисфункция ЦВК.

Также для каждого пациента оценивались следующие данные:

– Возраст на момент ТГВ, пол, индекс массы тела (ИМТ).

ИМТ измерялся во время планового визита к гематологу для оценки ПТС. В качестве диагностического критерия избыточной массы тела и ожирения у детей рекомендовано определение величины стандартных отклонений ИМТ (SDS ИМТ) [5, 6]. С учетом рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ожирение у детей и подростков от 0 до 19 лет следует определять как ИМТ, равный или более +2,0 SDS ИМТ, а избыточную массу тела – от +1,0 до +2,0 SDS ИМТ. Нормальная масса тела диагностируется при значениях ИМТ в пределах  $\pm 1,0$  SDS ИМТ [7].

Если на момент планового визита для оценки ПТС пациенту уже исполнилось 19 лет, ИМТ определялся с помощью норм, ориентированных на взрослых [8].

– Наличие тромбофилии. За тромбофилию принимали выявление полиморфизма FV Leiden, гена протромбина (FII G20210A) или сочетанные формы; дефицит протеина S, протеина C, антитромбина III, выявление лабораторных критериев антифосфолипидного синдрома (положительный титр антител к кардиолипину и/или бета-2-гликопротеину, и/или

положительный тест на волчаночный антикоагулянт как минимум в 2 исследованиях с интервалом не менее 12 нед); повышение концентрации липопротеина (а), активности FVIII.

– Наличие провоцирующих факторов ТГВ в анамнезе (ЦВК, онкологическая патология, недавнее (не более 30 дней до момента появления тромбоза) оперативное вмешательство, тяжелая травма (давность не более 30 дней до момента появления тромбоза), тяжелый инфекционный процесс (давность не более 30 дней до момента появления тромбоза), врожденный порок сердца, прием комбинированных пероральных контрацептивов.

– Локализация ТГВ.

– Терапия ТГВ (длительность, время начала относительно времени диагностики ТГВ).

– Исход тромбоза (отсутствие, полная или частичная реканализация, прогрессия, рецидив).

Наличие реканализации оценивалось как уменьшение размеров тромба на 5 мм и более (частичная реканализация) или полный лизис тромботических масс (полная реканализация). Рецидив ТГВ расценивался как возникновение нового тромба в прежней или в другой локализации. Прогрессия размеров тромба – как увеличение размеров тромба более чем на 5 мм в любом из измерений.

**Таблица 1**  
Шкала MVS

**Table 1**  
The modified Villalta Scale (MVS)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Симптомы Symptoms	
Боль Pain	1
Отечность Swelling	1
Признаки Signs	
Изменение цвета кожи Change in the skin color	1
Увеличение объема конечности (более чем на 3% по сравнению со здоровой конечностью) Increased limb circumference (an increase of over 3% in the circumference of the affected extremity compared to the unaffected one)	1
Пастозность Pitting edema	1
Видимые поверхностные коллатерали Visible superficial collateral veins	1
Гиперпигментация Hyperpigmentation	1
Отек головы Head swelling	1 – умеренный 2 – выраженный 1 – moderate 2 – severe
Расширение вен Dilated veins	1 – умеренное 2 – выраженное 1 – moderate 2 – severe
Язва Ulceration	9

Примечание. 1–3 балла – легкий ПТС; 4–8 баллов – среднетяжелый ПТС; более 8 баллов – тяжелый ПТС.  
Notes. 1–3 points – mild post-thrombotic syndrome (PTS); 4–8 points – moderate PTS; > 8 points – severe PTS.

Далее были проанализированы данные о наличии и выраженности ПТС у этих пациентов. Выраженность ПТС оценивалась в ходе плановых визитов пациентов к гематологу в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева или с помощью интервью по телефону. В исследовании представлены данные о наличии и степени тяжести ПТС на момент последнего планового визита. Для диагностики ПТС использовались стандартизованные шкалы: русифицированные варианты опросников Manco–Johnson Instrument (MJI) [9], Modified Villalta Scale (MVS) [10], the Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) [11] (таблицы 1–3). Оценка выраженности ПТС проводилась не менее чем через 6 мес от момента тромбоза.

Согласно шкале MVS 1–3 балла соответствуют легкому ПТС, 4–8 баллов – ПТС средней тяжести, более 8 баллов – тяжелому ПТС [10]. Окончательная оценка CAPTSure выражается в диапазоне от 0 до 100 баллов. Оценка от 0 до 10 баллов означает отсутствие ПТС, от 11 до 30 баллов – легкий ПТС, а 31 балл и более – среднетяжелый или тяжелый ПТС [2].

В целях оценки специфических характеристик тромбоза, а также особенностей ПТС пациенты были разделены на 2 группы: ЦВК-ТГВ (группа 1) и неЦВК-ТГВ (группа 2).

**Таблица 2**  
Шкала MJI

**Table 2**  
The Manco–Jonson Instrument (MJI)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Признаки Signs	
Отек Swelling	1
Увеличенные поверхностные коллатерали Dilated superficial collateral veins	1
Венозный дерматит Venous dermatitis	1
Венозные язвы Venous ulcers	1
Симптомы Symptoms	
Хроническая боль в нижних/верхних конечностях: Chronic pain in lower/upper extremities: – ограничение активности при выполнении физических упражнений – limiting exercising – ограничение активности в повседневной жизни – limiting activities of daily living  – в покое – at rest	0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong-Baker FACES scale) 0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong-Baker FACES scale) 0–5 (по шкале Вонга–Бейкера) 0–5 (as per the Wong-Baker FACES scale)

Примечание. 0 баллов – нет ПТС; 1 балл и более – есть ПТС.  
Notes. 0 points – no PTS; ≥ 1 point – PTS.



Наличие статистически значимой ассоциации между 2 группами проверялось при помощи анализа таблиц сопряженности критерием Хи-квадрат или, если в таблице было число меньше 5, точным тестом Фишера. Уровень статистической значимости был принят равным 0,05. Для статистических расчетов использовались программы RStudio Server версии 1.3.959 и jamovi версии 2.3.21.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего в исследование были включены 47 пациентов с симптоматическим ТГВ верхней или нижней конечности. Из них у 17 пациентов был ЦВК-ТГВ и у 30 – неЦВК-ТГВ. В таблице 4 представлены характеристики пациентов, которые вошли в исследование.

**Таблица 3**  
Шкала CAPTSure (верхняя конечность)

**Table 3**  
The Clinical Assessment of Post-Thrombotic Syndrome (CAPTSure) (upper extremity)

Параметр Parameter	Значение, баллы Scoring
Интенсивность боли Pain intensity	0 – нет 0 – no 8 – небольшая 8 – mild 15 – умеренная 15 – moderate 24 – сильная 24 – strong
Выносливость Endurance	0 – такая же или лучше 0 – the same or better 9 – немного хуже 9 – slightly worse 16 – хуже 16 – worse
Отечность Swelling	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Тяжесть Heaviness	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Венозные коллатерали Venous collaterals	0 – нет 0 – no 5 – I степень 5 – grade I 13 – II степень 13 – grade II
Парестезии (ощущение покалывания) Paresthesia (tingling)	0 – никогда 0 – never 5 – до 1 раза/нед 5 – up to 1 time per week 13 – несколько раз в неделю или ежедневно 13 – several times a week or on a daily basis
Разница в окружности конечностей (здоровой/там, где был тромбоз) Difference in the circumference between the affected and unaffected limb	0 – 0–1 см 0 – 0–1 cm 5 – 1,1–2 см 5 – 1.1–2 cm 9 – > 2 см 9 – > 2 cm

Примечание. 0–10 баллов – нет ПТС; 11–30 баллов – легкий ПТС; 31–100 баллов – среднетяжелый/тяжелый ПТС.  
Notes. 0–10 points – no PTS; 11–30 points – mild PTS; 31–100 points – moderate/severe PTS.

На основании проведенного анализа было выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза, чем дети с неЦВК-ТГВ, также период наблюдения за пациентами с ЦВК-ТГВ был достоверно дольше.

Всего 2 пациента с ЦВК-ТГВ в данном исследовании не получали антикоагулянтную терапию. Все остальные дети получали антикоагулянты в различных комбинациях. Большинство пациентов как в группе 1 (79%), так и в группе 2 (76%) начали терапию сразу же после постановки диагноза.

У 3 (21%) пациентов из группы 1 и у 7 (24%) детей из группы 2 терапия была отсрочена более чем на 48 ч от момента появления симптомов тромбоза. Основной причиной для этого в группе с неЦВК-ТГВ было необращение пациента за помощью. В группе 1 у 1 ребенка была задержка терапии из-за развития индуцированной полихимиотерапией аплазии кроветворения на момент диагностики тромбоза, по 2 другим пациентам нет точных данных.

У 35 (78%) пациентов в исследовании через 3 мес отмечалась полная или частичная реканализация тромбоза. Обращает на себя внимание, что в группе с неЦВК-ТГВ полная или частичная реканализация тромбоза (через 3 мес от появления ТГВ) встречалась достоверно чаще ( $p = 0,002$ ). В группе с ЦВК-ТГВ у 50% пациентов не было реканализации через 3 мес от момента появления ТГВ. Хотелось бы отметить, что 6 пациентам из 8, у которых не было реканализации (по одному пациенту нет данных, у другого была отсрочка из-за тромбоцитопении на момент установки диагноза ТГВ) была назначена антикоагулянтная терапия сразу же после диагностики ТГВ. У 3 пациентов из 8 (с отсутствием реканализации через 3 мес от момента появления ТГВ) после установленного диагноза ТГВ ЦВК не был удален.

В таблице 5 продемонстрированы осложнения тромбозов. Частота ПТС в настоящем исследовании составила 87% по шкале MVS и 68% по шкале CAPTSure. Не было выявлено статистически достоверной разницы между частотой ПТС у пациентов с ЦВК-ТГВ и у детей с неЦВК-ТГВ.

В группе с ЦВК-ТГВ при оценке по MVS легкий ПТС был диагностирован у 10 (77%) пациентов, среднетяжелый – у 3 (23%).

В группе с неЦВК-ТГВ при оценке по шкале MVS легкий ПТС был диагностирован у 14 (52%), среднетяжелый и тяжелый – у 13 (48%) пациентов (таблица 5).

При сравнении пациентов с ЦВК-ТГВ и неЦВК-ТГВ обращает на себя внимание более высокая частота среднетяжелого ПТС в группе 2: 23% против 44% в 1 группе, однако данные различия оказались статистически незначимыми ( $p = 0,2$ ). Тяжелый ПТС развился у 1 (4%) пациента в группе неЦВК-ТГВ.

**Таблица 4**  
Характеристики пациентов, включенных в исследование

Table 4  
Patient characteristics

Параметр Parameter	ЦВК-ТГВ (группа 1; n = 17) CVC-related DVT (Group 1; n = 17)	неЦВК-ТГВ (группа 2; n = 30) non-CVC-related DVT (Group 2; n = 30)	P
1	2	3	4
Возраст на момент появления тромбоза, медиана (разброс), годы Median age at the time of thrombosis (range), years	4,1 (0–17)	15,5 (3–17)	< 0,001
Время наблюдения, медиана (разброс), годы Median follow-up time (range), years	5 (0,5–15)	1 (0,5–7,5)	0,001
<b>Пол</b> Gender			
Мальчики, n (%) Males, n (%)	7 (41)	13 (43)	0,9
Девочки, n (%) Females, n (%)	10 (59)	17 (57)	
<b>ИМТ</b> BMI			
Повышен, n (%) Increased, n (%)	5 (33)	6 (24)	0,7
В норме, n (%) Normal, n (%)	10 (67)	19 (76)	
Нет данных, n (%) No data available, n (%)	2	5	
<b>Факторы риска</b> Risk factors			
Инфекция, n (%) Infection, n (%)	3 (17)	0	
Онкология (сопутствующий диагноз), n (%) Cancer (a concomitant disease), n (%)	11 (65)	0	
Онкология (сдавление опухолью), n (%) Cancer (compression by a tumor), n (%)	0	3 (10)	
Врожденный порок сердца, n (%) Congenital heart disease, n (%)	1 (6)	0	
Спонтанный тромбоз, n (%) Spontaneous thrombosis, n (%)	0	18 (60)	
Подозрение на синдром Педжета, n (%) Suspected Paget-Schroetter disease, n (%)	0	2 (7)	
Беременность, n (%) Pregnancy, n (%)	0	1 (3)	
Прием комбинированных пероральных контрацептивов, n (%) Combined oral contraception, n (%)	0	2 (7)	
Хирургическое вмешательство, n (%) Surgery, n (%)	0	3 (10)	
Длительный переезд в транспорте (> 24 ч) или перелет в самолете (4 ч), n (%) Long car rides (> 24 h) or long flights (4 h), n (%)	0	1 (3)	
Недоношенность, n (%) Premature birth, n (%)	1 (6)	0	
Энтеропатия, необходимость постоянного парентерального питания, n (%) Enteropathy, constantly necessary parenteral nutrition, n (%)	1 (6)	0	
<b>Тромбофилия</b> Thrombophilia			
Да, n (%) Yes, n (%)	3 (33)	14 (50)	0,5
Нет, n (%) No, n (%)	6 (67)	14 (50)	
Не обследован, n (%) Not tested, n (%)	8	2	
<b>Локализация тромбоза</b> Location of thrombosis			
Верхняя конечность, n (%) Upper extremity, n (%)	12 (71)	9 (30)	0,0014
Нижняя конечность, n (%) Lower extremity, n (%)	5 (29)	21 (70)	
<b>Терапия</b> Treatment			
Длительность, медиана (разброс), мес Median duration of treatment (range), months	4,5 (1,5–42)	7 (3,5–60)	0,091
Отложена на более 48 ч, n (%) Delayed for more than 48 h, n (%)	3 (21)	7 (24)	> 0,9
Начата сразу, n (%) Started immediately, n (%)	11 (79)	22 (76)	
Нет данных о длительности, n (%) No data on treatment duration, n (%)	1	1	

1	2	3	4
Не проводилась, <i>n</i> (%) No treatment, <i>n</i> (%)	2 (12)	0	
<b>Реканализация (3 мес от момента появления тромбоза)</b> Recanalization (at 3 months after thrombosis)			
Есть (полная/частичная), <i>n</i> (%) Yes (complete/partial), <i>n</i> (%)	8 (50)	27 (93)	0,002
Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	8 (50)	2 (7)	
Нет данных, <i>n</i> (%) No data available, <i>n</i> (%)	1	1	

Notes. CVC-related DVT – deep vein thrombosis associated with the use of a central venous catheter; non-CVC-related DVT – deep vein thrombosis not associated with the use of a central venous catheter; BMI – body mass index.

**Таблица 5**  
Осложнения тромбозов у пациентов, включенных в исследование

**Table 5**  
Complications of thrombosis in the included patients

Параметр Parameter	ЦВК-ТГВ (группа 1; <i>n</i> = 17) CVC-related DVT (Group 1; <i>n</i> = 17)	неЦВК-ТГВ (группа 2; <i>n</i> = 30) non-CVC-related DVT (Group 2; <i>n</i> = 30)	<i>p</i>
<b>ПТС по MVS/MJI</b> PTS as per MVS/MJI			
Есть, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	13 (76)	28 (93)	0,2
Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	4 (24)	2 (7)	
<b>Тяжесть ПТС по MVS</b> PTS severity as per MVS			
Легкий, <i>n</i> (%) Mild, <i>n</i> (%)	10 (77)	14 (52)	0,2
Среднетяжелый, <i>n</i> (%) Moderate, <i>n</i> (%)	3 (23)	12 (44)	
Тяжелый, <i>n</i> (%) Severe, <i>n</i> (%)	0	1 (4)	
Нет данных, <i>n</i> (%) No data available, <i>n</i> (%)	0	1	
<b>ПТС по CAPTSure</b> PTS as per CAPTSure			
Есть, <i>n</i> (%) Yes, <i>n</i> (%)	10 (71)	13 (65)	0,7
Нет, <i>n</i> (%) No, <i>n</i> (%)	4 (29)	7 (35)	
Нет данных, <i>n</i> (%) No data available, <i>n</i> (%)	3	10	
<b>Тяжесть ПТС по CAPTSure</b> PTS severity as per CAPTSure			
Легкий, <i>n</i> (%) Mild, <i>n</i> (%)	7 (70)	6 (46)	0,4
Среднетяжелый/тяжелый, <i>n</i> (%) Moderate/severe, <i>n</i> (%)	3 (30)	7 (54)	

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлено, что пациенты с ЦВК-ТГВ были моложе на момент первого эпизода тромбоза, период наблюдения за ними был дольше, реканализация через 3 мес от момента появления ТГВ была хуже. Частота ПТС в обеих группах была сопоставима. Отмечается тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречается более тяжелый ПТС, однако различия оказались статистически незначимыми.

Возраст пациентов на момент появления тромбоза в группе ЦВК-ТГВ напрямую связан со временем возникновения основного заболевания, так как ЦВК был установлен для обеспечения терапии основной патологии. В группе неЦВК-ТГВ большее количество тромбозов наблюдалось в подростковом возрасте,

что согласуется с особенностями их распространения в детском возрасте, а также отражает особенности выборки [12]. Большинство тромбозов (60%) в группе 2 – неспровоцированные. По данным исследований, например Н. Whitworth и соавт. [13], именно в подростковом возрасте часто встречались спонтанные тромбозы.

При оценке локализации тромбоза обращает на себя внимание, что в группе 1 достоверно чаще встречались ТГВ верхней конечности – 71% пациентов, что, возможно, связано с устоявшейся практикой постановки ЦВК в сосуды системы верхней полой вены. В группе 2 – ТГВ нижней конечности – 70% пациентов. Данная особенность также подтверждается в литературе: неЦВК-ТГВ редко встречаются у детей в системе верхней полой вены [14].

Частота встречаемости избыточной массы тела в данном исследовании (на момент оценки ПТС) составила 29% в группе 1 и 20% в группе 2. Эти показатели несколько выше, чем распространенность избыточной массы тела среди детей в Российской Федерации. По данным эпидемиологических исследований, распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России колеблется от 5,5 до 11,8% [7]. В исследованиях среди взрослых ИМТ являлся важным прогностическим фактором развития ПТС [15, 16]. В работе W. Kreuz (2006) [17] у 103 детей после ТГВ повышенный ИМТ был ассоциирован с увеличением частоты ПТС.

Частота ПТС составила 87% при оценке по шкале MVS и 68% при оценке по шкале CAPTSure. По сравнению с ранее проводимыми исследованиями частота развития ПТС в настоящем исследовании выше [2, 17–20].

Хочется отметить, что данный показатель оценивается довольно вариабельно в различных исследованиях, несмотря на применение одних и тех же диагностических инструментов. Например, частота ПТС составила 72% в исследовании R. Kumaг и соавт. (2015) [19], а в исследовании W. Kreuz (2006) [17] – 32%, в обеих работах для диагностики ПТС применялась шкала MVS. По данным последнего обзора литературы [3], разброс данных при оценке частоты ПТС, вероятно, связан с особенностями выборки пациентов, инструментами, используемыми для оценки ПТС, а также различиями в дизайне проводимых исследований. N.A. Goldenberg и соавт. в обзоре литературы (2010) подчеркивают, что частота ПТС в ретроспективных исследованиях выше [20].

В настоящем исследовании применялись диагностические инструменты, рекомендованные Международным обществом тромбоза и гемостаза для оценки ПТС у детей [21]. Наиболее вероятно, что высокая распространенность связана с особенностями выборки, типом исследования (ретроспективное), возможно, более внимательной клинической оценкой, а также заинтересованностью врачей в проведении анализа.

Одной из важных особенностей данной работы является то, что критерием включения было наличие симптоматического ТГВ. В исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов, частота ПТС выше при симптоматическом тромбозе, например, в работе Ginsberg и соавт. (2001) [22], в котором приняли участие 202 пациента после перенесенного ТГВ, одной из целей была оценка частоты ПТС. Авторы отмечают, что частота развития ПТС через 1 год у пациентов с симптоматическим тромбозом составила 27% против 3,7% у пациентов с асимптоматическим тромбозом ( $p < 0,001$ ). В исследованиях, проведенных среди детей, Avila и соавт. (2021) [2] и Tousovska и соавт. (2009) [23] также подчеркивали, что ПТС чаще

встречался у пациентов с симптоматическим тромбозом.

В нашем исследовании у большинства пациентов (60% по MVS и 57% по CAPTSure среди детей с ПТС) в обеих группах ПТС представлен легкой формой, был всего 1 ребенок с тяжелым течением. У взрослых частота встречаемости тяжелого ПТС составляет 5–10% [24]. Недавнее исследование качества жизни у детей и молодых взрослых с ПТС показало, что в отличие от более тяжелых случаев оценка качества жизни пациентов с легким ПТС была аналогична таковой у детей без ПТС [25]. Таким образом, можно предположить, что есть тенденция к более благоприятному течению ПТС в детском возрасте. Однако, принимая во внимание, что ПТС является отсроченным осложнением, необходимо оценить динамику развития симптомов и тяжесть хронической венозной недостаточности в дальнейшем. Такая высокая частота обнаружения признаков легкого ПТС у детей позволит нам выделить широкую группу пациентов для наблюдения в динамике.

В дальнейшем интересными, на наш взгляд, были бы исследования по оценке распространенности и факторов риска ПТС у детей, включающие большой размер выборки, влияния клинической картины тромбоза (симптоматический/асимптоматический) на частоту и тяжесть ПТС.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ПТС у пациентов с симптоматическим тромбозом в настоящем исследовании была довольно высокой и составила 87% при оценке по шкале MVS и 68% при оценке по шкале CAPTSure. Но необходимо отметить, что большинство пациентов в обеих группах были с легкой формой ПТС. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте и тяжести ПТС у пациентов с ЦВК-ТГВ и детей с неЦВК-ТГВ. Отмечается тенденция, что у пациентов с неЦВК-ТГВ чаще встречается более тяжелый ПТС, однако различия оказались статистически незначимыми.

Дальнейшие исследования в области ПТС помогут лучше структурировать наблюдение за детьми после перенесенного ТГВ, а также улучшить терапевтические стратегии для них.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Yafoshkina T.Yu. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2719-1233>

Levin P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-1223>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>.

## Литература / References

- O'Brien S.H., Stanek J.R., Witmer C.M., Raffini L. The Continued Rise of Venous Thromboembolism Across US Children's Hospitals. *Pediatrics* 2022; 149 (3): e2021054649. DOI: 10.1542/peds.2021-054649
- Avila L., Amiri N., De R., Vincelli J., Pullenayegum E., Williams S., et al. Characteristics of upper- and lower-extremity deep vein thrombosis and predictors of postthrombotic syndrome in children. *Blood Adv* 2021; 5 (19): 3737–47. DOI: <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004727>
- Betensky M., Goldenberg N.A. Post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2018; 164: 129–35. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.07.024
- Kahn S.R., Comerota A.J., Cushman M., Evans N.S., Ginsberg J.S., Goldenberg N., et al.; American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Clinical Cardiology, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. The postthrombotic syndrome: evidence-based prevention, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association *Circulation* 2014; 130 (18): 1636–61.
- [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/tools/growth-reference-data-for-5to19-years/indicators/bmi-for-age> (accessed 05.12.2023).
- [Electronic resource] URL: <https://www.who.int/toolkits/child-growth-standards/standards/body-mass-index-for-age-bmi-for-age> (accessed 05.12.2023).
- Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В., Богова Е.А., Васюкова О.В., Гирш Я.В. и др. Ожирение у детей: клинические рекомендации. *Проблемы эндокринологии* 2021; 67 (5): 67–83. DOI: 10.14341/probl12802 [Peterkova V.A., Bezlepkin O.B., Bolotova N.V., Bogova E.A., Vasuykova O.V., Girsh Ya.V., et al. Obesity in children: Clinical guidelines. *Problems of Endocrinology* 2021; 67 (5): 67–83. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Ершова Е.В. и др. Ожирение: клинические рекомендации. *Consilium Medicum* 2021; 23 (4): 311–25. [Dedov I.I., Mokrysheva N.G., Mel'nichenko G.A., Troshina E.A., Mazurina N.V., Ershova E.V., et al. Obesity: Clinical guidelines. *Consilium Medicum* 2021; 23 (4): 311–25. (In Russ.)].
- Manco-Johnson M.J., Knapp-Clevenger R., Miller B.I., Hays T. Post-thrombotic syndrome (PTS) in children: validation of a new pediatric outcome instrument and results in a comprehensive cohort of children with extremity deep vein thrombosis (DVT). *Blood* 2003; 102: 553a.
- Kuhle S., Koloshuk B., Marzintotto V., Bauman M., Massicotte P., Andrew M., et al. A cross-sectional study evaluating post-thrombotic syndrome in children. *Thromb Res* 2003; 111 (4–5): 227–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2003.09.008>.
- Avila M.L., Feldman B.M., Pullenayegum E., Lumia C., Montoya M.I., Vincelli J., et al. Post-thrombotic syndrome in children: Measurement properties of CAPTSure, a new diagnostic tool. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (4): 652–7. DOI: 10.1002/rth.2.12251
- Tuckuviene R., Christensen A.L., Helgestad J., Johnsen S.P., Kristensen S.R. Pediatric venous and arterial noncerebral thromboembolism in Denmark: a nationwide population-based study. *J Pediatr* 2011; 159 (4): 663–9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2011.03.052
- Whitworth H., Clark H.H., Hubbard R.A., Witmer C., Leonard C.E., Raffini L. High rate of recurrent venous thromboembolism in children and adolescents with unprovoked venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2023; 21 (1): 47–56. DOI: 10.1016/j.jtha.2022.11.031
- [Electronic resource] URL: <https://www.uptodate.com/contents/venous-thrombosis-and-thromboembolism-in-children-risk-factors-clinical-manifestations-and-diagnosis> (accessed 05.12.2023).
- Kahn S.R., Shrier I., Julian J.A., Ducruet T., Arsenault L., Miron M.J., et al. Determinants and Time Course of the Postthrombotic Syndrome after Acute Deep Venous Thrombosis. *Ann Intern Med* 2008; 149: 698–707. DOI: 10.7326/0003-4819-149-10-200811180-00004
- Tick L.W., Kramer M.H., Rosendaal F.R., Faber W.R., Doggen C.J. Risk factors for post-thrombotic syndrome in patients with a first deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (12): 2075–81.
- Kreuz W., Stoll M., Junker R., Heinecke A., Schobess R., Kurnik K., et al. Familial elevated factor VIII in children with symptomatic venous thrombosis and post-thrombotic syndrome: results of a multicenter study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26 (8): 1901–6. DOI: 10.1161/01.ATV.0000227510.36653.ed
- Betensky M., Amankwah E.K., Brandal S., Everett A.D., Goldenberg N.A. Plasma fibrinolysis, inflammatory markers, and postthrombotic syndrome: preliminary findings from the Kids-DOTT Biobank. *Blood Adv* 2021; 5 (1): 233–9. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002974
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., et al. Prevalence and risk factors for post thrombotic syndrome after deep vein thrombosis in children: a cohort study. *Thromb Res* 2015; 135 (2): 347–51. DOI: 10.1016/j.thromres.2014.12.005
- Goldenberg N.A., Donadini M.P., Kahn S.R., Crowther M., Kenet G., Nowak-Göttl U., et al. Post-thrombotic syndrome in children: a systematic review of frequency of occurrence, validity of outcome measures, and prognostic factors. *Haematologica* 2010; 95 (11): 1952–9. DOI: 10.3324/haematol.2010.026989
- O'Brien S.H., Zia A. Hemostatic and thrombotic disorders in the pediatric patient. *Blood* 2022; 140 (6): 533–41.
- Ginsberg J.S., Hirsh J., Julian J., Vander Laande Vries M., Magier D., MacKinnon B., et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161 (17): 2105–9. DOI: 10.1001/archinte.161.17.2105
- Tousovska K., Zapletal O., Skotakova J., Bukac J., Sterba J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular weight heparin in pediatric cancer patients: safety and efficacy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009; 20 (7): 583–9. DOI: 10.1097/MBC.0b013e32832ff577
- [Electronic resource] URL: [www.uptodate.com/post-thrombotic \(postphlebotic\) syndrome](https://www.uptodate.com/post-thrombotic-postphlebotic-syndrome). (accessed 05.12.2023).
- Kumar R., Rodriguez V., Matsumoto J.M., Khan S.P., Weaver A.L., McBane R.D., et al. Health-related quality of life in children and young adults with post-thrombotic syndrome: results from a cross-sectional study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61 (3): 546–51. DOI: 10.1002/pbc.24840

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 21.12.2023  
Принята к печати 15.07.2024



EDN: MVZFVX

**Контактная информация:**

Конюхова Татьяна Владимировна, врач клинической лабораторной диагностики клинично-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: tkonuhova@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 21.12.2023  
Accepted 15.07.2024

**Correspondence:**

Tatyana V. Konyukhova, MD in Clinical Laboratory Medicine at the Clinical and Diagnostic Laboratory 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: tkonuhova@mail.ru

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

# Редкий случай метастатического поражения костного мозга у пациента с медуллобластомой

Т.В. Конюхова, И.Г. Вилесова, Е.А. Сальникова, А.В. Артемов, А.П. Щербаков, Л.И. Папуша

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

Экстраневральное метастазирование – крайне редкое проявление первичных опухолей головного мозга. Большая часть описанных в литературе случаев представлена рецидивами медуллобластомы. В данной статье описан случай рецидива у пациента с медуллобластомой с метастатическим поражением костного мозга через 2 года после успешного лечения первичной опухоли. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** медуллобластома, экстраневральные метастазы, опухолевые клетки, костный мозг

Конюхова Т.В. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 138–42. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

## A rare case of metastatic involvement of the bone marrow in a patient with medulloblastoma

T.V. Konyukhova, I.G. Vilesova, E.A. Salnikova, A.V. Artemov, A.P. Shcherbakov, L.I. Papusha

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

Extraneural metastasis from primary brain tumors is an extremely rare occurrence. The majority of such cases described in the literature are medulloblastoma relapses. In this article, we report a case of relapse in a patient with medulloblastoma with the metastatic involvement of the bone marrow two years after successful treatment for the primary tumor. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** medulloblastoma, extraneural metastases, tumor cells, bone marrow

Konyukhova T.V., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 138–42.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-138-142

**М**едуллобластома (МБ) – высокоагрессивная злокачественная эмбриональная опухоль задней черепной ямки (ЗЧЯ), являющаяся наиболее распространенным новообразованием головного мозга у детей, на долю которого приходится около 20% случаев всех опухолей центральной нервной системы (ЦНС) и до 40% всех опухолей ЗЧЯ [1, 2]. На сегодняшний день выделены следующие основные молекулярные группы заболевания: WNT, SHH (с и без мутации в гене *TP53*), non-WNT/non-SHH. Каждая группа характеризуется определенными молекулярными, клинично-рентгенологическими и прогностическими характеристиками [2, 3].

Экстраневральное метастатическое поражение при МБ крайне редко встречается при инициальной диагностике (1–2%) и более часто наблюдается в рецидиве заболевания (5–10%) [4]. Выделяют следующие механизмы экстраневрального распространения опухолевого поражения: повреждение кровеносных и лимфатических сосудов при проведении нейрохирургического вмешательства, прямое распространение опухоли по кровеносным сосудам и нервам, шунт-ассоциированное метастазирование [4].

С.Н. Rickert проанализировал 245 опубликованных случаев экстраневрального метастатического поражения при опухолях головного мозга у пациентов младше 18 лет. Было выявлено, что наиболее часто наблюдаются экстраневральные метастазы при МБ (56,3%), герминомах (9,8%), глиобластомах (6,9%), реже при эпендимоммах (3,7%) и пилоцитарных астроцитомах (2,9%) [5].

А. Mazloom провел обзор данных PubMed с 1961 по 2007 г., куда вошли 119 пациентов с экстраневральным метастатическим поражением при МБ. Было выявлено, что самым частым локусом поражения являются кости (84%), реже костный мозг (27%), лимфатические узлы (15%), легкие (6%) и печень (6%) [6]. Среди костных структур наиболее часто поражаются кости таза (59,3% всех случаев поражения костей), бедренные кости (54%) и позвонки (46%) [5].

В данной работе представлен клинический случай пациента, у которого было выявлено экстраневральное метастазирование при рецидиве МБ. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

У мальчика Х. в возрасте 13 лет появились и стали нарастать жалобы на слабость и утомляемость, через 5 мес присоединилась постоянная головная боль. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга выявлены объемное образование ЗЧЯ, гидроцефалия. В неврологическом статусе преобладали мозжечковая атаксия, общемозговая симптоматика. Была выполнена радикальная резекция опухоли. Гистологический диагноз: классическая МБ, верифицирована стадия ROMO. Проведена терапия по протоколу HIT-MED 2014: лучевая терапия в объеме краниоспинального облучения (КСО) в суммарной очаговой дозе (СОД) 35,2 Гр с бустом на ЗЧЯ в СОД 55 Гр, 7 курсов поддерживающей терапии. По данным МРТ ЦНС без и с контрастным усилением (КУ) сохранялся полный ответ на лечение.

Пациент находился под динамическим наблюдением в течение 2 лет.

При очередной плановой МРТ головного мозга без и с КУ в правой височной доле выявлено обра-

зование неоднородной структуры с четкими контурами, размерами 33 × 31 × 31 мм, прорастающее основание черепа, пролабирующее орбиту, правую верхнечелюстную пазуху, к основному объему прилежит кистозное образование размерами 36 × 35 × 37 мм. Солидный компонент накапливает контраст. Выполнена операция – микрохирургическое удаление опухоли. Гистологическое заключение: морфологическая картина метастаза МБ, классический вариант, WHO Grade 4. Проведено 4 курса противорецидивной терапии CarboVP (96-часовая инфузия) по протоколу HIT-REZ 2005. По данным МРТ зафиксирована стабилизация заболевания. Следующим этапом планировалось проведение лучевой терапии, пациент был госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

При поступлении в неврологическом статусе: выраженная атаксия, общая слабость, двоение в глазах, усталость, нарушение сна, парез лицевого нерва слева.

При пересмотре МРТ ЦНС без и с КУ были выявлены изменения в позвонках практически на всем протяжении позвоночного столба (рисунок 1).

При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки, брюшной полости и малого

### Рисунок 1

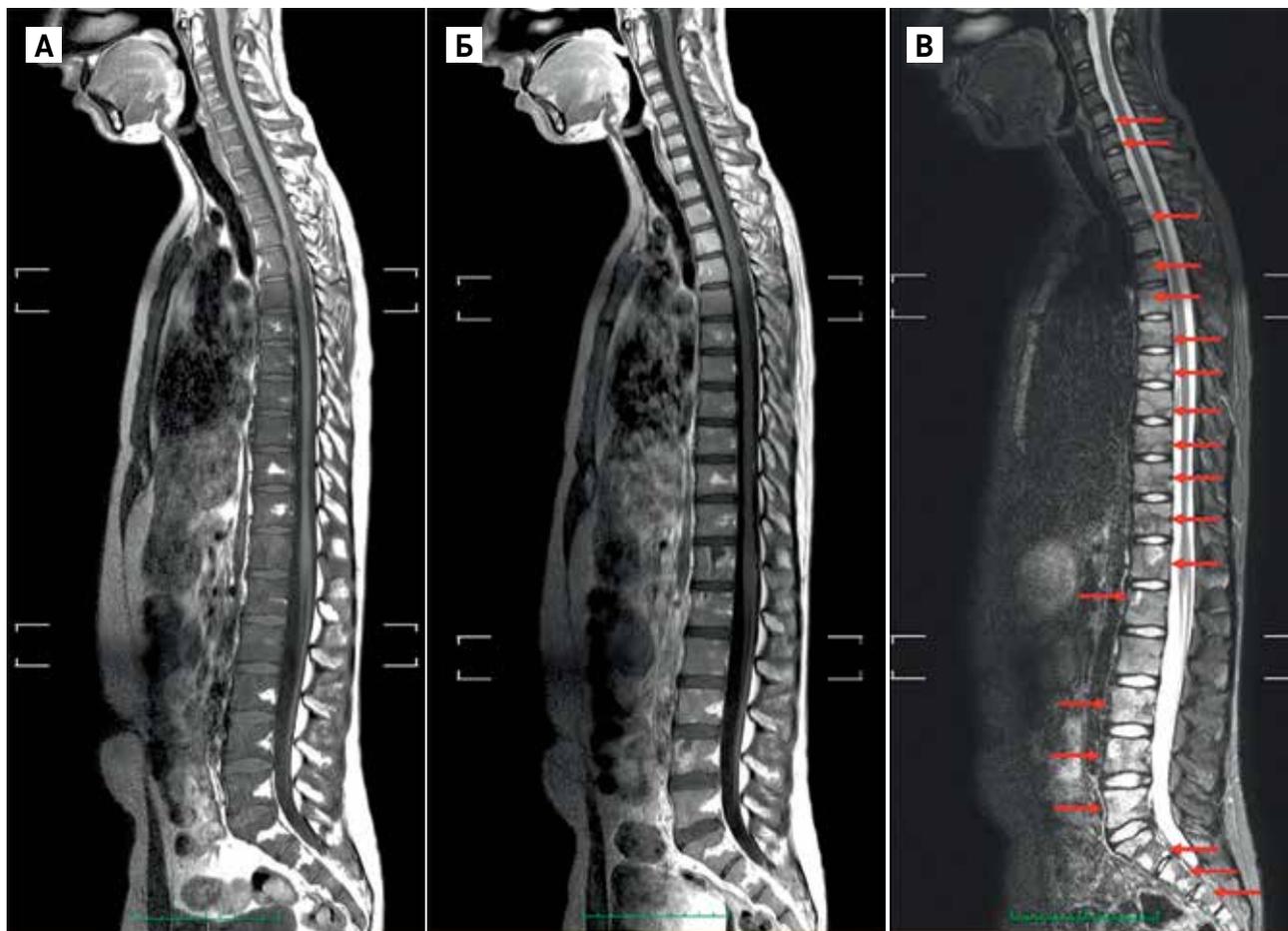
МРТ спинного мозга

А – T1-нативный режим; Б – T1-режим с контрастированием; В – T2-STIR-режим

### Figure 1

Magnetic resonance imaging of the spine

A – native T1 image; Б – T2-STIR image; T2-STIR image



таза с внутривенным КУ было выявлено очаговое поражение печени (рисунки 2).

Морфологическое исследование аспирата костного мозга (костномозговая пункция, 4 точки) выявило наличие опухолевых клеток.

По данным гистологического исследования трепанобиоптата костного мозга: картина метастаза МБ.

Таким образом, принимая во внимание все результаты обследования, у пациента было подтверждено наличие экстракраниального метастазирования в позвонки, правую подвздошную кость, костный мозг, печень.

Была назначена метрономная химиотерапия альтернирующими курсами по схеме: циклофосфан 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–21, далее этопозид 25 мг/м<sup>2</sup>/сут в дни 1–21.

Терапия проводилась в течение 5 мес, пациент умер от прогрессии заболевания.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Морфологическое исследование аспирата костного мозга проводилось при помощи светооптической микроскопии в окрашенных мазках по методу Паппенгейма–Крюкова. Пациенту выполнена костномозговая пункция из 4 точек (гребни подвздошных костей), исследовались все доставленные образцы. В мазках из пунктата №1 опухолевые клетки не найдены, в пунктате №2 встречаются одиночно расположенные опухолевые клетки, в пунктате №3 – единичные агломераты опухолевых клеток, в пунктате №4 все ростки костномозгового кроветворения редуцированы. Отмечается тотальная инфильтрация опухолевыми клетками. Опухолевые клетки расположены одиночно или в виде комплексов, часто многослойных (рисунки 3А) или в виде розеток (рисунки 3Б). Опухолевые клетки характеризуются

**Рисунок 2**  
Компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием

Figure 2  
Computed tomography of the chest, abdomen and lesser pelvis with IV contrast



выраженными признаками атипичности: полиморфизм размеров и формы клеток; высокое ядерно-цитоплазматическое соотношение; ядра полиморфные, гиперхромные, с неровными контурами ядерной мембраны, нуклеолы отсутствуют, отмечается вакуолизация ядра. Размер и степень базофилии цитоплазмы варьируют (рисунки 3В). Часто встречаются фигуры митозов (рисунки 3Г).

Диагностика метастатического поражения костного мозга сложна, так как в ряде случаев отсутствует тотальное поражение. Наибольшие трудности вызывает поиск при незначительном поражении: единичные опухолевые клетки (рисунки 4А, Б), малоклеточные единичные агломераты опухолевых клеток при высокой клеточности пунктата (рисунки 4В, Г). Чувствительность обнаружения опухолевых клеток повышается при просмотре большого числа мазков. Необходимо просматривать весь мазок от его начала до «щеточки». Поиск метастазов всегда осуществляется под малым увеличением микроскопа (×100). Затруднения в процессе поиска возникают при наличии в костном мозге очагов лимфопоза (рисунки 5), скоплений клеток макрофагально-гистиоцитарного ряда, которые могут «имитировать» агломераты опухолевых клеток. Молодые формы мегакариоцитов и мегакариоциты с чертами диспоза на малом увеличении могут быть приняты за одиночно расположенные опухолевые клетки (рисунки 6). При обнаружении подозрительных клеток или их скоплений препарат просматривают под большим увеличением микроскопа – ×1000.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогноз пациентов с экстракраниальными метастазами МБ остается крайне неблагоприятным. Медиана выживаемости после установления экстракраниального метастазирования составляет 8 мес. Одно-, 2- и 5-летняя общая выживаемость после установления диагноза составляет 41,9%, 31% и 26% соответственно, 1-, 2- и 5-летняя беспродвижная выживаемость – 34,5%, 23,2% и 13,4% соответственно.

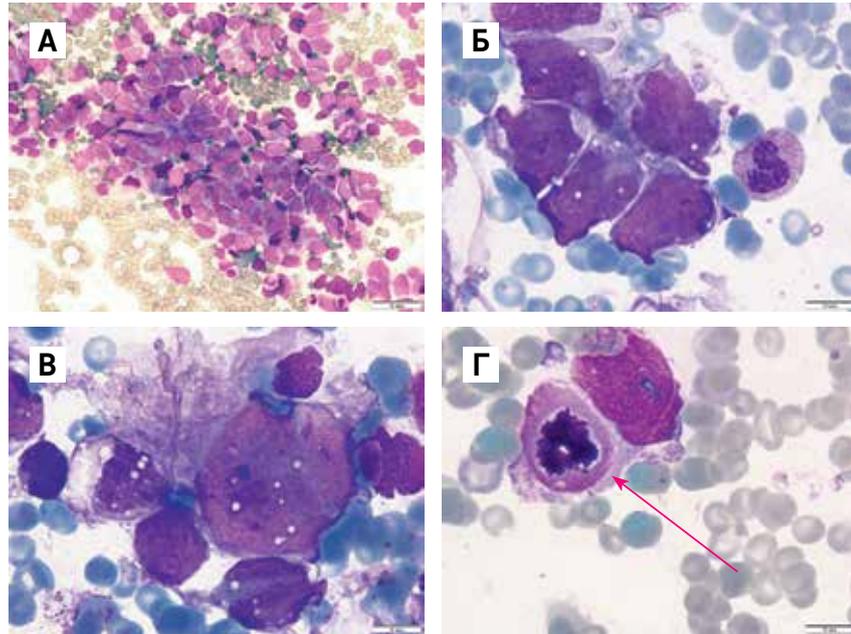
Выделяют следующие прогностически неблагоприятные факторы экстракраниального метастатического поражения МБ: возраст пациента на момент выявления экстракраниального метастазирования младше 16 лет, интервал времени до его развития менее 18 мес, сочетанное поражение ЦНС, экстракраниальное поражение легких или печени [6]. У нашего пациента были отмечены все факторы за исключением интервала времени до развития рецидива заболевания.

**Рисунок 3**

Костный мозг: А – обширный многослойный комплекс опухолевых клеток,  $\times 200$ ; Б – опухолевые клетки, расположенные в виде розетки,  $\times 1000$ ; В – выраженный полиморфизм клеток,  $\times 1000$ ; Г – фигура митоза (указано стрелкой),  $\times 1000$

**Figure 3**

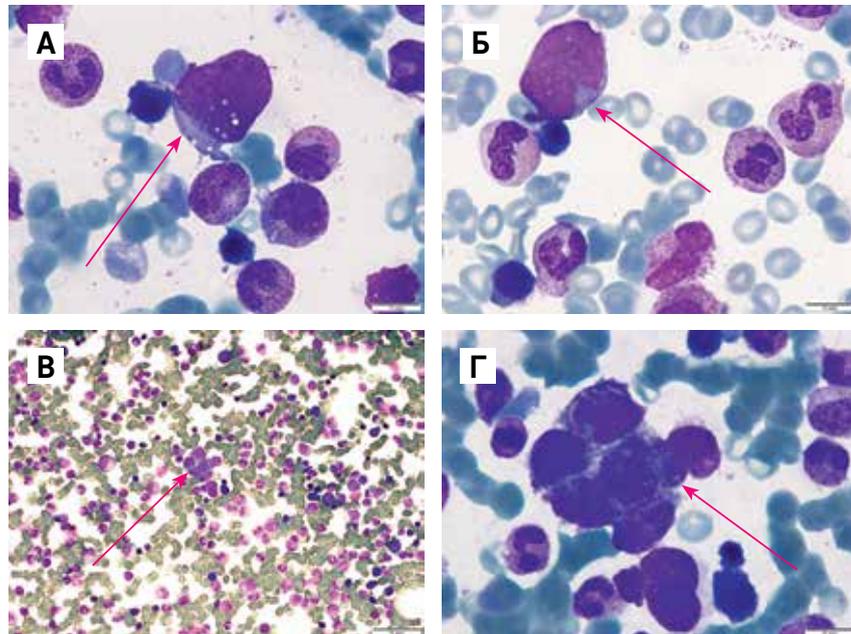
Bone marrow: A – an extensive, multilayered complex of tumor cells,  $\times 200$ ; Б – tumor cells arranged in the form of a rosette,  $\times 1000$ ; В – cells with marked polymorphism,  $\times 1000$ ; Г – mitotic figure,  $\times 1000$

**Рисунок 4**

Костный мозг: А, Б – одиночно расположенные опухолевые клетки (указано стрелками),  $\times 1000$ ; В, Г – агломерат опухолевых клеток на фоне полиморфного костного мозга (указано стрелками),  $\times 200$  (В),  $\times 1000$  (Г)

**Figure 4**

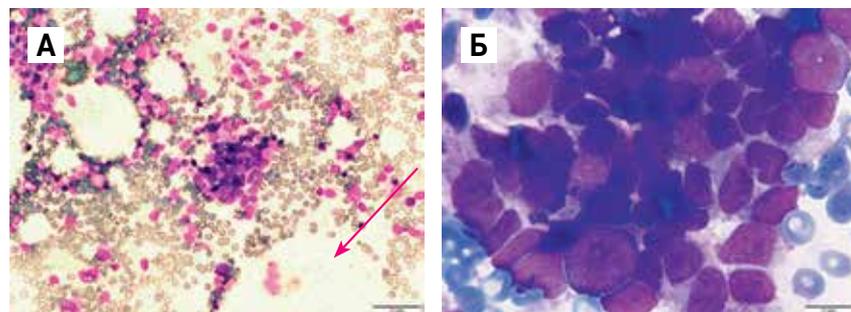
Bone marrow: A, Б – individual tumor cells (arrows),  $\times 1000$ ; В, Г – an agglomerate of tumor cells in a polymorphous bone marrow background,  $\times 200$  (В),  $\times 1000$  (Г)

**Рисунок 5**

Костный мозг. Очаг лимфопоза,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Figure 5**

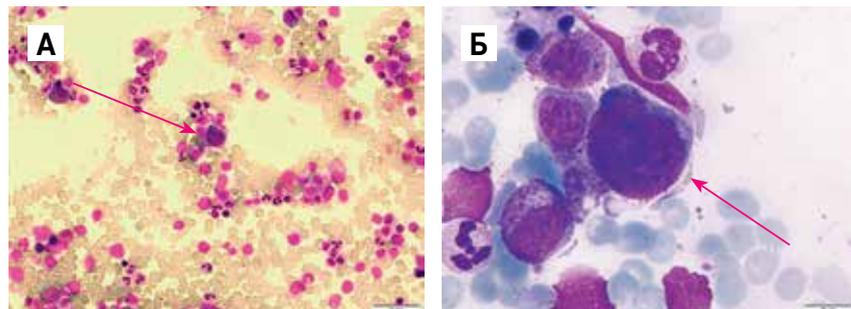
Bone marrow. A site of lymphopoiesis,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Рисунок 6**

Костный мозг. Мегакариоцит с отшнуровкой тромбоцитов,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)

**Figure 6**

Bone marrow. A megakaryocyte with platelet budding,  $\times 200$  (А),  $\times 1000$  (Б)



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический случай показателен с точки зрения скорости визуализации метастазов в костный мозг, что позволяет предоставить ценную диагностическую информацию для определения стадирования заболевания и выработки дальнейшей тактики ведения пациента.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Konyukhova T.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6271-7435>

**Vilesova I.G.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6296-4305>

**Salnikova E.A.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9846-2793>

**Artemov A.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0628-1726>

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

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

## Литература / References

1. Menyhárt O., Gyórfy B. Molecular stratifications, biomarker candidates and new therapeutic options in current medulloblastoma treatment approaches. *Cancer Metastasis Rev* 2020; 39 (1): 211–33. DOI: 10.1007/s10555-020-09854-1
2. Prados M.D. Current Strategies for Management of Medulloblastoma. *Diagnostics (Basel)* 2023; 13 (16): 2622. DOI: 10.3390/diagnostics13162622
3. 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
4. Paulino A.C. Extraneural Metastasis in Medulloblastoma. In: Hayat M. (ed.). *Tumors of the Central Nervous System, Volume 8. Tumors of the Central Nervous System*. Springer, Dordrecht; 2012. DOI: 10.1007/978-94-007-4213-0\_7
5. Rickert C.H. Extraneural metastases of paediatric brain tumours. *Acta Neuropathol* 2003; 105 (4): 309–27. DOI: 10.1007/s00401-002-0666-x
6. Mazloom A., Zangeneh A.H., Paulino A.C. Prognostic factors after extraneural metastasis of medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (1): 72–8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1729

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-143-157

# Рецидивы врожденной мезобластной нефромы: описание трех клинических случаев и обзор литературы

И.Н. Касич<sup>1</sup>, Л.А. Смирнова<sup>1</sup>, М.В. Телешова<sup>1</sup>, Н.Н. Меркулов<sup>1</sup>, А.М. Митрофанова<sup>1</sup>,  
Е.П. Ерега<sup>2</sup>, И.В. Осипова<sup>3</sup>, О.С. Зацаринная<sup>1</sup>, Т.В. Шаманская<sup>1</sup>, Д.М. Коновалов<sup>1</sup>,  
Н.С. Грачев<sup>1</sup>, Д.Ю. Качанов<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

<sup>3</sup>ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Минздрава Республики Татарстан», Казань

Врожденная мезобластная нефрома (ВМН) – это редкая опухоль почек с промежуточным биологическим поведением у детей раннего возраста, которая составляет 3,5–4% всех новообразований данной локализации у педиатрических пациентов. ВМН характеризуется благоприятным прогнозом в случае выполнения радикального хирургического лечения. Рецидивы ВМН рассматриваются как достаточно редкое событие (4% всех случаев заболевания), при этом возможно развитие как локальных, так и метастатических рецидивов. Лечебная тактика в случае развития рецидива до конца не стандартизирована. Проведен ретроспективный анализ пациентов ( $n = 3$ ) с верифицированным рецидивом ВМН, получавших лечение в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. (132 мес). В рецидиве заболевания все больные получали один из этапов лечения в условиях Центра им. Дмитрия Рогачева. Диагноз ВМН был установлен в патологоанатомическом отделении Центра на основании гистологического исследования, пациентам с клеточным гистологическим типом ВМН выполнялось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* в целях оценки статуса гена *ETV6*. Проводился анализ демографических характеристик, клинических данных, объема инициальной и противорецидивной терапии. В статье представлено описание 3 клинических случаев развития рецидива у пациентов с ВМН. Медиана возраста на момент постановки инициального диагноза составила 0,8 мес (разброс 0,7–1,4 мес). При анализе объема первичного хирургического лечения, включающего нефрэктомия, во всех случаях отмечены факторы, повышающие риск развития рецидива: предоперационный разрыв опухоли – 1, интраоперационный разрыв опухоли – 1, невозможность подтвердить радикальность операции – 1. Распределение по гистологическим типам ВМН было следующим: классический – 1, клеточный – 1 и смешанный – 1. Локальная стадия оценена как II в 1 случае и как III в 2 случаях. Медиана времени от даты постановки диагноза до констатации рецидива заболевания составила 0,8 мес (разброс 2,3–4,3 мес). Пациент со смешанным типом ВМН погиб через 10,6 мес от момента постановки диагноза на фоне осложнений интенсивной терапии, проводившейся в связи с крайне агрессивным течением рецидива заболевания. Два пациента живы после проведения повторного хирургического лечения (R1-резекция) и адьювантной терапии (режим AV (актиномицин Д/винкристин), 27 нед) в одном случае и после неоадьювантной терапии (режим AV, 4 нед), отсроченного хирургического вмешательства (R0-резекция) и адьювантной терапии (режим AV, 4 нед) во втором случае. Длительность наблюдения у данных пациентов составила 92,2 мес и 21,3 мес соответственно. Возможность развития рецидивов ВМН демонстрирует важность мультидисциплинарного обсуждения пациентов раннего возраста с опухолями почек для планирования хирургических вмешательств, выполнения радикальных операций в соответствии с канонами онкохирургии и тщательного динамического наблюдения за пациентами, особенно в течение первого года от момента операции. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** врожденная мезобластная нефрома, рецидив, химиотерапия, неоадьювантная терапия, перестройки генов *NTRK*

Касич И.Н. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 143–57.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-143-157

## Relapses of congenital mesoblastic nephroma: description of three clinical cases and literature review

I.N. Kasich<sup>1</sup>, L.A. Smirnova<sup>1</sup>, M.V. Teleshova<sup>1</sup>, N.N. Merkulov<sup>1</sup>, A.M. Mitrofanova<sup>1</sup>, E.P. Erega<sup>2</sup>, I.V. Osipova<sup>3</sup>,  
O.S. Zatsarinnaya<sup>1</sup>, T.V. Shamanskaya<sup>1</sup>, D.M. Konovalov<sup>1</sup>, N.S. Grachev<sup>1</sup>, D.Yu. Kachanov<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>The A.K. Piotrovich Regional Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk

<sup>3</sup>The Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Healthcare of the Republic of Tatarstan, Kazan

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 09.01.2024

Принята к печати 19.08.2024



EDN: NJZHEF

### Контактная информация:

Касич Игорь Николаевич,  
врач-детский онколог отделения  
нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва,  
ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: igor.kasich@dgoi.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 09.01.2024

Accepted 19.08.2024

**Correspondence:**

Igor N. Kasich,  
a pediatric oncologist at the Department  
of Neuro-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: igor.kasich@dgoi.ru

Congenital mesoblastic nephroma (CMN) is a rare renal tumor of young children with intermediate biological behavior, accounting for 3.5–4% of all renal tumors in children. CMN is characterized by a favorable prognosis in case of radical surgical treatment. Relapses of CMN are considered to be quite a rare occurrence (4% of all cases), however, both local and metastatic relapses are possible. There are no fully standardized treatment approaches for patients with relapsed CMN. In our study, we performed a retrospective analysis of patients ( $n = 3$ ) with a verified relapse of CMN who had received treatment at the D. Rogachev NMRCPHOI between 2012 to 2022 (132 months). At relapse, all the patients underwent at least one part of treatment at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation. The diagnosis of CMN was established at the Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, based on a histological examination. The patients with the cellular histological subtype of CMN underwent fluorescent *in situ* hybridization testing for *ETV6* gene rearrangements. The demographic characteristics, clinical data, the extent of initial treatment and relapse therapy were assessed. Here, we describe three clinical cases of relapse in patients with CMN. The median age at initial diagnosis was 0.8 months (range 0.7–1.4). Our analysis of the extent of primary surgical treatment, including nephrectomy, in all cases revealed the following factors associated with a higher risk of relapse: preoperative tumor rupture – 1, intraoperative tumor rupture – 1, inability to confirm tumor-free margins – 1. The distribution of histological subtypes was as following: classical CMN ( $n = 1$ ), cellular CMN ( $n = 1$ ), and mixed CMN ( $n = 1$ ). One patient had local stage II and 2 patients had local stage III. The median time from diagnosis to disease relapse was 0.8 months (range 2.3–4.3). One patient with mixed CMN died 10.6 months after diagnosis from complications of intensive therapy carried out for extremely aggressive relapse. Two patients are alive after repeated surgical treatment (R1 resection) and adjuvant therapy with actinomycin D and vincristine (AV regimen) for 27 weeks in one case, and neoadjuvant therapy (AV regimen for 4 weeks), delayed surgery (R0 resection), and adjuvant therapy (AV regimen for 4 weeks) in the other case. These patients were followed up for 92.2 and 21.3 months, respectively. By acknowledging the possibility of recurrent CMN, it seems important to provide multidisciplinary clinical care to young children with renal tumors involving a detailed planning of surgical procedures, radical surgeries in accordance with practice guidelines and standards in surgical oncology, and careful follow-up, especially during the first year after surgery. The patients' parents gave consent to the use of their children's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** congenital mesoblastic nephroma, relapse, chemotherapy, neoadjuvant therapy, *NTRK* gene rearrangements

Kasich I.N., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 143–57.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-143-157

Опухоли почек в педиатрической практике являются крайне гетерогенной группой злокачественных новообразований и опухолей с промежуточным биологическим потенциалом, каждая из которых характеризуется клиническими и генетическими особенностями, различными подходами к терапии и прогнозом. Наиболее частой опухолью почек у детей является нефробластома, к редким видам относят почечно-клеточную карциному, светлоклеточную саркому почки, врожденную мезобластную нефрому (ВМН), злокачественную рабдоидную опухоль почки [1].

ВМН – это редкая опухоль почек у детей с промежуточным биологическим поведением, которая составляет 3,5–4% всех новообразований данной локализации у педиатрических пациентов [2]. Стоит отметить, что ВМН в то же время является наиболее частой опухолью почек в первые месяцы жизни ребенка [3] с частотой встречаемости 54–66% среди всех новообразований почек в данной возрастной группе [4, 5]. Медиана возраста на момент постановки диагноза составляет 3,4 месяца [6].

ВМН довольно часто диагностируют антенатально, что свидетельствует о врожденном характере опухоли [2, 3]. Гистологически ВМН делится на 3 типа: классический (24–25% случаев), клеточный (66–67%) и смешанный (около 10%) [3, 7]. Прогноз у пациентов с ВМН вне зависимости от стадии и гистологического типа, как правило, благоприятный. Пятилетняя бессобытийная выживаемость (БСВ) составляет 93,8%, а общая выживаемость (ОВ) – 96,1% [5].

Несмотря на то, что ВМН обычно характеризуется относительно доброкачественным течением, в редких случаях данная опухоль способна к развитию локальных и метастатических рецидивов [2, 6]. Согласно литературным данным, частота рецидивов

ВМН составляет 4% [1]. Чаще встречаются рецидивы клеточного типа ВМН, характеризующегося наличием химерного транскрипта *ETV6–NTRK3* [2, 8]. При этом для классического и смешанного типов ВМН рецидивы менее характерны. Так, в литературе встречаются единичные упоминания о рецидивах данных гистологических типов ВМН [8, 9]. На сегодняшний день единые стандарты химиотерапии для пациентов с рецидивом ВМН вне зависимости от гистологического типа опухоли отсутствуют [10].

В настоящей работе представлено описание 3 клинических случаев развития рецидива ВМН у пациентов, получавших лечение в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г., и представлен обзор международной литературы, посвященный рецидивам данного вида опухоли. Родители пациентов дали согласие на использование информации, в том числе фотографий детей, в научных исследованиях и публикациях.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ пациентов с верифицированным рецидивом ВМН, получавших лечение в Центре им. Дмитрия Рогачева за период с 2012 по 2022 г. (132 мес).

В рецидиве заболевания все пациенты ( $n = 3$ ) получили один из этапов лечения в условиях НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Пациент из клинического случая №2 также получал инициальное лечение в условиях Центра им. Дмитрия Рогачева. Диагноз ВМН был установлен в патологоанатомическом отделении на основании гистологического исследования в соответствии с критериями классификации опухолей мочевыделительной системы и мужских половых органов Всемирной организации здравоохранения [11].

В случае морфологического подтверждения клеточного типа ВМН выполнялось цитогенетическое исследование методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) в целях оценки статуса гена *ETV6*.

В каждом описанном клиническом случае проводилась оценка результатов лечения с помощью методов анатомической визуализации, включая мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ). Оценивался объем проведенного хирургического лечения. С этой целью использовалась следующая классификация: R0 – микроскопически радикальная операция; R1 – микроскопически нерадикальная операция; R2 – макроскопически остаточная опухоль. Проанализированы отдаленные результаты терапии пациентов в рецидиве ВМН. Статус пациентов оценен на 01.09.2023.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 3 пациента с рецидивами ВМН. Медиана возраста на момент постановки инициального диагноза составила 0,8 месяцев (разброс 0,7–1,4 месяцев). Соотношение мальчики:девочки составило 2:1. При анализе объема первичного хирургического лечения, включающего нефрэктомии, во всех случаях отмечены факторы, повышающие риск развития рецидива: предоперационный разрыв опухоли – 1, интраоперационный разрыв опухоли – 1, невозможность подтвердить радикальность операции – 1. При распределении по гистологическим типам ВМН на каждый из описанных типов пришлось по 1 случаю. Локальная стадия оценена как II в 1 случае и как III в 2 случаях. Медиана времени от постановки диагноза до констатации рецидива заболевания была равна 0,8 мес (разброс 2,3–4,3 мес). Пациент со смешанным типом ВМН погиб через 10,6 мес от момента постановки диагноза на фоне осложнений интенсивной терапии, проводившейся в связи с крайне агрессивным течением рецидива заболевания. Два пациента живы после проведения повторного хирургического лечения (R1-резекция) и адьювантной терапии (режим AV (актиномицин Д/винкристин), 27 нед) в одном случае, неоадьювантной терапии (режим AV, 4 нед), отсроченного хирургического вмешательства (R0-резекция) и адьювантной терапии (режим AV, 4 нед) во втором случае. Длительность наблюдения у данных пациентов составила 92,2 мес и 21,3 мес соответственно. Детальная характеристика включенных в исследование пациентов представлена в *таблице*.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

### Клинический случай №1

Мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины беременности.

В антенатальном периоде по данным УЗИ на сроке 40 нед беременности у плода заподозрено объемное образование забрюшинного пространства. Роды срочные, патологические. Вес ребенка при рождении 3640 г, рост 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

После рождения ребенку по месту жительства проведено обследование в объеме УЗИ и МСКТ органов брюшной полости. По результатам обследования подтверждено объемное образование, исходящее из правой почки, общими размерами до 10,3 × 8,3 × 8,2 см (расчетный объем – 364,5 см<sup>3</sup>). Образование оттесняло печень и правую почечную артерию кверху, поджелудочную железу, петли кишечника кпереди, без признаков инвазии в вышеописанные структуры.

На 5-е сутки жизни ребенка врачами регионального центра принято решение о выполнении операции в объеме лапаротомии, нефрэктомии справа. Хирургическое вмешательство осложнилось интраоперационным разрывом опухоли. Послеоперационный период протекал с осложнениями в виде дыхательной недостаточности (ДН), болевого и геморрагического синдромов, в связи с чем пациенту потребовались респираторная поддержка, анальгетическая, заместительная гемотрансфузионная и комбинированная антибактериальная терапия.

На 10-е сутки жизни ребенок госпитализирован в Центр им. Дмитрия Рогачева для верификации диагноза, проведения дообследования и определения дальнейшей тактики ведения.

При проведении гистологического исследования в условиях патологоанатомического отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева материал был представлен множественными фрагментами ткани почки с массивными кровоизлияниями и некрозами, также обращало на себя внимание отсутствие капсулы или псевдокапсулы опухоли. Морфологическая картина соответствовала клеточному типу ВМН (*рисунок 1А*), установлена локальная стадия III за счет резекции по краю опухоли и ее интраоперационного разрыва. Учитывая гистологический диагноз, пациенту проведено цитогенетическое исследование методом FISH [12], обнаружена перестройка гена *ETV6*.

По данным проведенного дообследования (МРТ и МСКТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием и МСКТ органов грудной клетки) убедительных данных за наличие отдаленного метастатического поражения или наличия остаточного компонента опухоли получено не было (*рисунок 2*).

Таким образом, пациенту был установлен диагноз: ВМН справа, клеточный тип, группа низкого риска, локальная стадия III.

Принимая во внимание отсутствие остаточного компонента опухоли, гистологический тип образо-

**Таблица**  
Характеристика пациентов с рецидивами ВМН

Table  
Characteristics of the patients with congenital mesoblastic nephroma (CMN)

Пациент Patient	Пол Sex	Возраст на момент постановки диагноза, месяцы Age at diagnosis, months	Первые симптомы First manifestations	Латеральность Laterality	Объем первичного образования Extent of the treatment for the primary tumor	Метод диагностики Method of diagnosis	Гистологический тип Histological type	Перестройка гена ETV6 ETV6 gene rearrangement	Стадия Stage	Время от даты постановки диагноза до рецидива заболевания, мес Time from diagnosis to relapse, months	Характер рецидива Type of relapse	Объем терапии в рецидиве заболевания Extent of treatment for disease relapse	Ответ на терапию в рецидиве Response to treatment at relapse	Статус пациента, длительность наблюдения, мес Patient's status, duration of follow-up, months
№1	Мужской Male	1,4	Аntenatalно, по данным ультразвукового исследования (УЗИ) на 40-й неделе Antenatally, ultrasonography at 40 weeks of gestation	Справа Right	Удаление опухоли, R1 (интраоперационный разрыв опухоли) R1 tumor resection (intraoperative tumor rupture)	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/клеточный CMN/cellular	Да Yes	III	2,3	Локальный Local	Удаление опухоли, R1, 27 нед адьювантной полихимиотерапии (ПХТ) по схеме AV R1 tumor resection, 27 weeks of adjuvant multi-agent chemotherapy with actinomycin D and vincristine (AV)	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания, 92,2 мес Alive without evidence of disease, 92.2 months
№2	Женский Female	0,8	Аntenatalно, по данным УЗИ на 22-й неделе Antenatally, ultrasonography at 22 weeks of gestation	Слева Left	Удаление опухоли, R1 (предоперационный разрыв опухоли) R1 tumor resection (intraoperative tumor rupture)	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/смешанный CMN/mixed	Не оценивалась Was not investigated	III	0,8	Локальный Local	Субтотальное удаление опухоли, R2 Subtotal resection, R2	Прогрессия заболевания Disease progression	Смерть от осложнений терапии рецидива, 10,6 мес Death from complications of treatment for relapse, 10.6 months
№3	Мужской Male	0,7	Бессимптомное течение/плановое УЗИ Asymptomatic/routine ultrasound examination	Справа Right	Удаление опухоли, края резекции оценить невозможно, R1 Tumor resection, it was impossible to assess the tumor margins, most likely R1	Гистология первичной опухоли Histology of the primary tumor	ВМН/классический CMN/classic	Нет No	II	4,3	Локальный Local	4 нед неоадьювантной терапии по схеме AV, удаление опухоли, R0, 4 нед адьювантной ПХТ по схеме AV 4 weeks of neoadjuvant chemotherapy (AV regimen), R0 tumor resection, 4 weeks of adjuvant chemotherapy (AV regimen)	Полный ответ Complete response	Жив без признаков заболевания, 21,3 мес Alive without evidence of disease, 21.3 months

**Рисунок 1**

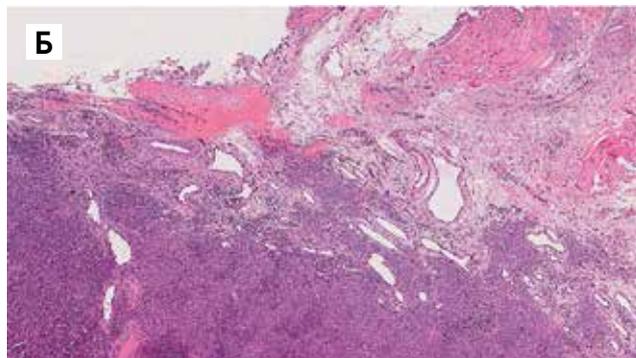
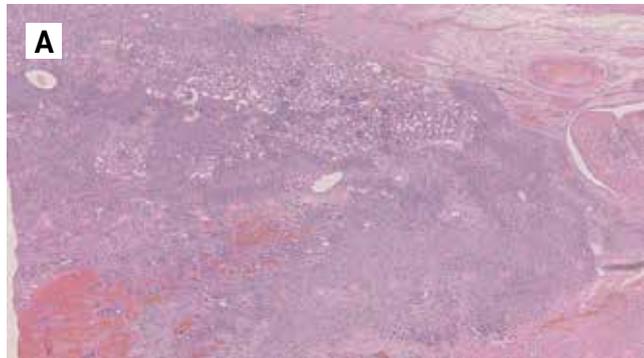
Гистологическое исследование пациента №1: клеточный тип ВМН

А – инвазия в синус. Окраска гематоксилином и эозином, ×200; Б – рецидив. Опухолевый узел на диафрагме. Окраска гематоксилином и эозином, ×400

**Figure 1**

Histological examination of patient 1: cellular CMN

A – an invasion of the renal sinus. Hematoxylin and eosin staining, ×200; Б – a relapse. A tumor nodule on the diaphragm. Hematoxylin and eosin staining, ×400

**Рисунок 2**

Послеоперационная МРТ пациента №1

Состояние после нефрэктомии справа. Отсутствие остаточной опухоли (указано стрелкой)

**Figure 2**

Postoperative magnetic resonance imaging (MRI) of patient 1 Status post nephrectomy on the right. No residual tumor (arrow)



вания, несмотря на стадию заболевания, в рамках рекомендаций протокола SIOP 2001/GPON пациент был оставлен под динамическим наблюдением [13].

При контрольном обследовании через 2,3 мес от даты постановки диагноза по данным МРТ и УЗИ выявлено поддиафрагмальное объемное образование справа (рисунок 3).

Пациент повторно госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

По результатам дообследования, включающего ангиографию, подтверждено наличие объемного образования, расположенного поддиафрагмально справа. Характер артериального кровоснабжения и венозного оттока при проведении ангиографии свидетельствовал в пользу возможной артериовен-

нозной мальформации, однако, учитывая интраоперационный разрыв опухоли, наличие перестройки гена *ETV6*, возраст пациента и обильную васкуляризацию образования, невозможно было исключить рецидив основного заболевания вследствие имплантационного метастаза по брюшине. Таким образом, было принято решение о проведении релапаротомии, ревизии брюшной полости, удаления гиперваскулярного образования поддиафрагмального пространства справа, ревизии забрюшинного пространства справа.

Гистологическая картина соответствовала ВМН клеточного типа (рисунок 1Б). Интересным представляется то, что по результатам цитогенетического исследования методом FISH перестройки гена *ETV6* не обнаружено. Края резекции проходили по опухоли. Таким образом, объем операции расценивался как R1-резекция.

Пациент заочно консультирован руководителем Группы по изучению опухолей почек Международного общества детской онкологии (SIOP-RTSG) профессором Норбертом Графом (Германия). Рекомендовано проведение адьювантной ПХТ по схеме AV в течение 27 нед.

В условиях онкологического стационара по месту жительства пациент получил послеоперационную терапию в полном объеме, переносимость была удовлетворительной. При завершении терапии констатирован полный ответ, пациент оставлен под динамическим наблюдением. На сегодняшний день длительность наблюдения составляет 92,2 мес. Согласно последнему проведенному обследованию у пациента сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

**Клинический случай №2**

Девочка от второй беременности, наступившей после криопереноса 2 эмбрионов, протекавшей без особенностей.

Заболевание у ребенка манифестировало в антенатальном периоде, на сроке 22 нед беременности. По данным УЗИ выявлено образование левой почки, примерными размерами 5,2 × 3,8 × 4,7 см (объем 48,3 см<sup>3</sup>). Опухоль была представлена солидной структурой средней эхогенности, с четким наружным контуром и васкуляризацией по радиальному типу. При дальнейшем наблюдении на сроке 35 нед беременности констатирована отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования. Пациентка консультирована в Центре им. Дмитрия Рогачева, где было рекомендовано динамическое наблюдение до родоразрешения. Однако, учитывая быстрый рост образования у плода, высокий риск присоединения сердечной недостаточности (по данным эхокардиографии плода – гипертрофия миокарда левого желудочка), лечащими врачами по месту жительства было принято решение о преждевременном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Вес ребенка при рождении 3050 г, рост 52 см, окружность головы 34 см, окружность груди 32 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. На фоне течения ДН, обусловленной наличием респираторного дистресс-синдрома, врожденной пневмонии, почечной недостаточности и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы ребенок из операционной был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В условиях ОРИТ на фоне прогрессирования ДН пациентка была переведена на искусственную вентиляцию

легких. По данным УЗИ у ребенка в проекции левой почки определяется кистозно-солидное образование, размерами до 9 × 7 × 4 см.

На 4-е сутки жизни ребенок переведен в ОРИТ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения. При поступлении обращало на себя внимание объемное образование плотной консистенции в забрюшинном пространстве слева, доступное пальпации.

По данным МСКТ визуализировалось объемное неоднородное кистозно-солидное образование, распространяющееся из среднего и нижнего сегментов левой почки (рисунок 4А).

Ввиду массивных размеров образования имело место нарушение топологии внутренних органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Также отмечались гиперденсивные линейные включения в толще кистозного компонента, что могло соответствовать кровоизлияниям в структуре опухоли. На основании комплексного обследования данные за наличие отдаленного метастазирования отсутствовали.

Учитывая тяжесть состояния ребенка, необходимость в искусственной вентиляции легких, проведение оперативного лечения было отложено до стабилизации соматического статуса.

На 17-е сутки жизни проведено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, нефрэктомии слева. Опухоль удалена макроскопически полностью, однако интраоперационно отмечался линейный

### Рисунок 3

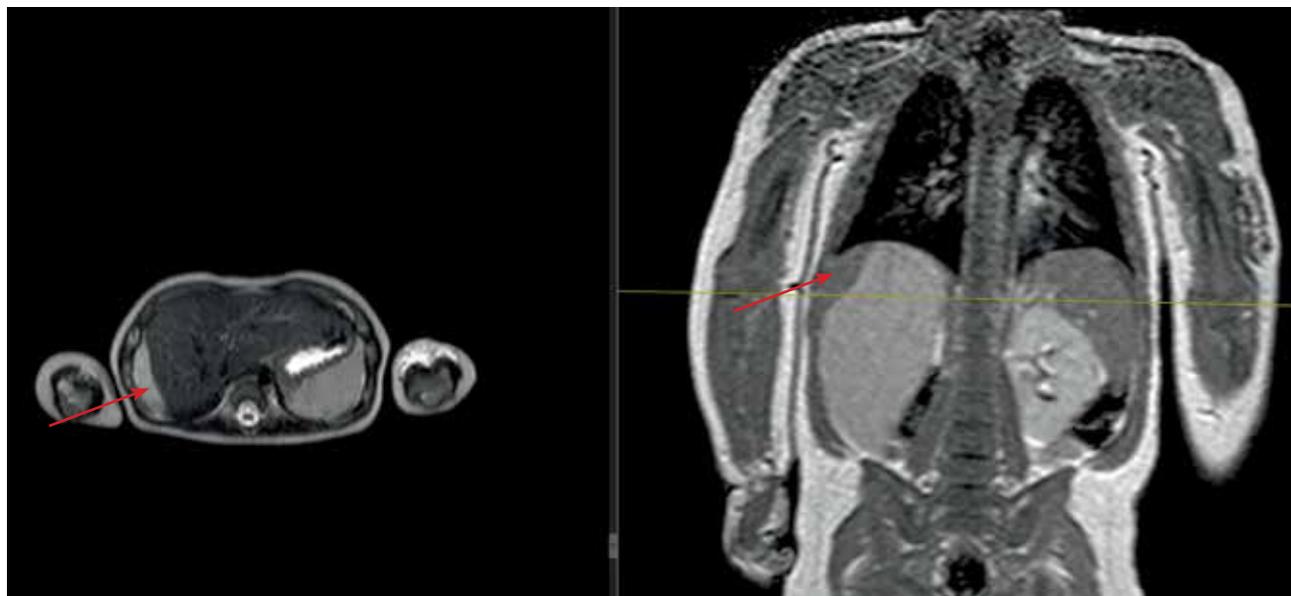
МРТ-картина опухоли пациента №1 в рецидиве заболевания

Визуализируется объемное образование, расположенное поддиафрагмально справа, с четкими, ровными контурами, деформирующее контур правой доли печени, общими размерами до 5 × 1 × 3,2 см (расчетный объем – 8,2 см<sup>3</sup>) (указано стрелками)

### Figure 3

MRI images of patient 1 at disease relapse

There is a space-occupying lesion under the diaphragm on the right with sharp, even contours and an overall size of up to 5 × 1 × 3.2 cm (with a calculated volume of 8.2 cm<sup>3</sup>) that deforms the contour of the right lobe of the liver (arrows)

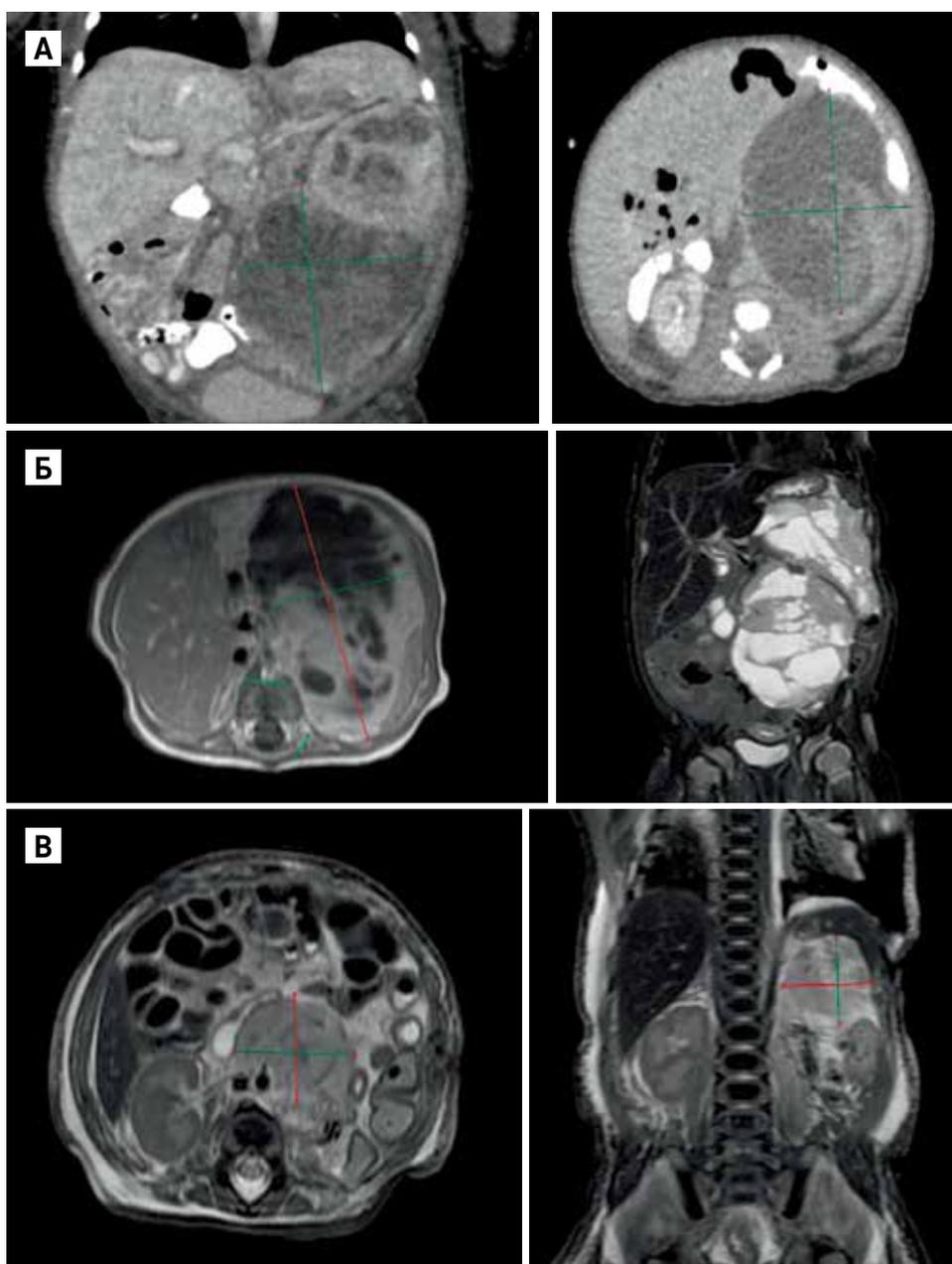


**Рисунок 4****Визуализация образования пациентки №2**

А – инициальная МСКТ: забрюшинно, распространяясь из среднего и нижнего сегментов левой почки, визуализируется объемное неоднородное кистозно-солидное образование с достаточно четкими, неправильно овальными контурами, общими размерами до  $5,1 \times 5,5 \times 8,5$  см (расчетный объем  $124 \text{ см}^3$ ); Б – МРТ-картина в рецидиве заболевания: опухоль имеет преимущественно кистозное строение с наличием солидного компонента, представленного по периферии опухоли в виде толстых перегородок, толщина солидного компонента по периферии неравномерная, на отдельных участках он резко истончен, не выражен. Общие размеры образования до  $9,4 \times 7,7 \times 5,7$  см (расчетный объем  $214,5 \text{ см}^3$ ). Верхний полюс образования прилежит и оттесняет вверх желудок и селезенку, отмечается оттеснение поджелудочной железы; контрлатерально вправо опухоль достигает правой почки с прилеганием к ее контуру. В толще опухоли проходит нижняя брыжеечная артерия, разделяющая ее на 2 компонента, брюшной отдел аорты практически полностью находится в толще образования; В – послеоперационная МРТ: визуализируется объемное образование неправильной формы с нечеткими контурами, состоящее из солидного и кистозного компонентов, общими размерами до  $4 \times 5 \times 8$  см (расчетный объем  $80 \text{ см}^3$ )

**Figure 4****Imaging examination of patient 2**

А – initial multislice computed tomography (MSCT): there is a retroperitoneal space-occupying lesion with cystic and solid components that extends from the middle and lower segments of the left kidney. It has fairly sharp, irregularly shaped oval contours and measures up to  $5.1 \times 5.5 \times 8.5$  cm (the calculated volume is  $124 \text{ cm}^3$ ); Б – MR imaging at disease relapse: the tumor has a predominantly cystic composition with the presence of a solid component found along the periphery of the tumor in the form of thick septa; the solid component along the periphery is uneven in thickness, in some areas it is very thin, not pronounced. The overall size of the tumor measures  $9.4 \times 7.7 \times 5.7$  cm (the calculated volume is  $214 \text{ cm}^3$ ). The upper pole of the tumor is adjacent to the stomach and the spleen and displaces them upward; the pancreas is also displaced; contralaterally to the right, the tumor reaches the right kidney and is adjacent to its contour. The inferior mesenteric artery goes through the tumor and separates it into 2 parts, the abdominal aorta almost completely lies within the tumor mass; В – postoperative MRI: there is a space-occupying lesion of irregular shape with blurred contours, consisting of solid and cystic components and measuring up to  $4 \times 5 \times 8$  cm (the calculated volume is  $80 \text{ cm}^3$ )



разрыв в области ее нижнего полюса. В процессе мобилизации образования произошло увеличение предоперационного разрыва его капсулы. Гистологически установлен диагноз: ВМН, смешанный тип, группа низкого риска, локальная стадия III за счет положительных краев резекции и предоперационного разрыва опухоли.

В рамках рекомендаций протокола SIOP 2001/GPOH ребенок был оставлен под динамическим наблюдением [13].

Однако спустя 1 мес после проведенного оперативного вмешательства, на 49-й день жизни, по данным планового контрольного обследования в объеме МРТ органов брюшной полости в левых отделах брюшной полости выявлено кистозно-солидное объемное образование неправильной формы с нечеткими, неровными контурами (рисунки 4А, 4Б).

Констатирован локальный рецидив заболевания. Обращали на себя внимание большие размеры опухоли, превышающие инициальные размеры в 2 раза.

Опухоль характеризовалась агрессивным ростом, по данным УЗИ отмечалось стремительное увеличение ее размеров, также по данным объективного осмотра обращало на себя внимание значительное увеличение размеров живота, на фоне которого отмечалось развитие ДН и сердечной недостаточности.

По жизненным показаниям принято решение о проведении экстренного оперативного вмешательства в объеме релапаротомии, удаления опухоли забрюшинного пространства слева. Интраоперационно образование простиралось от купола диафрагмы до входа в малый таз, имело место грубое нарушение топики внутренних органов брюшной полости. По ходу операции также было обнаружено, что опухолевые массы на большом протяжении врастают к левому куполу диафрагмы в левую подвздошно-поясничную мышцу, разволокняя ее, к

левым подвздошным сосудам и к поджелудочной железе на всем ее протяжении, также опухоль циркулярно обрастает кишечник и сосуды, питающие его вплоть до аркад. К сожалению, радикальное удаление образования не представлялось возможным, в связи с чем в целях сохранения жизнеспособности кишки, поджелудочной железы и селезенки было принято решение о проведении циторедуктивной операции с оставлением фрагментов на сосудах и органах. Таким образом, опухоль была удалена субтотально (рисунки 4В).

Послеоперационный период осложнился геморрагическим синдромом, сердечно-сосудистой и почечной недостаточностью, в связи с чем проводились гемостатическая терапия, симпатомиметическая поддержка и почечная заместительная терапия.

По результатам гистологического исследования послеоперационного материала – рецидив клеточного компонента ВМН.

В дальнейшем по решению семьи лечение продолжено в зарубежной клинике, однако через 10,8 мес ребенок погиб от осложнений на фоне проведения интенсивной ПХТ.

### Клинический случай №3

Мальчик от второй беременности, протекавшей на фоне гестоза второй половины беременности (отеки). Роды вторые, самостоятельные, своевременные.

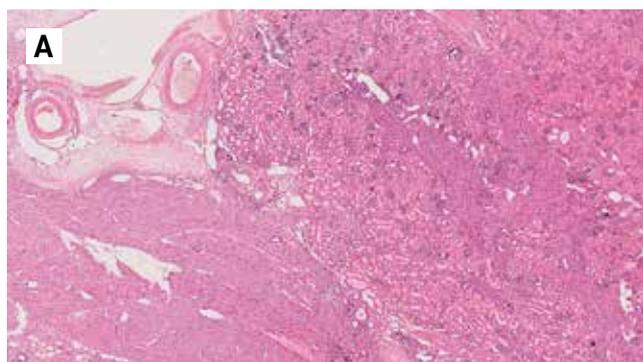
На 2-й неделе жизни во время УЗИ органов брюшной полости по месту жительства было обнаружено объемное образование правой почки. По данным анатомической визуализации подтверждена опухоль правой почки общими размерами до 3,4 × 2,6 × 3,4 см (расчетный объем 15,6 см<sup>3</sup>). В региональном центре проведено хирургическое лечение в объеме люмботомии, нефрэктомии справа. Опухоль удалена макроскопически полностью. По данным гистологического исследования в патологоанато-

### Рисунок 5

Гистологическое исследование пациента №3. Окраска гематоксилином и эозином, ×200  
А – классический тип ВМН; Б – патоморфоз в рецидиве ВМН

### Figure 5

Histological examination of patient 3. Hematoxylin and eosin staining, ×200  
A – classic CMN; B – pathologic response at CMN relapse



мическом отделении НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева верифицирована ВМН, классический тип, гистологически группа низкого риска, локальная стадия минимум II (инвазия в мягкие ткани почечного синуса) (рисунок 5А). Края резекции оценке не подлежали. Пациент оставлен под динамическим наблюдением.

Однако спустя 4,3 мес констатирован локальный рецидив заболевания. По данным контрольной МСКТ органов брюшной полости в месте оперативного вмешательства визуализировалось массивное мягкотканное образование неоднородной структуры за счет наличия кистозного и солидного компонентов, с неравномерным накоплением контрастного препарата, больше по периферии, прилежащее к нижней полой вене (без явных признаков ее инвазии), нижнему контуру правой доли печени, правой большой поясничной мышце (рисунок 6А).

В возрасте 5 месяцев ребенок госпитализирован в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Стоит отметить, что опухоль характеризовалась крайне агрессивным ростом. Так, по данным МСКТ органов брюшной полости, выполненной спустя 18 дней от инициального исследования, констатирована выраженная отрицательная динамика заболевания ввиду увеличения образования более чем в 2 раза (рисунок 6Б).

По данным проведенного дообследования убедительных данных за наличие отдаленного метастатического поражения получено не было. Таким образом, подтвержден локальный характер рецидива основного заболевания. В целях поиска мишеней для молекулярно-направленной терапии проведено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к рап-TRK и цитогенетическое исследование методом FISH на ткани первичной опухоли. По данным ИГХ-исследования получена негативная реакция с рап-TRK, перестроек гена *ETV6* не выявлено. Учитывая размеры образования и его расположение, проведение хирургического лечения было сопряжено с высоким риском интраоперационного разрыва опухоли или повреждением крупных сосудов, а также с возможным проведением нерадикального удаления опухоли. В связи с невозможностью выполнения оперативного лечения или назначения таргетной терапии было принято решение о проведении предоперационной химиотерапии. Ввиду отсутствия единых стандартов химиотерапии при рецидивах ВМН, а также принимая во внимание редкость данного события (частота встречаемости около 4%), пациент был обсужден с руководителем международного протокола SIOP-RTSG-2016 Umbrella профессором Норбертом Графом (Германия). Рекомендовано проведение 4-недельной предоперационной ПХТ по схеме AV с оценкой ответа по окончании 2 нед терапии. Так, при сокращении размеров опухоли показано

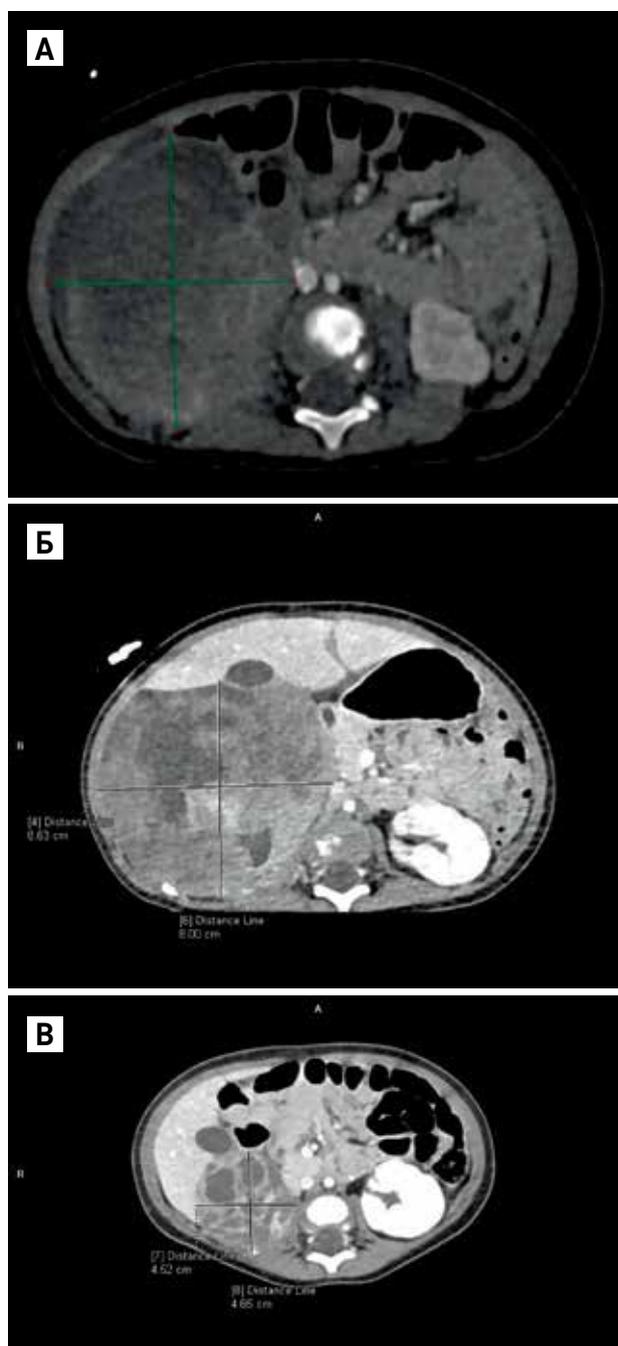
**Рисунок 6**

МСКТ-картина пациента №3 в рецидиве заболевания А – инициально в брюшной полости визуализируется массивное кистозно-солидное образование неоднородной структуры, неравномерно накапливающее контрастный препарат, общими размерами до  $6,9 \times 5,9 \times 9,3$  см (расчетный объем  $197 \text{ см}^3$ ); Б – через 18 дней от инициальной МСКТ размеры образования увеличились до  $8,6 \times 8,5 \times 12,2$  см (расчетный объем  $463 \text{ см}^3$ ); В – после 4 нед предоперационной ПХТ: размеры образования уменьшились до  $4,7 \times 4,9 \times 5,4$  см (расчетный объем  $66 \text{ см}^3$ )

**Figure 6**

MSCT images of patient 3 at disease relapse

A – initially, in the abdominal cavity there was a large cystic and solid of inhomogeneous structure showing heterogeneous enhancement and measuring  $6.9 \times 5.9 \times 9.3$  cm (with a calculated volume of  $197 \text{ cm}^3$ ); Б – over the course of 18 days after the initial MSCT, the mass enlarged to  $8.6 \times 8.5 \times 12.2$  cm (with a calculated volume of  $463 \text{ cm}^3$ ); В – 4 weeks after pre-operative multi-agent chemotherapy: the mass decreased to  $4.7 \times 4.9 \times 5.4$  cm (with a calculated volume of  $66 \text{ cm}^3$ )



продолжение неoadъювантной ПХТ до 4 нед, а в случае ответа на проводимую системную терапию – попытка проведения оперативного вмешательства.

По окончании 2-недельного курса неoadъювантной ПХТ по схеме AV ребенку было выполнено контрольное УЗИ, по данным которого отмечено сокращение размеров опухоли на 37%, в связи с чем принято решение о продолжении ПХТ до 4 нед.

По окончании 4 нед предоперационной ПХТ отмечено сокращение размеров опухоли на 80% (рисунки 6В).

Учитывая значительное сокращение размеров опухоли, снижение рисков интраоперационных осложнений, следующим этапом пациенту было проведено оперативное вмешательство в объеме лапаротомии, удаления новообразования брюшинного пространства справа. Послеоперационный период протекал гладко. По результатам гистологического исследования послеоперационного материала – патоморфоз II степени в рецидиве ВМН классического типа (рисунки 5Б).

При повторном обсуждении пациента с профессором Норбертом Графом рекомендовано проведение 4-недельной адъювантной ПХТ по схеме AV. После окончания лечения констатирован полный ответ, пациент оставлен под динамическим наблюдением. К настоящему моменту длительность наблюдения составляет 14 мес, по данным последнего контрольного обследования у пациента сохраняется полный ответ по основному заболеванию.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Впервые ВМН как отдельная нозологическая единица, отличная от нефробластомы, была описана R.P. Bolande в 1967 г. [14]. Необходимо отметить, что ВМН десятилетиями ранее уже была известна под различными названиями, такими как «фетальная почечная гамартома» или «лейомиоматозная почечная гамартома» [2, 14]. ВМН наиболее часто диагностируемое новообразование почек у детей первых месяцев жизни. По имеющимся литературным данным, более чем 90% случаев ВМН приходятся на первый год жизни, при этом у пациентов старше 2 лет она почти не встречается [6].

ВМН представляет собой унилатеральное солидное образование мезенхимального происхождения. Опухоль характеризуется местно-инфильтративным ростом в периренальную жировую клетчатку [15]. M. van den Heuvel-Eibrink и соавт. на группе из 133 пациентов с ВМН отмечают, что в 74% случаев стадия заболевания на момент постановки диагноза расценивалась как I/II, также авторы обращают внимание на отсутствие билатеральных форм забо-

левания и отдаленных метастазов у всех первичных пациентов [5].

Как было сказано ранее, ВМН может быть обнаружена не только пренатально, но и антенатально во время проведения УЗИ плода, что свидетельствует о врожденном характере опухоли [2, 3, 15]. Так, в клинических случаях №1 и №2 образование было обнаружено во время планового УЗИ на 40-й и 22-й неделях беременности соответственно. Клинические проявления при ВМН могут отсутствовать, и довольно часто опухоль является случайной находкой в виде пальпируемого образования или во время УЗИ [2, 6]. Так, в клиническом случае №3 опухоль была выявлена случайно на 2-й неделе жизни посредством УЗИ. У некоторых пациентов может присутствовать гиперкальциемия и гиперренинемия, которые, вероятнее, ассоциированы с паранеопластическим синдромом [6, 16]. У детей с ВМН может встречаться артериальная гипертензия. По данным литературы, артериальная гипертензия нехарактерна для ВМН, но, по всей видимости, может быть следствием избыточной секреции ренина в случае вовлечения юкстагломерулярных клеток [17]. По некоторым опубликованным данным, наблюдается связь между ВМН, многоводием и преждевременными родами [18]. В нашей работе наиболее яркая клиническая картина была отмечена в клиническом случае №2, где на фоне агрессивного роста опухоли, как в дебюте, так и в рецидиве заболевания отмечались клинические проявления ДН и сердечной недостаточности, обусловленные масс-эффектом.

Макроскопическая картина ВМН представлена солидным образованием от желтовато-серого до желтовато-коричневого цвета, с ланцетовидной поверхностью разреза, напоминающей лейомиому матки. Обычно опухоль имеет четкие границы, но также может выявляться инфильтрация в почечную паренхиму или окопочечную жировую клетчатку. Иногда макроскопически могут встречаться кистозные полости. Также могут быть заметны кровоизлияния и некрозы [19]. Микроскопическая картина зависит от гистологического типа опухоли. Так, микроскопически классический гистологический тип ВМН представлен в виде пересекающихся пучков гладких веретенообразных клеток с конусообразными ядрами и розовой цитоплазмой, митозы встречаются редко, некрозы отсутствуют [19]. Клеточный гистологический тип ВМН, напротив, характеризуется высокой клеточностью, опухолевые клетки имеют овальную или круглую форму с небольшим количеством цитоплазмы, с частыми митозами и некрозами [19]. Смешанный тип ВМН сочетает в себе свойства, напоминающие как классический, так и клеточный типы ВМН [7]. При этом важно отметить, что классический тип ВМН микроскопически напоминает

фиброматоз, а клеточный тип микроскопически схож с инфантильной фибросаркомой (ИФ) [7, 19].

Специфической ИГХ-картины у ВМН нет. В 2016 г. D. El Demellawy и соавт. провели исследование с целью определить ИГХ-профиль различных гистологических типов ВМН. При классическом гистологическом типе ВМН наблюдается ядерная экспрессия циклина D1 и цитоплазматическая экспрессия бета-катенина. ИГХ-окрашивание на DOG-1 (характерный маркер для мезенхимальных опухолей) было положительным в 60% случаев классического типа ВМН. В то же время у пациентов с клеточным гистологическим типом ВМН экспрессии вышеуказанных маркеров не наблюдалось. PAX8 и p16 характеризовались выраженной экспрессией во всех изученных случаях ВМН независимо от гистологического типа опухоли. Проведенное исследование показало, что сочетание ИГХ-окрашивания на бета-катенин и циклин D1 может помочь морфологам в дифференциальной диагностике классического и клеточного типов ВМН, особенно в пограничных случаях при опухолях с промежуточной клеточностью, которые трудно однозначно идентифицировать морфологически [20]. Дополнительным маркером для подтверждения диагноза клеточного типа ВМН, как и для других опухолей с перестройками генов семейства *NTRK*, является характерная позитивная реакция с рап-TRK [21].

Генетическая связь между ИФ и клеточным гистологическим типом ВМН была установлена, когда хромосомная транслокация  $t(12;15)(p13;q25)$ , приводящая к формированию канонического химерного транскрипта *ETV6-NTRK3*, первоначально обнаруженная в ИФ, была также идентифицирована в клеточном гистологическом типе ВМН [12]. Основываясь на одинаковой характерной транслокации  $t(12;15)(p13;q25)$ , приводящей к слиянию генов, было высказано предположение, что клеточный тип ВМН может быть интраренальной формой врожденной ИФ [22, 23]. Важно указать, что данное генетическое событие никогда не встречается при классическом гистологическом типе ВМН, при этом отсутствие слияния генов *ETV6* и *NTRK3* в классическом типе ВМН коррелирует с его отсутствием при ИФ [2, 7, 22]. По последним литературным данным, описаны необычные случаи клеточного гистологического типа ВМН с неканоническим химерным транскриптом *ETV6-NTRK3* [1, 24]. Альтернативные химерные транскрипты, детерминирующие патогенез клеточного гистологического типа ВМН, включают *EML4-NTRK3* и *EML4-ALK* [1, 24].

Считалось, что для классического типа ВМН нет характерных генетических aberrаций, пока не так давно не были опубликованы серии исследований, свидетельствующие о наличии внутренней tandemной дупликации киназного домена гена *EGFR*, встречающейся в подавляющем большинстве случаев клас-

сического типа ВМН [23, 25]. Дупликации киназного домена гена *EGFR* были описаны ранее в редких случаях глиобластомы и легочной аденокарциномы [26, 27]. J. Wegert и соавт. в своем исследовании обнаружили внутреннюю tandemную дупликацию киназного домена гена *EGFR* в 30 (66,6%) из 45 исследованных материалов пациентов с классическим типом ВМН [23].

При этом необходимо подчеркнуть, что помимо описанной гистологической картины и спектра молекулярно-генетических изменений важным диагностическим критерием ВМН является возраст менее 2 лет [6].

В настоящий момент в Европе лечение ВМН осуществляется в рамках рекомендаций SIOP-RTSG [28]. Терапия первой линии включает в себя проведение нефрэктомии. Важным аспектом хирургического лечения является удаление паранефральной жировой клетчатки, так как ВМН имеет тенденцию к инфильтративному росту в окружающие ткани. По этой же причине проведение органосохраняющих вмешательств не рекомендуется, поскольку это повышает риск радикального удаления опухоли. Повторную операцию следует рассматривать только в том случае, если при первичной резекции опухоль или паранефральный жир были удалены не полностью. Аджьювантная ПХТ у пациентов со стадиями I/II, независимо от гистологического варианта опухоли, не требуется, так же как и при стадии III классического типа ВМН. Польза адьювантной ПХТ для пациентов с клеточным типом ВМН стадии III является спорной [2]. Текущие рекомендации SIOP-RTSG включают проведение повторной операции у пациентов с клеточным типом ВМН и положительными краями резекции, при этом адьювантная терапия по схеме AV в течение 28 нед зарезервирована на случай радикальной операции second-look [28].

ВМН рассматривается как химиочувствительная опухоль. Согласно обзорной работе S.L. Gooskens и соавт., неоадьювантная ПХТ (схема AV) проводилась 9 пациентам из 263, описанным в международной литературе. В 6 случаях был оценен ответ на проводимую ПХТ, в 5 случаях размер опухоли уменьшился не менее чем на 30%, в то время как в 1 случае наоборот была зарегистрирована прогрессия заболевания, однако послеоперационное гистологическое исследование показало, что 80% опухоли было представлено некрозами [2].

Исследования эффективности ПХТ у пациентов с клеточным подтипом ВМН показали адекватный ответ на различные комбинации винкристина, актиномицина Д, доксорубицина и циклофосфамида [10, 29]. Также был достигнут хороший ответ на схему ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид) при рефрактерных случаях заболевания [10].

Роль лучевой терапии (ЛТ) в качестве терапии ВМН на сегодняшний день не установлена, но,

учитывая возраст пациентов, долгосрочные последствия ЛТ могут превышать возможную пользу [8, 10].

Прогноз при ВМН оценивается как благоприятный. Анализ результатов лечения 50 пациентов с ВМН, проведенный Немецким обществом детских онкологов и гематологов (GPOH), продемонстрировал показатели БСВ и ОВ, равные 94% и 95% соответственно [29]. БСВ у детей с ВМН в возрасте до 3 месяцев составила 100% [29]. Факторами, оказывающими негативное влияние на прогноз, являлись клеточный гистологический тип, возраст на момент постановки диагноза более 3 месяцев и стадия заболевания III [29]. В исследовании S.L. Gooskens и соавт. 264 (96%) из 276 пациентов были живы, а 12 (4%) – погибли. Примечательно, что причины летального исхода примерно в половине случаев были связаны с лечением, при этом большинство погибших пациентов были новорожденными [2].

Рецидивы ВМН являются достаточно редким событием, их частота составляет около 4%, причем наиболее часто рецидивирует клеточный тип [1, 2]. В литературе имеются единичные упоминания о рецидивах классического типа ВМН [8, 9]. S.L. Gooskens и соавт. в своей обзорной статье с крупнейшей выборкой на сегодняшний день представили совокупные данные 306 пациентов, в 12 случаях отмечено развитие рецидива заболевания, из них в 9 случаях рецидив был локальный, в 3 – метастатический (легкие, кости и неизвестная локализация) [2]. В 2017 г. S. Jehangir и соавт. провели анализ доступной литературы с целью более детально охарактеризовать рецидивы ВМН [8]. У 20 (53%) из 38 детей с рецидивами ВМН был диагностирован локальный, у 7 (18%) – комбинированный и у 11 (29%) – метастатический рецидивы [8]. Интересным представляется то, что в международной литературе не описано морфологически подтвержденных случаев выявления отдаленных метастазов на момент постановки диагноза ВМН, однако они описаны у пациентов с рецидивами заболевания [2, 8]. В группе пациентов с рецидивами ВМН в 76% случаев инициальная локальная стадия опухолевого процесса оценивалась как III. Среднее время до рецидива составило 6 мес с момента первичной операции. Все рецидивы, представленные в публикации S. Jehangir и соавт., за исключением одного, были клеточного гистологического типа ВМН [8]. В нашей работе представлены случаи рецидива каждого из 3 гистологических типов. У 2 из 3 пациентов (клинические случаи №1 и №2) стадия заболевания была III. Важно отметить, что стадия III была обусловлена интраоперационным и предоперационным разрывами опухоли. В 1 случае (пациент №3) стадия заболевания при первичной диагностике оценивалась как II, однако точная оценка краев резекции не представлялась возможной.

Говоря о терапии рецидивов ВМН, стоит обратить внимание, что единых стандартов лечения не существует. Все авторы сходятся в том, что в случае развития рецидива ВМН показано проведение повторного хирургического лечения, однако вопрос об обоснованности и пользе как неоадьювантной, так и адьювантной ПХТ остается открытым. Исторически все пациенты получали мультимодальную терапию, включающую в себя хирургическую резекцию, ПХТ и ЛТ. Относительный вклад каждого из этих методов терапии в общую эффективность лечения был неизвестен [10]. В 2002 г. D.M. Loeb и соавт. провели анализ литературы, в рамках которого продемонстрировали, что ВМН – химиочувствительная опухоль. Также авторы в своей работе подняли вопрос о режимах ПХТ при рецидиве ВМН. В данном анализе литературы было показано, что рецидив клеточного гистологического типа ВМН чувствителен к комбинациям ПХТ VDA (винкристин/доксорубин/актиномицин Д) и VDC (винкристин/доксорубин/циклофосфамид). В случае отсутствия ответа на данные схемы с эффектом применялась комбинация ICE (ифосфамид/карбоплатин/этопозид). Несмотря на эффективность ICE, вероятные риски терапии, а именно нефротоксичность, могут превышать ожидаемую пользу, в связи с чем данную опцию ПХТ стоит рассматривать только в случае отсутствия ответа на предшествующее лечение [10]. Позднее S. Jehangir и соавт. показали, что менее интенсивные режимы ПХТ, например VAC (винкристин/актиномицин Д/циклофосфамид), по частоте ответов на терапию сопоставимы с таковой при комбинации ICE [8]. Обращаясь же к рекомендациям SIOP-RTSG, пациентам в рецидиве заболевания показано повторное оперативное вмешательство с последующей адьювантной ПХТ согласно схеме AV. Если пациенты ранее получали ПХТ, в качестве противорецидивной рекомендуют схему ICE или комбинацию доксорубина и циклофосфамида. Важно понимать, что данные исследования акцентированы на пациентах с рецидивом клеточного типа ВМН ввиду большего числа рецидивов данного варианта опухоли. Также остается открытым вопрос о проведении неоадьювантной ПХТ в рецидиве заболевания в целях уменьшения размеров образования с последующим менее травматичным оперативным вмешательством и меньшим риском интраоперационного разрыва опухоли.

С появлением молекулярно-направленной терапии были разработаны тирозинкиназные ингибиторы с активностью в отношении солидных опухолей с химерными транскриптами генов семейства *NTRK* [30].

Ларотректиниб – высокоселективный ингибитор всех 3 белков TRK, демонстрирует эффективность при новообразованиях с химерным транскриптом с участием гена *NTRK* [31]. Так, принимая во внимание

объединенные данные из 2 клинических исследований, а именно SCOUT и NAVIGATE, в которых приняли участие 38 детей, в том числе с ВМН, с перестройкой гена *NTRK*, общий ответ (ОВ) составил 94%, при этом у 12 детей был достигнут полный ответ [32]. Роль ларотректиниба в качестве неоадъювантной терапии оценивалась в рамках клинического исследования SCOUT. Пять детей (3 с ИФ, 2 с *NTRK*-перестроенными веретеновидноклеточными опухолями) получали таргетную терапию ларотректинибом. Частичный ответ был отмечен у всех пациентов, у 3 из 5 в последующем удалось выполнить R0-резекцию [33]. Учитывая схожий молекулярно-генетический профиль ВМН и ИФ, можно экстраполировать эти данные на ВМН с последующим проведением неоадъювантной молекулярно-направленной терапии тирозинкиназными ингибиторами при первично-нерезектабельных случаях клеточного гистологического типа. В 2018 г. ларотректиниб стал первым тирозинкиназным ингибитором, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration) для терапии *NTRK*-позитивных солидных опухолей у детей и взрослых [34].

Другим одобренным по данному показанию препаратом является энтректиниб – низкомолекулярный ингибитор всех 3 белков TRK, а также ROS1 и ALK. Он так же как и ларотректиниб продемонстрировал свою эффективность при новообразованиях с перестройкой генов *NTRK* [35]. Так, согласно совокупным данным 3 клинических исследований, а именно ALKA, STARTRK-1 и STARTRK-2, в которых принимали участие как дети, так и взрослые, энтректиниб индуцировал клинически значимые ответы при рецидивах или прогрессии различных солидных опухолей с наличием химерного транскрипта *NTRK*. Также он показал удовлетворительный профиль безопасности [36]. Полученные в 2 крупных центрах Российской Федерации данные также свидетельствуют о высокой эффективности и приемлемом профиле токсичности энтректиниба у пациентов с экстракраниальными солидными новообразованиями с подтвержденными перестройками генов *NTRK* [37].

Систематизируя вышеописанные данные, можно предположить, что пациентам с опухолями с химерными транскриптами генов *NTRK* в качестве первой линии показано радикальное удаление образования. При невозможности первично радикальной резекции, инвалидирующем характере операции, учитывая высокую эффективность, короткий период до констатации объективного ответа и более благоприятный профиль безопасности, по сравнению с ПХТ, данным пациентам в качестве неоадъювантной возможно назначение молекулярно-направленной терапии с последующим радикальным удалением

опухоли. Данный подход при ВМН требует проведения проспективных клинических исследований, однако исследование II фазы у первичных пациентов с ИФ продемонстрировало частоту объективных ответов при терапии ларотректинибом, равную 94% [38].

Описанные нами клинические наблюдения, несомненно, представляют научно-практический интерес, поскольку иллюстрируют различное течение рецидивов ВМН. У 1 ребенка (клинический случай №1) описан локальный рецидив заболевания с поражением поддиафрагмального пространства справа, вероятнее, вследствие имплантации клеток опухоли в данную область в результате интраоперационного разрыва опухоли. Длительная выживаемость была достигнута путем повторного хирургического вмешательства и проведения адъювантной терапии по схеме AV. У второго пациента (клинический случай №2) отмечено развитие рецидива в ранние сроки от выполнения первичной операции с последующим бурным ростом опухоли в ранние сроки после повторного хирургического вмешательства. К сожалению, пациент погиб от осложнений интенсивной цикловой терапии. Однако данный клинический случай интересен тем, что свидетельствует о возможности крайне агрессивного течения заболевания. Требуются дополнительные исследования для оценки молекулярно-генетического профиля опухоли в подобных крайне редких для ВМН ситуациях. Отдельно стоит обратить внимание на клинический случай №3, при котором опухоль в рецидиве заболевания менее чем за 20 дней увеличилась более чем в 2 раза. Помимо этого, клинический случай №3 представляет интерес с позиции своего гистологического подтипа, поскольку рецидив развился при классическом типе ВМН, что является крайне редким событием. В работе S. Jehangir и соавт. из 27 описанных случаев рецидива ВМН только 1 был представлен классическим гистологическим типом [8].

С клинической точки зрения указанный случай важен, поскольку у данного пациента была продемонстрирована эффективность применения неоадъювантной ПХТ при рецидиве ВМН. На фоне проводимой терапии по схеме AV в течение 4 нед было отмечено значительное сокращение размеров опухоли (на 80%), позволившее выполнить радикальное хирургическое вмешательство и снизить риски интраоперационных осложнений. Продемонстрированный клинический случай позволяет экстраполировать наш опыт для лечения пациентов с массивными нерезектабельными рецидивами ВМН. Однако остается открытым вопрос о стандартизации схем ПХТ для таких пациентов. Несмотря на наличие успешного опыта применения как предоперационной, так и послеоперационной ПХТ, по данным литературы, а также успешного опыта применения предопераци-

онной ПХТ по схеме AV, описанного в данной работе, разработка оптимальной системной терапии, включая молекулярно-направленную, для пациентов с рецидивами ВМН требует проведения дополнительных исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье описаны редкие клинические случаи рецидивов ВМН каждого из 3 гистологических типов, а также представлен успешный опыт применения неoadъювантной ПХТ в рецидиве заболевания, позволяющий экстраполировать его для лечения пациентов с массивными рецидивами ВМН. Возможность развития рецидивов ВМН демонстрирует важность мультидисциплинарного обсуждения пациентов раннего возраста с опухолями почек для планирования хирургических вмешательств, выполнения радикальных операций в

соответствии с канонами онкохирургии и тщательного динамического наблюдения за пациентами, особенно в течение первого года от момента операции.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают глубокую благодарность профессору Саарского университета (Хомбург, Германия) и руководителю Международного кооперированного исследования SIOP-RTSG-2016 Umbrella Норберту Графу за консультативную помощь.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

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

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

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

## Литература / References

- Jain J., Sutton K.S., Hong A.L. Progress Update in Pediatric Renal Tumors. *Curr Oncol Rep* 2021; 23 (3): 33. DOI: 10.1007/s11912-021-01016-y
- Gooskens S.L., Houwing M.E., Vujanic G.M., Dome J.S., Diertens T., Coulomb-l'Herminé A., et al. Congenital mesoblastic nephroma 50 years after its recognition: A narrative review. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64 (7). DOI: 10.1002/pbc.26437
- 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
- Isaacs H. Fetal and neonatal renal tumors. *J Pediatr Surg* 2008; 43 (9): 1587–95. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2008.03.052
- van den Heuvel-Eibrink M.M., Grundy P., Graf N., Pritchard-Jones K., Bergeron C., Patte C., et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 50 (6): 1130–4. DOI: 10.1002/pbc.21389
- Sze S.-G.K. Neonatal Renal Tumors. *Clin Perinatol* 2021; 48 (1): 71–81. DOI: 10.1016/j.clp.2020.11.004
- Pizzo P.A., Poplack D.G., Adamson P.C., Blaney S.M., Helman L.J. Principles and practice of pediatric oncology. Seventh edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. Pp. 1771–8.
- Jehangir S., Kurian J.J., Selvarajah D., Thomas R.J., Holland A.J.A. Recurrent and metastatic congenital mesoblastic nephroma: where does the evidence stand? *Pediatr Surg Int* 2017; 33 (11): 1183–8. DOI:10.1007/s00383-017-4149-5
- Agustín Serrano D., Anna Sánchez L., Cinta Sangüesa N., Domínguez Hinarejos C., Gemma Margarita L.R., March Villalba J.A., et al. Congenital Mesoblastic Nephroma: Our Experience in the Last 26 Years. *Clinical Oncology and Cancer Biology* 2020. DOI: 10.31487/j.COCB.2020.01.01
- Loeb D.M., Hill D.A., Dome J.S. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24 (6): 478–81. DOI: 10.1097/00043426-200208000-00014
- Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016; 70 (1): 93–105. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.029
- Knezevich S.R., Garnett M.J., Pysher T.J., Beckwith J.B., Grundy P.E., Sorensen P.H. *ETV6-NTRK3* gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998; 58 (22): 5046–8.
- van den Heuvel-Eibrink M.M. On behalf of the SIOP working group for renal tumors. Guidelines for children with renal tumors (Addendum to SIOP 2001 protocol). 2005.
- Bolande R.P., Brough A.J., Izant R.J. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 1967; 40 (2): 272–8.
- Howell C.G., Othersen H.B., Kiviat N.E., Norkool P., Beckwith J.B., D'Angio G.J. Therapy and outcome in 51 children with mesoblastic nephroma: a report of the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg* 1982; 17 (6): 826–31. DOI: 10.1016/s0022-3468(82)80451-x
- Bayindir P., Guillerman R.P., Hicks M.J., Chintagumpala M.M. Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of

- a distinctive neoplasm of infancy. *Pediatr Radiol* 2009; 39 (10): 1066–74. doi:10.1007/s00247-009-1348-9
17. Tsuchida Y., Shimizu K., Hata J., Honna T., Nishiura M. Renin production in congenital mesoblastic nephroma in comparison with that in Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1993; 13 (2): 155–64. DOI: 10.3109/15513819309048203
  18. Haddad B., Haziza J., Touboul C., Abdellilah M., Uzan S., Paniel B.J. The congenital mesoblastic nephroma: a case report of prenatal diagnosis. *Fetal Diagn Ther* 1996; 11 (1): 61–6. DOI: 10.1159/000264281
  19. El-Badawy N.M., El-Shawarby M.A. Mesoblastic nephroma: Pathological features. *African J Urol* 2015; 21 (1): 1–3.
  20. El Demellawy D., Cundiff C.A., Nasr A., Ozolek J.A., Elawabdeh N., Caltharp S.A., et al. Congenital mesoblastic nephroma: a study of 19 cases using immunohistochemistry and *ETV6–NTRK3* fusion gene rearrangement. *Pathology* 2016; 48 (1): 47–50. DOI: 10.1016/j.pathol.2015.11.007
  21. Rudzinski E.R., Lockwood C.M., Stohr B.A., Vargas S.O., Sheridan R., Black J.O., et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Identifies *NTRK* Rearrangements in Pediatric Mesenchymal Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018; 42 (7): 927–35. DOI: 10.1097/PAS.0000000000001062
  22. Lei L., Stohr B.A., Berry S., Lockwood C.M., Davis J.L., Rudzinski E.R., et al. Recurrent EGFR alterations in *NTRK3* fusion negative congenital mesoblastic nephroma. *Pract Lab Med* 2020; 21: e00164. DOI: 10.1016/j.plabm.2020.e00164
  23. Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farnon S. J., Guzzo C., et al. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018; 9 (1): 2378. DOI: 10.1038/s41467-018-04650-6
  24. Misove A., Vicha A., Zapotocky M., Malis J., Balko J., Nemeckova T., et al. An unusual fusion gene *EML4–ALK* in a patient with congenital mesoblastic nephroma. *Genes Chromosomes Cancer* 2021; 60 (12): 837–40. DOI: 10.1002/gcc.22990
  25. Koo S.C., Schieffer K.M., Lee K., Gupta A., Pfau R.B., Avenarius M.R., et al. EGFR internal tandem duplications in fusion-negative congenital and neonatal spindle cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2023; 62 (1): 17–26. DOI: 10.1002/gcc.23087
  26. Fenstermaker R.A., Ciesielski M.J., Castiglia G.J. Tandem duplication of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and calcium internalization domains in A-172 glioma cells. *Oncogene* 1998; 16 (26): 3435–43. DOI: 10.1038/sj.onc.1202156
  27. Gallant J.-N., Sheehan J.H., Shaver T.M., Bailey M., Lipson D., Chandramohan R., et al. EGFR Kinase Domain Duplication (EGFR-KDD) Is a Novel Oncogenic Driver in Lung Cancer That Is Clinically Responsive to Afatinib. *Cancer Discov* 2015; 5 (11): 1155–63. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0654
  28. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016. A SIOP Renal Tumours Study Group prospective clinical study. 2016.
  29. Furtwaengler R., Reinhard H., Leuschner I., Schenk J.P., Goebel U., Claviez A., et al. Mesoblastic nephroma – a report from the Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH). *Cancer* 2006; 106 (10): 2275–83. DOI: 10.1002/cncr.21836
  30. Assi T., Rassy E., Nassereddine H., Farhat F., Karak F. E., Kattan J., et al. TRK inhibition in soft tissue sarcomas: A comprehensive review. *Semin Oncol* 2020; 47 (1): 73–84. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.009
  31. Doebele R.C., Davis L.E., Vaishnavi A., Le A.T., Estrada-Bernal A., Keysar S., et al. An Oncogenic *NTRK* Fusion in a Patient with Soft-Tissue Sarcoma with Response to the Tropomyosin-Related Kinase Inhibitor LOXO-101. *Cancer Discov* 2015; 5 (10): 1049–57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0443
  32. Tilburg C., DuBois S., Albert C., Federman N., Nagasubramanian R., Georger B., et al. Larotrectinib efficacy and safety in pediatric TRK fusion cancer patients. *J Clin Oncol* 2019; 37: 10010.
  33. DuBois S.G., Laetsch T.W., Federman N., Turpin B.K., Albert C.M., Nagasubramanian R., et al. The use of neoadjuvant larotrectinib in the management of children with locally advanced TRK fusion sarcomas. *Cancer* 2018; 124 (21): 4241–7. DOI: 10.1002/cncr.31701
  34. Raedler L.A. Vitrakvi (Larotrectinib) First TRK Inhibitor Approved by the FDA for Solid Tumors Based on a Genetic Mutation. 2019.
  35. Desai A.V., Brodeur G.M., Foster J., Berg S.L., Basu E.M., Shusterman S., et al. Phase 1 study of entrectinib (RXDX-101), a TRK, ROS1, and ALK inhibitor, in children, adolescents, and young adults with recurrent or refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2018; 36 (15\_suppl): 10536.
  36. Demetri G., Paz-Ares L., Farago A., Liu S., Chawla S., Tosi D., et al. LBA17Efficacy and safety of entrectinib in patients with *NTRK* fusion-positive (*NTRK-fp*) Tumors: Pooled analysis of STAR-TRK-2, STARTRK-1 and ALKA-372-001. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 8).
  37. Страдомская Т.В., Сулейманова А.М., Коновалов Д.М., Друй А.Е., Панферова А.В., Преображенская Е.В. и соавт. Эффективность применения TRK-ингибитора энтректиниба у пациентов с экстракраниальными *NTRK*-перестроенными опухолями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (3): 104–20. DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-3-104-120 [Stradomsкая T.V., Suleymanova A.M., Konovalov D.M., Druy A.E., Panfyorova A.V., et al. The efficacy of the TRK inhibitor entrectinib in patients with extracranial *NTRK* fusion-positive tumors. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2023; 22 (3): 104–20. (In Russ.)].
  38. Laetsch T.W., Ludwig K., Hall D., Barkauskas D.A., Voss S.D., DuBois S.G., et al. Phase 2 study of larotrectinib in children with newly diagnosed infantile fibrosarcoma (IFS): Children's Oncology Group (COG) ADVL1823 cohort A. *J Clin Oncol* 2023; 41 (16\_suppl): 10008.

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 04.04.2024  
Принята к печати 15.05.2024



EDN: QKEMRS

**Контактная информация:**

Карягина Арина Андреевна,  
студентка 6-го курса ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России  
Адрес: 117513, Москва,  
ул. Островитянова, 1  
E-mail: arina.karyagina@gmail.com

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 04.04.2024  
Accepted 15.05.2024

**Correspondence:**

Arina A. Karyagina,  
a sixth-year student at the N.I. Pirogov  
Russian National Research Medical University  
of Ministry of Healthcare  
of the Russian Federation  
Address: 1 Ostrovityanova St.,  
Moscow 117513, Russia  
E-mail: arina.karyagina@gmail.com

**Ф**иброзно-хрящевая мезенхимома – редкая опухоль костей, чаще встречается у пациентов до 30 лет в длинных трубчатых костях. Несмотря на многочисленные исследования, точная этиология и патогенез до сих пор не были установлены.

Клинически данная опухоль проявляется болью во время осмотра или в повседневной жизни при выполнении различных движений. Тем не менее она может не проявлять себя никакими симптомами и может быть обнаружена случайно. Фиброзно-хрящевая мезенхимома может быть причиной патологического перелома кости, что также является поводом заподозрить ее наличие.

В качестве инструментальных методов диагностики чаще всего используются рентген, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). При исследовании с помощью МРТ опухоль показывает высокий сигнал на T2-взвешенном изображении с очень сильным поглоще-

нием контрастного вещества и слабый сигнал на T1-взвешенном изображении [1]. Рентгенографическое и КТ-исследования позволяют визуализировать литическое поражение костной ткани, сопровождающееся кальцификацией. В некоторых случаях отмечаются разрушение кортикального слоя и признаки экспансивного роста в окружающие мягкие ткани. Эти характеристики отражают местно-агрессивную природу течения данного заболевания.

В структуре фиброзно-хрящевой мезенхимомы можно выделить 3 основных компонента: узлы гиалинового хряща, костные трабекулы, а также участки ткани, состоящие из вытянутых веретеновидных клеток.

Узлы гиалинового хряща разбросаны по всей опухоли и имеют различные размеры и формы. По строению напоминают пластинки роста, так как хондроциты в этих участках располагаются столбиками, а также имеются участки энхондрального окостенения.

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-158-163

# Фиброзно-хрящевая мезенхимома: клинический случай и обзор литературы

A.A. Karyagina<sup>1</sup>, V.Yu. Roshchin<sup>2</sup>, I.V. Sidorov<sup>2</sup>, D.M. Konovalov<sup>2,3</sup>

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

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

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Фиброзно-хрящевая мезенхимома кости – крайне редкая локально агрессивная опухоль, чаще всего обнаруживается у молодых пациентов в длинных трубчатых костях. На сегодняшний день в мировой литературе насчитывается около 36 описанных случаев с упоминанием данной патологии, начиная с 1984 г. В данной статье представлен редкий клинический случай фиброзно-хрящевой мезенхимомы кости у девочки 13 лет. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** фиброзно-хрящевая мезенхимома, десмопластическая фиброма, фиброзно-хрящевая дисплазия

Карягина А.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 158–63. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-158-163

## Fibrocartilaginous mesenchymoma: a case report and a literature review

A.A. Karyagina<sup>1</sup>, V.Yu. Roshchin<sup>2</sup>, I.V. Sidorov<sup>2</sup>, D.M. Konovalov<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of Ministry of Healthcare, Moscow

Fibrocartilaginous mesenchymoma of the bone is an extremely rare, locally aggressive tumor which is most often found in the long bones of younger patients. Only about 36 cases have been described in the world literature since 1984. Here, we report a rare clinical case of fibrocartilaginous mesenchymoma of the bone in a 13-year-old child. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** fibrocartilaginous mesenchymoma, desmoplastic fibroma, fibrocartilaginous dysplasia

Karyagina A.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 158–63. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-158-163

Костные трабекулы представлены участками пластинчатой костной ткани, окруженными остеокластами.

Веретеночлесточный компонент чаще всего гиперклеточный или же умеренно-клеточный, однако описаны случаи, в которых авторы отмечают гипоклеточный веретеновидный компонент [2, 3]. Клетки располагаются в виде пересекающихся пучков, ядра могут быть как гиперхромными, так и нормохромными.

Не обнаружено конкретных мутаций или последовательностей молекулярных событий, способных спровоцировать рост фиброзно-хрящевой мезенхимомы, однако есть данные о том, что в тестируемых образцах не были обнаружены мутации *GNAS*, *IDH1*, *IDH2*, а также амплификация гена *MDM2* [4].

В мировой литературе описано 36 случаев фиброзно-хрящевой мезенхимомы (таблица). Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что чаще опухоль встречается у пациентов мужского пола (24 из 36 случаев) в детском или молодом возрасте (до 27 лет). В 21 из 36 случаев мезенхиома была обнаружена в длинных трубчатых костях, в 7 – в костях таза, в 5 – в позвонках, 2 случая были с поражением ребер и 1 – с поражением костей стопы. Данные выживаемости и рецидивирования определить точно не всегда представляется возможным, так как пациенты часто выпадали из-под наблюдения специалистов, но можно сказать, что опухоль не склонна к повторному возникновению.

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Е., 13 лет, с первого месяца жизни находилась на диспансерном учете у травматолога-ортопеда с диагнозом: деформирующий коксартроз слева в исходе оперативного лечения врожденного вывиха бедра. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. В течение 2 нед до госпитализации стала отмечать ухудшение состояния: резкие боли в левом тазобедренном суставе в покое и при физической нагрузке, усиление болей ночью.

Пациентка госпитализирована для проведения оперативного вмешательства. По результатам КТ и рентгенологического исследования выявлено образование с нечеткими контурами, наличием вздутия левой бедренной кости, с множественными перемычками и участками просветления, размеры образования 79 × 55 мм. Прослеживаются участки деструкции кортикального слоя по наружной поверхности, шейка левой бедренной кости и проксимальные отделы бедра деформированы (рисунки 1).

По данным гистологического исследования материал представлен фрагментами многокомпонентной опухоли. Преобладающий компонент представлен клеточным дольчатым гиалиновым хрящом с наличием крупных зон энхондральной оссификации, напоминающих метафизарную пластинку роста. Другой компонент состоит из пучков веретеновидных клеток без выраженных признаков атипии. Клетки имеют округлые и овоидные ядра со светлым хроматином. Стромальный компонент с выраженным склерозом, в котором прослеживаются извитые волокна коллагена, а также множественные мелкие разобщенные новообразованные костные балки, местами с выраженным остеобластическим окружением (рисунки 2).

Таким образом, с учетом рентгенологических и морфологических методов визуализации ребенку был установлен клинический диагноз: фиброзно-хрящевая мезенхиома.

### Дифференциальный диагноз Фиброзно-хрящевая дисплазия

Фиброзно-хрящевая дисплазия – это фиброзная дисплазия, имеющая в своем составе хрящевую ткань. Крайне редко в случае фиброзной дисплазии встречаются участки хряща в отличие от мезенхимомы, в которой узлы гиалинового хряща являются полноценным компонентом архитектоники опухолевой ткани. Также в случае фиброзной дисплазии новообразованная костная ткань встречается намного реже и в основном состоит из разнонаправленных трабекул, в то время как в случае фиброзно-хрящевой мезенхимомы костные балки представлены пластинчатой костной тканью. Веретеновидный компонент фиброзной дисплазии представлен неупорядоченно расположенными остеобластами со светлыми гипохромными ядрами, в то время как веретеночлесточный компонент мезенхимомы представлен пересекающимися пучками остеобластов с гиперхромными ядрами [18].

### Десмопластическая фиброма кости

Несмотря на схожие клинические проявления, такие как локализация опухоли и симптоматика, мы обращаем внимание на отличия как в рентгенологической, так и в морфологической картине. Таким образом, при исследовании МРТ обнаруживается, что сигналы T1 и T2 в случае десмопластической фибромы кости слабые, в то время как при исследовании фиброзно-хрящевой мезенхимомы сигнал T2 высокий. Обе опухоли описываются как литическое поражение с истончением кортикального слоя, однако в десмопластической фиброме чаще всего отмечают ее дольчатое строение, в то время как при фиброзно-хрящевой мезенхимоме описывают ее кольцевидную оссификацию. Гистологически десмо-

Таблица

Описанные в литературе случаи фиброзно-хрящевой мезенхимомы

Table

Cases of fibrocartilaginous mesenchymoma described in literature

Авторы и год публикации Authors and year of publication	Возраст пациента, годы Patient age, years	Пол Gender	Локализация Site	Гистология Histology	Длительность заболевания на момент написания статьи и исход Disease duration at the time of writing the article and disease outcome
1	2	3	4	5	6
D.C. Dahlin, et al., 1984 [5]	10	Женский Female	Третье ребро справа The third rib on the right	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	4 года, жива, без рецидива 4 years, alive, without a relapse
	14	Мужской Male	Проксимальный отдел малоберцовой кости Proximal fibula	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	6 лет, жив, рецидив, после удаления 6 мес без рецидива 6 years, alive. At one point he developed a relapse, then remained relapse-free for 6 months after the resection
	9	Мужской Male	Медиальная часть стопы The medial part of the foot	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	6,5 лет, жив 6.5 years, alive
	9	Мужской Male	Правая малоберцовая кость The right fibula	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	24	Женский Female	Проксимальный эпифиз и метафиз правой плечевой кости The proximal epiphysis and metaphysis of the right humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	2 года и 8 мес, жива, без рецидива 2 years and 8 months, alive, without a relapse
C. Cozzutto, P. Cornaglia-Ferraris, 1991 [6]	11	Мужской Male	Подвздошная кость The iliac bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	14 лет, жив, без рецидива 14 years, alive, without a relapse
	12	Мужской Male	Метафиз большеберцовой кости The metaphysis of the tibia	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Спустя 3 года рецидив, жив A relapse after 3 years, alive
I.V. Bulychova, et al., 1993 [7]	9	Мужской Male	Проксимальный отдел малоберцовой кости Proximal fibula	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5 лет без рецидива, далее неизвестно 5 years without a relapse, thereafter unknown
	14	Мужской Male	Малоберцовая кость The fibula	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	22	Мужской Male	Позвонок L4 The L4 vertebra	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	10 лет, жив, без рецидива 10 years, alive, without a relapse
	14	Мужской Male	Проксимальный отдел большеберцовой кости Proximal tibia	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5 лет, жив, без рецидива 5 years, alive, without a relapse
	15	Женский Female	Лобковая кость The pubic bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	16	Мужской Male	Проксимальный отдел большеберцовой кости Proximal tibia	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	6 лет, жив, рецидив 6 years, alive, a relapse
	25	Женский Female	Проксимальный отдел плечевой кости Proximal humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	2 года, жива, без рецидива 2 years, alive, without a relapse
	12	Женский Female	Проксимальный отдел малоберцовой кости Proximal fibula	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	1 год, жива, без рецидива 1 year, alive, without a relapse
J.N.A. Gibson, et al., 1994 [8]	19	Мужской Male	Позвонок L5 The L5 vertebra	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5 лет, жив, без рецидива 5 years, alive, without a relapse
A. Bhaduri, et al., 1995 [9]	10	Мужской Male	Проксимальный отдел левой плечевой кости The proximal part of the left humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
T.E. Sumner, et al., 2000 [10]	9	Мужской Male	Левая подвздошная кость The left iliac bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
G. Gedikoglu, et al., 2001 [11]	9	Мужской Male	Дистальный метафиз бедренной кости The distal metaphysis of the femur	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	4 года, жив, без рецидива 4 years, alive, without a relapse
M. Hatori, et al., 2002 [12]	15	Женский Female	Метафиз бедренной кости с прорастанием в костномозговой канал The metaphysis of the femur with tumor extension to the medullary cavity	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5 лет, жива, без рецидива 5 years, alive, without a relapse

1	2	3	4	5	6
J.F. Martínez-Lage, et al., 2009 [13]	9	Мужской Male	Позвонок Th12 The Th12 vertebra	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	2 года, жив, без рецидива 2 years, alive, without a relapse
J. Lin, et al., 2011 [14]	11	Мужской Male	Проксимальный отдел левой плечевой кости The proximal part of the left humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5 лет, жив, без рецидива 5 years, alive, without a relapse
Y. Takahashi, et al., 2013 [15]	17	Женский Female	Правая лобковая кость The right pubic bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	1 год, жива, без рецидива 1 year, alive, without a relapse
J.J. Masquijoa, et al., 2014 [16]	4	Мужской Male	Правая плечевая кость The right humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	2 года, жив, без рецидива 2 years, alive, without a relapse
M. Gambarotti, et al., 2017 [4]	22	Женский Female	Проксимальный эпифиз плечевой кости The proximal epiphysis of the humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	16 лет, жива, без рецидива 16 years, alive, without a relapse
	14	Мужской Male	Проксимальный метадиафиз бедренной кости The proximal metadiaphysis of the femur	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	13	Мужской Male	Позвонок L4 The L4 vertebra	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	3 года, жив, без рецидива 3 years, alive, without a relapse
	18	Женский Female	Позвонок L3 The L3 vertebra	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	10 лет, жива, без рецидива 10 years, alive, without a relapse
	18	Женский Female	Подвздошно-лобковое сочленение The iliac-pubic bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	5,5 лет, жива, без рецидива 5.5 years, alive, without a relapse
	27	Женский Female	Лобковая кость The pubic bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	1,5 года, жива, без рецидива 1.5 years, alive, without a relapse
	10	Мужской Male	Дистальный отдел плеча Distal humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	8	Женский Female	Метафиз проксимального отдела плеча The metaphysis of the proximal humerus	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Неизвестно Unknown
	11	Мужской Male	Проксимальный метафиз бедренной кости The proximal metaphysis of the femur	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	10 лет, жив, без рецидива 10 years, alive, without a relapse
1	Мужской Male	Проксимальный метафиз бедренной кости The proximal metaphysis of the femur	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	Жив Alive	
T. Saito, et al., 2019 [2]	16	Мужской Male	Проксимальный отдел большеберцовой кости Proximal tibia	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	3 мес, жив, без рецидива 3 months, alive, without a relapse
Oh S.J., 2021 [3]	17	Мужской Male	Заднелатеральный край пятого ребра справа The posterolateral aspect of the fifth rib on the right	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	1 год, жив, без рецидива 1 year, alive, without a relapse
Hui M., et al., 2022 [17]	36	Мужской Male	Левая стенка вертлужной впадины и верхняя ветвь лобковой кости The left wall of the acetabulum and the superior ramus of the pubic bone	Фиброзно-хрящевая мезенхимомы Fibrocartilaginous mesenchymoma	6 мес, жив, без рецидива 6 months, alive, without a relapse

пластическая фиброма состоит из веретеновидных клеток, окруженных коллагеновым матриксом. В отличие от мезенхимомы в данной опухоли почти никогда не встречаются участки хряща, а также костные трабекулы [19].

### **Центральная остеосаркома низкой степени злокачественности**

Данная опухоль является редким вариантом остеосаркомы, располагается интрамедуллярно в длинных трубчатых костях и имеет инфильтративный

характер роста. Клинические проявления, такие как возраст пациента, симптоматика и локализация образования, очень схожи с фиброзно-хрящевой мезенхимомой, однако мы можем выделить ряд существенных диагностических отличий. Обе опухоли – фиброхрящевая мезенхимомы и центральная остеосаркома низкой степени злокачественности – обычно локализируются в области метафизов или метадиафизов длинных трубчатых костей. Однако они имеют некоторые различия в расположении и рентгенологической картине. Центральная остеосаркома низкой

степени злокачественности, как правило, представляет собой крупное внутримедуллярное экспансивное литическое и/или склеротическое поражение с грубыми неполными трабекуляциями, располагающееся в костномозговой полости. Фиброзно-хрящевая мезенхимомы, напротив, проявляется как литическое, экспансивное поражение с кальцификациями, которое может распространяться на кортикальный слой кости и мягкие ткани. Обе опухоли могут демонстрировать признаки кортикальной деструкции и распространения в мягкие ткани, что лучше визуализируется при МРТ- и КТ-исследованиях. При микроскопическом исследовании тканей опухоли следует отметить, что центральная остеосаркома низкой степени злокачественности имеет в своем составе новообразованный высококодиффе-

ренциальный слой кости и мягкие ткани. Обе опухоли могут демонстрировать признаки кортикальной деструкции и распространения в мягкие ткани, что лучше визуализируется при МРТ- и КТ-исследованиях. При микроскопическом исследовании тканей опухоли следует отметить, что центральная остеосаркома низкой степени злокачественности имеет в своем составе новообразованный высококодиффе-

#### Рисунок 1

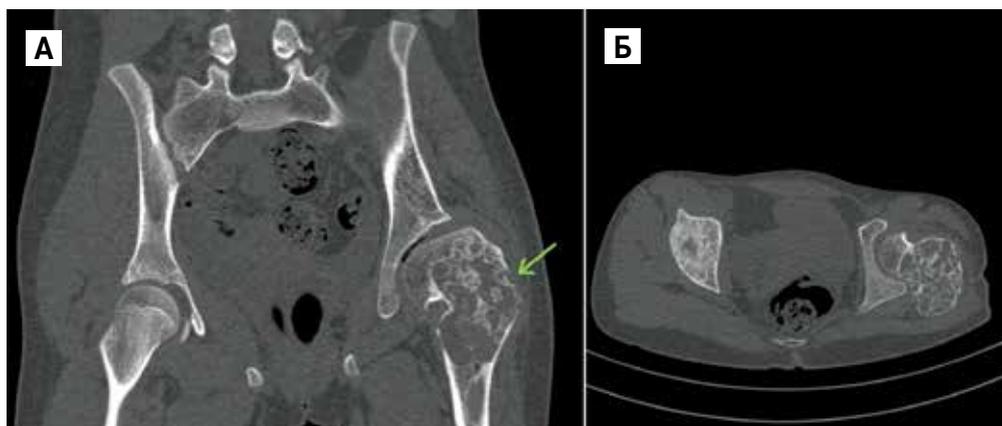
КТ: образование верхнего эпифиза левой бедренной кости с литическим характером роста

Стрелкой отмечены разрушение кортикального слоя кости и выход опухоли в окружающие мягкие ткани. Наблюдается деформация шейки, головки и большого вертела левой бедренной кости

#### Figure 1

A computed tomography scan showing a lytic lesion in the upper epiphysis of the left femur

The arrow indicates cortical destruction and tumor extension into the surrounding soft tissues. The neck, head and greater trochanter of the left femur are deformed



#### Рисунок 2

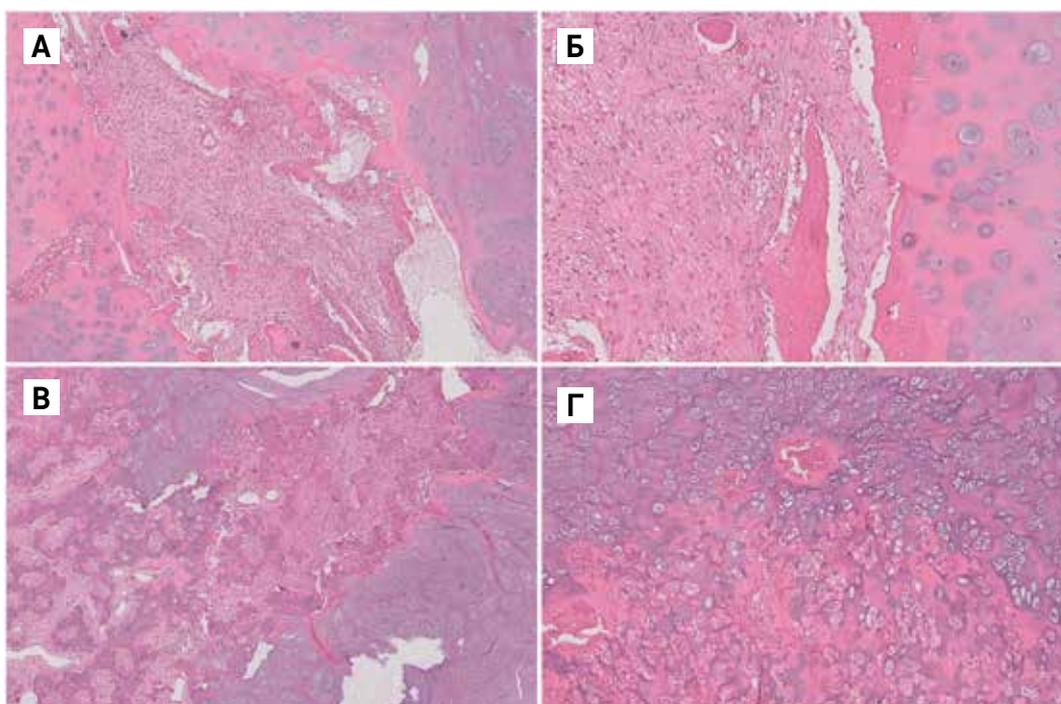
Морфологическая картина фиброзно-хрящевой мезенхимомы. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 10$

А, Б – фиброзно-хрящевая мезенхимомы кости, состоящая из 3 компонентов: узлов гиалинового хряща, веретеноклеточного компонента, новообразованных костных балок. Стромальный компонент представлен склерозом. Веретеновидные клетки без признаков атипии и ядерного плеоморфизма; В, Г – крупные участки энхондральной оссификации, напоминающие метафизарную пластинку роста

#### Figure 2

Morphological features of the fibrocartilaginous mesenchymoma. Hematoxylin and eosin staining,  $\times 10$

A, B – a fibrocartilaginous mesenchymoma of the bone made up of hyaline cartilaginous nodules, spindle cells, and newly formed bone trabeculae. The stromal component is sclerotic. The spindle cells don't show any signs of either atypia or nuclear pleomorphism B, Г – large areas of endochondral ossification resembling a metaphyseal growth plate



ренцированный костный компонент, окруженный веретенновидными клетками, в то время как в случае фиброзно-хрящевой мезенхимомы мы обнаруживаем в составе опухоли новообразованные хрящевые структуры, которые не встречаются в центральной остеосаркоме. Иммуногистохимически центральная остеосаркома окрашивается позитивно красителями MDM2 и CDK4, в то время как фиброзно-хрящевая мезенхиома будет негативна по данным маркерам. Таким образом, дифференциальная диагностика этих опухолей всегда должна проводиться с применением как радиологических, так и гистологических методов исследования [20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай представляет интерес ввиду редкости фиброз-

но-хрящевой мезенхимомы и сложности дифференциальной диагностики, а также подчеркивает важность сопоставления клинических данных с данными визуализации и мультидисциплинарного подхода к лечению пациентов с редкими заболеваниями.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Karyagina A.A.** ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-2852-6760>

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

**Sidorov I.V.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8578-6572>

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

## Литература / References

- Fletcher C.D. WHO classification of tumours of soft tissue and bone tumours. 5<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2020. Pp. 470–471.
- Saito T., Motoi T., Suehara Y., Takagi T., Okubo T., Kurihara T., et al. Fibrocartilaginous mesenchymoma of the tibia with predominant microcystic features: A case report and literature review. *Human Pathology: Case Reports* 2019; 16: 100288. DOI: 10.1016/j.ehpc.2019.01.007
- Oh S.J. Fibrocartilaginous mesenchymoma with an unusual location in the rib. *J Pathol Transl Med* 2021; 55 (1): 75–8. DOI: 10.4132/jptm.2020.10.08
- Gambarotti M., Righi A., Vanel D., Cocchi S., Benini S., Elli F.M., et al. Fibrocartilaginous mesenchymoma of bone: a single-institution experience with molecular investigations and a review of the literature. *Histopathology* 2017; 71 (1): 134–42. DOI: 10.1111/his.13201
- Dahlin D.C., Bertoni F., Beabout J.W., Campanacci M. Fibrocartilaginous mesenchymoma with low-grade malignancy. *Skeletal Radiol* 1984; 12 (4): 263–9. DOI: 10.1007/BF00349507
- Cozzutto C., Cornaglia-Ferraris P. Fibrocartilaginous mesenchymoma of bone. *Pathol Res Pract* 1991; 187 (2–3): 279–83. DOI: 10.1016/S0344-0338(11)80784-3
- Bulychova I.V., Unni K.K., Bertoni F., Beabout J.W. Fibrocartilaginous mesenchymoma of bone. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (8): 830–6. DOI: 10.1097/00000478-199308000-00008
- Gibson J.N., Reid R., McMaster M.J. Fibrocartilaginous mesenchymoma of the fifth lumbar vertebra treated by vertebrectomy. *Spine (Phila Pa 1976)* 1994; 19 (17): 1992–7. DOI: 10.1097/00007632-199409000-00022
- Bhaduri A., Deshpande R.B. Fibrocartilaginous mesenchymoma versus fibrocartilagenous dysplasia: are these a single entity? *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (12): 1447–8. DOI: 10.1097/00000478-199512000-00015
- Lin J., Shulman S.C., Steelman C.K., Oskouei S.V., Reith J.D., Simoneaux S.F., et al. Fibrocartilaginous mesenchymoma, a unique osseous lesion: case report with review of the literature. *Skeletal Radiol* 2011; 40 (11): 1495–9. DOI: 10.1007/s00256-011-1189-0
- Takahashi Y., Oda Y., Yamamoto H., Ishii T., Setsu N., Endo M., et al. Fibrocartilaginous mesenchymoma arising in the pubic bone: a case report. *Pathol Int* 2013; 63 (4): 226–9. DOI: 10.1111/pin.12052
- Masquijo J.J., Sartori F., Innocenti S. [Fibrocartilaginous mesenchymoma of the proximal humerus: case report]. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112 (5): e222–6 (In Spanish). DOI: 10.5546/aap.2014.e222
- Hui M., Uppin S.G., Narayanan R., Rao K.N., Kumar B.A. Fibrocartilaginous mesenchymoma of pelvis: a potential diagnostic pitfall. *Skeletal Radiol* 2023; 52 (4): 791–5. DOI: 10.1007/s00256-022-04167-6
- Alshalan A., Asiri Y., AlGarni A., Tayara B. Fibrocartilaginous dysplasia: What do we know so far? *Radiol Case Rep* 2023; 18 (5): 1763–6. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.01.074
- Callahan K.S., Eberhardt S.C., Fechner R.E., Cerilli L.A. Desmoplastic fibroma of bone with extensive cartilaginous metaplasia. *Ann Diagn Pathol* 2006; 10 (6): 343–6. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2006.03.016
- Malhas A.M., Sumathi V.P., James S.L., Menna C., Carter S.R., Tillman R.M., et al. Low-Grade Central Osteosarcoma: A Difficult Condition to Diagnose. *Sarcoma* 2012; 2012: 764796. DOI: 10.1155/2012/764796

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 13.03.2024  
Принята к печати 08.04.2024



EDN: SSVANH

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

# Повторная аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в качестве «терапии спасения» у пациента с сепсисом и тяжелой гипофункцией гемопоэза после противоопухолевой химиотерапии

Д.Э. Клевакин, Л.В. Вахонина, А.А. Власова, Д.Е. Костенко, С.В. Боровских, А.Д. Тарасова, Л.Г. Фечина

Центр детской онкологии и гематологии ГАУЗ СО «Областная детская клиническая больница», Екатеринбург

Проведение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с тяжелыми инфекционными процессами сопряжено с высокой смертностью на фоне прогрессии инфекции и недостаточности трансплантата. В данной статье представлен опыт успешной терапии по восстановлению кроветворения аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками у пациента с В-линейным острым лимфобластным лейкозом, находящегося в состоянии длительной химиоиндуцированной миелосупрессии, рефрактерной к терапии колониестимулирующим фактором, осложнившейся тяжелым септическим процессом. Благодаря восстановлению кроветворной функции инфекционный процесс был санирован и пациент смог продолжить лечение. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

**Ключевые слова:** аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аплазия кроветворения, сепсис, острый лимфобластный лейкоз, детская онкология, кондиционирование, профилактика реакции «трансплантат против хозяина»

Клевакин Д.Э. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 164–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

## Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as salvage therapy in a patient with sepsis and severe hypofunction of hematopoiesis after chemotherapy

D.E. Klevakin, L.V. Vakhonina, A.A. Vlasova, D.E. Kostenko, S.V. Borovskikh, A.D. Tarasova, L.G. Fechina

Pediatric Oncology and Hematology Center, Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg

When performed in patients with severe infection, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is associated with high mortality rates due to the progression of infection and graft failure. Here, we report a case of a successful allogeneic hematopoietic stem cell transplantation performed in a pediatric patient with B-cell acute lymphoblastic leukemia who developed persistent granulocyte colony-stimulating factor refractory chemotherapy-induced myelosuppression and severe sepsis. Following the procedure, the patient achieved hematopoietic recovery with subsequent resolution of the infection and was able to resume treatment. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications.

**Key words:** allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, bone marrow suppression, sepsis, acute lymphoblastic leukemia, pediatric oncology, conditioning, graft-versus-host disease prevention

Klevakin D.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 164–8. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-164-168

При развитии тяжелых инфекционных процессов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) у части пациентов может полностью отсутствовать потенциал к регенерации кроветворения в связи с развитием гипофункции трансплантата. Учитывая крайне неблагоприятное течение инфекционных процессов у таких больных [1, 2], всегда встает вопрос о том, как именно можно восстановить

кроветворную функцию, чтобы продолжить борьбу за выздоровление.

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Я., с 2022 г. болен Вll-вариантом острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ), t(9;10)(p24;q24)/PIK3AP1-JAK2. Терапия проводилась согласно протоколу ALL-MB 2015. В связи с отсутствием ремиссии

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 13.03.2024

Accepted 08.04.2024

**Correspondence:**  
Dmitry E. Klevakin,  
a pediatric oncologist at Oncology Department  
№2 at the Pediatric Oncology and Hematology  
Center of the Regional Children's  
Clinical Hospital

Address: 32 Serafimov Deryabinov St.,  
620149, Yekaterinburg, Russia  
E-mail: drklevakinde@pm.me

после индукционной терапии пациент переведен в группу высокого риска с последующей ТГСК от полностью идентичного сиблинга. Родители пациента дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

В связи с течением активной инфекции (последовательные высевы при обследовании перед ТГСК из нескольких локусов полирезистентной *Pseudomonas aeruginosa*), сохраняющейся глубокой панцитопенией после предшествующего трансплантации курса противоопухолевой химиотерапии по схеме FLAM, низким показателем по шкале Карновского (80%) локальным врачебным консилиумом был выбран режим кондиционирования сниженной интенсивности (RIC) – флударабин 150 мг/м<sup>2</sup>, треосульфат 36 г/м<sup>2</sup>. Сочетание данных факторов стало основанием для проведения RIC [3]. В качестве трансплантата выбраны периферические гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК). Профилактика реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) осуществлялась в следующем режиме: посттрансплантационный циклофосфамид (ПТЦФ) в курсовой дозе 100 мг/м<sup>2</sup>, бортезомиб (дни +2, +5), абатацепт (дни +7, +14, +21, +28). Приживление всех ростков достигнуто на +11-е сутки. На день +28 подтверждена ремиссия ОЛЛ. На день +151 в пунктате костного мозга (КМ) методом иммунофенотипирования (ИФТ) выявлена минимальная остаточная болезнь (МОБ).

На фоне противорецидивной терапии – курс блинатумаба с инфузиями донорских лимфоцитов, 2 курса инотузумаба озогомицина (ИО) – ремиссия не была достигнута, также отмечалось исчезновение экспрессии CD19 в опухолевом клоне. Проведен 3-й курс ИО, на фоне чего развилась длительная аплазия кроветворения.

На день 23 от начала 3-го курса ИО развилась фебрильная нейтропения с высевам *Streptococcus viridans* из гемокультуры. Нарушений гемодинамики не было. Сохранялась панцитопения без тенденции к регенерации гемопоэза, без ответа на стимуляцию гранулоцитарным колониестимулирующим фактором. В миелограмме клеточность была крайне снижена, гранулоцитарные, эритроидные предшественники и мегакариоциты не определялись, МОБ не была обнаружена. Противомикробная терапия проводилась по чувствительности флоры. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография органов брюшной полости – без патологии. На МСКТ органов грудной клетки (ОГК) – множественные, диффузно расположенные мелкие очаговые изменения в обоих легких до 3,1 мм, часть очагов субплевральные, в связи с вероятным течением микоза проведена ротация каспофунгина на вориконазол. На 4-й день от развития фебрилитета

отмечено развитие дыхательной недостаточности (ДН) II степени тяжести, пациент был переведен в отделение анестезиологии и реанимации.

Проведена эмпирическая эскалация противомикробной терапии с учетом микробного пейзажа (назначен меропенем, добавлен амфотерицин В липосомальный). Выполнен бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ), при исследовании методом экспресс-окраски с калькофлюором белым и микроскопии обнаружен фрагмент септированного мицелия. Высева грибковой и бактериальной флоры из БАЛ не получено. Исключены течение микобактериоза, пневмоцистной пневмонии, легионеллеза, микоплазмоза, инфицирование вирусами респираторной группы и группы герпеса, полиомавирусами. Моча и ректальный мазок – без роста флоры.

На 6-е сутки от появления фебрилитета отмечено развитие ДН III степени, сохранялась тенденция к прогрессивному росту маркеров системного воспалительного ответа без развития нарушений гемодинамики, также появилась диффузная папулезная сыпь на коже, вероятно, инфекционной природы (рисунки).

При биопсии элемента кожной сыпи инфекционный возбудитель не обнаружен, морфологически неспецифическая картина по типу спонгиозного дерматоза. Культуры крови, кала, мочи в динамике без высева флоры, дальнейшие эмпирическая эскалация и ротация противомикробной терапии не привели к санации инфекции. Состояние пациента оставалось неизменным в течение месяца.

На 37-й день от начала эпизода состояние пациента оставалось тяжелым, отмечался высокий фебрилитет 1–2 раза/сут, не было нарушений гемодинамики, персистировала ДН III степени, сохранялась аплазия кроветворения без тенденции к регенерации. При подсчете миелограммы – картина идентична исследованию на 23-й день после 3-го курса ИО. По данным трепанобиопсии КМ – преобладание жировой ткани (95%), кроветворная ткань была представлена единичными клетками эритроидного и гранулоцитарного ростков, что соответствует глубокой гипоплазии КМ с угнетением всех ростков кроветворения. Уровень МОБ составлял 0%. При исследовании пунктата КМ методом фрагментного анализа по STR-локусам обнаружен 100% донорский химеризм в цельном КМ, а также во фракциях CD3<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> и CD34<sup>+</sup>. По МСКТ ОГК с референсом в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева – миллиарные очаги в легких без положительной динамики.

Было принято решение о попытке восстановления гемопоэза донорскими гемопоэтическими стволовыми клетками. Заготовлен трансплантат ПГСК от инициального донора (HLA-идентичная сестра) в

**Рисунок**

Элементы диффузной кожной сыпи у пациента Я.

**Figure**

Diffuse skin rash in the patient Ya.



объеме CD34<sup>+</sup> 5,8 × 10<sup>6</sup>/кг массы тела реципиента, 200 мл. Выполнено иммуносупрессивное кондиционирование – абатацепт 10 мг/кг в день –1.

Введение ПГСК проводилось внутривенно (130 мл) и внутрикостно (4 ости подвздошных костей, суммарно 70 мл). Манипуляций с трансплантатом и ПТЦФ не проводилось. В дни +1 и +6 выполнено введение внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) с иммуносупрессивной целью в дозе 1 г/кг массы тела, на день +6 достигнут уровень иммуноглобулина G в крови 19,5 г/л. В составе профилактики РТПХ проведены курсы абатацепта (10 мг/кг/сут, дни +7, +14, +21, +28) и руксолитиниба (в дозе 0,15 мг/кг/сут со дня +7).

На день +6 достигнут полный регресс фебрилитета и кожной сыпи. На день +12 констатировано восстановление кроветворения. На день +20 отмечалась нормализация всех маркеров системного воспалительного ответа. На день +30 индекс Карновского составил 100%. Полный регресс проявлений картины пневмонии по МСКТ ОГК достигнут на день +60.

Проявлений РТПХ, эндотелиопатии, органной дисфункции в раннем посттрансплантационном периоде не отмечалось.

По данным костномозговой пункции на день +60 – в миелограмме представлены все ростки кроветворения, нормальная клеточность, атипичных клеток нет, методом ИФТ и молекулярно-генетическими методами подтверждена ремиссия, МОБ 0%.

В дальнейшем пациент был выписан из стационара в стабильном состоянии.

На +150-й день у пациента вновь было констатировано появление МОБ (ИФТ – 0,1%), что может быть связано с иммунобиологическими особенностями опухолевого клона и невозможностью провести миелоаблативное кондиционирование при второй ТГСК. Тем не менее основной целью выполнения второй трансплантации являлось сохранение жизни пациента, и его удовлетворительный соматический статус на +150-й день позволил возобновить противоопухолевое лечение. Пациент в дальнейшем хорошо переносил курсы полихимиотерапии, вновь достигнута МОБ-негативная ремиссия, проведена CAR-T-клеточная терапия, и на момент написания статьи пациенту при сохранявшейся ремиссии ОЛЛ проведена третья ТГСК со сменой донора.

#### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 30-й день течения инфекционного процесса у пациента не было ответа на противомикробную терапию, и был констатирован неблагоприятный прогноз в случае невозможности достичь восстановления кроветворения. Предшествующий септический процесс являлся отягощающим фактором – по данным исследований на мышинной модели, гемопоэтические стволовые клетки, подвергнутые контакту с липополисахаридными эндотоксинами, имели рази-

тельно худший потенциал в восстановлении гемопоэза, и это повреждение персистировало длительное время после прекращения контакта с липополисахаридными эндотоксинами [4, 5]. Учитывая имевшуюся ранее гипофункцию трансплантата, проявлявшуюся в виде более глубокой и длительной цитопении после каждого курса ИО, а также полное отсутствие ответа на применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора в период цитопении, вероятно, имело место истощение ресурсов кроветворения без убедительных шансов на его регенерацию. Нельзя было также полностью исключить течение аутоиммунной цитопении после ТГСК, учитывая персистенцию лимфоцитов в общем анализе крови у пациента на уровне 0,2–0,4 тыс/мкл в течение всего периода панцитопении. Аутоиммунные трехлинейные цитопении после аллогенной ТГСК редки, их механизм полностью не известен, предположительно связан с В-клеточной пролиферацией и продукцией аутоантител в системе «донор–реципиент» в связи с нарушением иммунной толерантности и утратой регуляторной функции Т-клеток [6, 7].

Единственной опцией спасения жизни пациента представлялась трансфузия гемопоэтических стволовых клеток от инициального донора (идентичный сиблинг), учитывая сохраняющийся 100% химеризм.

Однако остро вставал вопрос кондиционирования, где необходимо было учесть имеющуюся глубочайшую миелосупрессию, колоссальный риск неуправляемого ухудшения инфекционного статуса при проведении любой иммуноаблативной, а тем более миелоаблативной терапии. При этом возможно было течение иммунной гипофункции трансплантата, а значит, и наличие аутоантител, клиренса которых было необходимо достигнуть для успешной работы введенных гемопоэтических стволовых клеток от инициального донора. Важно понимать, что без проведения эффективной профилактики РТПХ в перспективе существовал риск развития тяжелой РТПХ, но курс ПТЦФ нес в себе немедленные риски для пациента.

В качестве основного агента иммуносупрессии для пациента был выбран абатацепт. Данный белок ингибирует Т-клеточную активацию за счет связывания с CD80/CD86 на клетках антигенпрезентирующего ряда, таким образом, ингибируя работу CD28 и необходимую для активации ко-стимуляторную передачу информации между антигенпрезентирующими и Т-клетками. По литературным данным [8], абатацепт способен снижать как частоту отторжения транс-

плантата, так и частоту развития острой и хронической РТПХ. Его применение было эффективным в профилактике РТПХ и не сопровождалось повышением частоты развития немедленных и поздних осложнений у пациентов после ТГСК с RIC, а также при трансплантации от альтернативных доноров и у пациентов с гематологическими заболеваниями [8], т. е. у группы больных с высоким риском отторжения трансплантата, что также обосновывает выбор препарата в данном случае.

Введение ВВИГ в иммуносупрессивных дозах может использоваться в качестве эффективной терапии первой линии при иммунных панцитопениях у детей после ТГСК с достижением ответа в трети случаев [9]. Невозможность исключить иммунную природу цитопении и течение инфекции подтолкнула нас к введению иммуносупрессивной дозы ВВИГ в первую неделю после второй ТГСК.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай является примером того, что поддержка гемопоэтическими стволовыми клетками может быть эффективным способом радикальной коррекции сочетанного состояния аплазии кроветворения и тяжелой инфекции с развитием сепсиса. В данном случае поддержка выполнялась аллогенными гемопоэтическими стволовыми клетками, учитывая предшествующую ТГСК у пациента, что потребовало рассмотрения вариантов обработки трансплантата и проведения околотрансплантационной иммуносупрессии. HLA-идентичность донора и реципиента была благоприятным фактором, существенно снизившим риски при проведении данной ТГСК, так как отсутствовала необходимость в интенсивной иммуносупрессии.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

**Klevakin D.E.** ORCID <https://orcid.org/0009-0002-7186-5055>  
**Vakhonina L.V.** ORCID <https://orcid.org/0009-0003-7644-1486>  
**Vlasova A.A.** ORCID <https://orcid.org/0009-0000-2036-4352>  
**Kostenko D.E.** ORCID <https://orcid.org/0009-0006-7756-4930>  
**Borovskikh S.V.** ORCID <https://orcid.org/0009-0004-2086-4671>  
**Tarasova A.D.** ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1942-559X>  
**Fechina L.G.** ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1885-3912>

## Литература / References

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence* 2016; 7 (8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866
2. Zajac-Spychala O., Kampmeier S., Lehrnbecher T., Groll A.H. Infectious Complications in Paediatric Haematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status. *Front Pediatr* 2022; 9: 782530. DOI: 10.3389/fped.2021.782530
3. Verneris M.R., Eapen M., Duerst R., Carpenter P.A., Burke M.J., Afanasyev B.V., et al. Reduced-intensity conditioning regimens for allogeneic transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16 (9): 1237–44. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.03.009
4. Zhang H., Rodriguez S., Wang L., Wang S., Serezani H., Kapur R., et al. Sepsis Induces Hematopoietic Stem Cell Exhaustion and Myelosuppression through Distinct Contributions of TRIF and MYD88. *Stem Cell Reports* 2016; 6 (6): 940–56. DOI: 10.1016/j.stemcr.2016.05.002
5. Rodriguez S., Chora A., Goumnerov B., Mumaw C., Scott Goebel W., Fernandez L., et al. Dysfunctional expansion of hematopoietic stem cells and block of myeloid differentiation in lethal sepsis. *Blood* 2009; 114 (19): 4064–76. DOI: 10.1182/blood-2009-04-214916
6. Buxbaum N.P., Pavletic S.Z. Autoimmunity Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol* 2020; 11: 2017. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02017
7. Szanto C.L., Langenhorst J., de Koning C., Nierkens S., Bierings M., Huitema A.D.R., et al. Predictors for Autoimmune Cytopenias after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26 (1): 114–22. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.07.022
8. Ngwube A., Rangarajan H., Shah N. Role of abatacept in the prevention of graft-versus-host disease: current perspectives. *Ther Adv Hematol* 2023; 4: 20406207231152644. DOI: 10.1177/20406207231152644
9. Kruizinga M.D., van Tol M.J.D., Bekker V., Netelenbos T., Smiers F.J., Bresters D., et al. Risk Factors, Treatment, and Immune Dysregulation in Autoimmune Cytopenia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Pediatric Patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2018; 24 (4): 772–8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.782

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-169-175

# Инновационные технологии в детской онкохирургии: операционный экзоскоп 3D4K в открытой абдоминальной хирургии

Т.А. Шароев

ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва  
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва  
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

Операционные экзоскопы 3D4K представляют собой новый класс устройств для интраоперационной визуализации и увеличения в хирургии. Цель: повышение качества хирургического лечения детей с солидными злокачественными опухолями за счет внедрения в практику инновационного метода – операционного экзоскопа. В работе представлены первые результаты применения аппарата нового поколения – экзоскопа 3D4K – принципиально новой технологии соединения микрохирургии и видеоассистированной открытой хирургии при абдоминальных опухолях у детей. Впервые операционная бригада получила возможность видеть операционное поле на экране монитора в большом увеличении – изображение 3D в высоком качестве 4K. Были прооперированы 2 пациента: ребенок 9 лет по поводу рецидива десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли брюшной полости и девочка 5 лет по поводу двусторонней нефробластомы. Во втором случае были выполнены 2 органосохраняющие операции: резекция правой почки и резекция левой почки с использованием метода флуоресцентной навигации – индоцианина зеленого. Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях. Полученные результаты показали высокую эффективность применения экзоскопа 3D4K в абдоминальной хирургии солидных опухолей у детей.

**Ключевые слова:** инновационные технологии, детская онкология, онкохирургия, экзомикроскоп, флуоресцентная навигация

Шароев Т.А. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 169–75.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-169-175

## Innovative technologies in pediatric surgical oncology: a 3D4K operating exoscope in open abdominal surgery

T.A. Sharoev

The V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children of the Department of Health of Moscow, Moscow  
The Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow  
The M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Moscow

3D4K surgical exoscopes are a new class of tools for intraoperative imaging and magnification in surgery. The purpose of this work was to improve the quality of surgical treatment of children with malignant solid tumors through the introduction of an innovative method into surgical practice – a surgical exoscope. The first results of applying a 3D4K exoscope – a revolutionary technology that combines microsurgery and video-assisted open surgery – for the surgical treatment of abdominal tumors in children are reported in this paper. For the first time, an operating team had an opportunity to see the surgical field on a monitor with high magnification: 3D images with 4K resolution. Two 3D4K exoscope-assisted operations were performed: surgery for relapsed intra-abdominal desmoplastic small round cell tumor in a 9-year-old child and surgery for bilateral nephroblastoma in a 5-year-old girl. The latter patient underwent organ-sparing surgeries: partial nephrectomy of the right kidney and indocyanine green fluorescence-guided partial nephrectomy of the left kidney. The patient's parents gave consent to the use of their child's data, including photographs, for research purposes and in publications. The obtained results showed that 3D4K exoscopes are highly effective in abdominal surgeries for solid tumors in children.

**Key words:** innovative technologies, pediatric oncology, surgical oncology, exoscope, fluorescence navigation

Sharoev T.A. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2024; 23 (3): 169–75.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-169-175

Операционные экзоскопы 3D4K представляют собой новый класс устройств для интраоперационной визуализации и увеличения в хирургии. Аппарат состоит из HD-камеры, установ-

ленной на опорном кронштейне, транслирующей изображения на большой экран. Несколько моделей экзоскопов зарегистрированы для применения в хирургии. Более совершенные устройства способны

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 27.03.2024

Принята к печати 16.07.2024



EDN: WUFLPT

### Контактная информация:

Шароев Тимур Ахмедович, руководитель научного отдела ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; профессор кафедры педиатрии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНКИ им. М.Ф. Владимирского  
Адрес: 119620, Москва, ул. Авиаторов, д. 38  
E-mail: timuronco@mail.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHOI»

Received 27.03.2024

Accepted 16.07.2024

### Correspondence:

Timur Akhmedovich Sharoev, Head of the Scientific Department at the V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children; Professor at the L.A. Durnov Department of Pediatric Oncology of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of Ministry of Healthcare of the Russian Federation; Professor at the Department of Pediatrics of the Postgraduate Training Faculty of the M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)  
Address: 38 Aviatorov St., 119620 Moscow, Russia  
E-mail: timuronco@mail.ru

создавать 3D-изображения в формате 4K на больших экранах.

Превосходную эргономику по сравнению с традиционными операционными микроскопами часто называют одним из основных, если не самым большим, преимуществом экзоскопа [1].

ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы» (НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ) без преувеличения можно назвать инновационным, здесь для лечения детей с тяжелыми, в том числе орфанными, заболеваниями используются самые современные научно-технические технологии, позволяющие оказать помощь, казалось бы, безнадежным больным.

В полной мере это относится к одному из флагманских направлений научно-практической деятельности Центра – онкопедиатрии. Для обследования детей с солидными злокачественными опухолями в НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ используются самые современные средства диагностики: 128-срезовый мультиспиральный компьютерный томограф, магнитно-резонансный томограф 3 Тл, генетическое секвенирование, исследование микроРНК и т. д.

Хирургические вмешательства выполняются детям от периода новорожденности до 18-летнего возраста. Большое внимание уделяется хирургическому лечению опухолей у детей: резекциям печени и почек, эндопротезированию крупных суставов, резекциям костей таза при опухолевом поражении и др. Эти операции могут сопровождаться тяжелыми интра- и послеоперационными осложнениями, представляющими опасность для жизни ребенка: большой кровопотерей, развитием печеночной и почечной недостаточности, грубыми нарушениями гомеостаза и проч.

В целях предупреждения развития грозных осложнений в клинической практике детского хирурга-онколога в НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ используются такие инновационные технологии, как предоперационное компьютерное моделирование и выполнение виртуальных операций, ультразвуковая и водоструйная хирургия, электрохирургия на аппаратах последнего поколения, аргонплазменная хирургия, высокочастотная абляция.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В апреле 2023 г. хирурги-онкологи НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ впервые в детской онкологической практике в Российской Федерации использовали при выполнении операций в абдоминальной хирургии аппарат нового поколения – экзоскоп 3D4K. Применение экзоскопа является принципиально

новой технологией соединения микрохирургии и видеоассистированной открытой хирургии при абдоминальных опухолях у детей. Впервые операционная бригада получила возможность видеть операционное поле на экране монитора в большом увеличении: изображение 3D в высоком качестве 4K – в 4 раза выше, чем при технологии Full HD (рисунки 1). Были прооперированы 2 пациента: ребенок 9 лет по поводу рецидива десмопластической мелкокруглоклеточной опухоли брюшной полости и девочка 5 лет по поводу двусторонней нефробластомы. Во втором случае были выполнены две органосохраняющие операции: резекция правой почки и резекция левой почки с использованием метода флуоресцентной навигации – индоцианина зеленого (ICG).

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Девочка Щ., 5 лет, заболела 23 февраля 2023 г., когда вечером, со слов матери, появились боли в правом боку, была однократная рвота. На следующий день поднялась температура до субфебрильных цифр, а вечером отмечен подъем температуры до 38°C. Боли в животе возобновились, и

**Рисунок 1**  
Онкохирурги НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ выполняют резекцию почки у ребенка 5 лет, используя инновационную технологию – экзоскоп 3D4K

**Figure 1**  
Surgical oncologists of the V.F. Voyno-Yasenyetsky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children are performing a partial nephrectomy in a 5-year-old child using a novel technology – a 3D4K exoscope



ребенок машиной скорой помощи был доставлен в НИИ детской хирургии и травматологии г. Москвы. После осмотра в приемном покое диагноз острой хирургической патологии был исключен. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости были выявлены объемные новообразования обеих почек. Пациентка с подозрением на билатеральную нефробластому 24 февраля 2023 г. была переведена в онкологическое отделение №1 ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ». Родители пациентки дали согласие на использование информации, в том числе фотографий ребенка, в научных исследованиях и публикациях.

Состояние ребенка при поступлении было оценено как довольно тяжелое. После проведенного комплексного обследования, включающего УЗИ, магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости, была диагностирована двухсторонняя нефробластома. Следует отметить, что при поступлении и до начала специальной терапии у девочки регистрировалась высокая температура (38°C) без катаральных явлений, которая объяснялась наличием больших размеров новообразований почек и опухолевой интоксикацией.

После консилиума врачей-онкологов было принято решение о проведении полихимиотерапии (ПХТ) с предоперационной целью согласно Клини-

ческим рекомендациям по лечению билатеральной нефробластомы Минздрава России. На *рисунке 2* представлены данные МРТ (слева) и компьютерной томографии (справа) до начала противоопухолевой ПХТ. После проведенной ПХТ опухоли обеих почек сократились на 30%.

30 марта 2023 г. выполнена операция (1-й этап): поперечная левосторонняя лапаротомия, резекция левой почки с опухолью, удаление 2 отдельно лежащих нефробластоматозных узлов.

После мобилизации почки выявлена опухоль в области нижнего полюса. Новообразование с достаточно четкими контурами, имеет гладкую поверхность, белесоватый цвет (*рисунок 3А*).

На передней поверхности среднего сегмента имеются 2 плоскостных новообразования размерами 4 и 6 мм в диаметре, макроскопически – нефробластоматозные узлы. На *рисунке 3Б* отчетливо определяется опухолевый нефробластоматозный узел белого цвета.

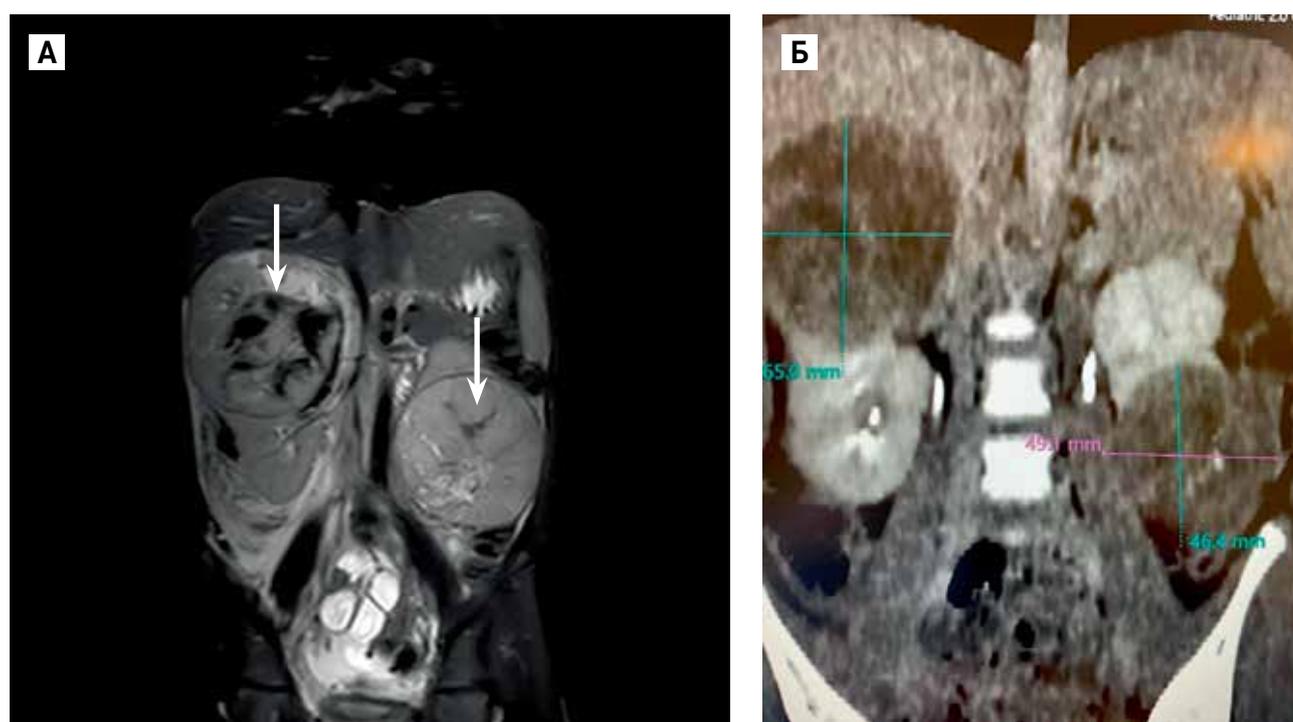
В целях определения границ опухоли выполнено интраоперационное УЗИ. Используя электрохирургию и метод водоструйной диссекции произведена резекция почки вместе с опухолью в пределах видимых здоровых тканей на границе нижнего и среднего сегментов органа (*рисунок 4*).

#### Рисунок 2

Данные МРТ (А) и компьютерной томографии (Б) пациентки с двухсторонней нефробластомой. На представленных снимках отчетливо визуализируются опухоли обеих почек (обозначено стрелками). В левой почке опухоль занимает весь верхний полюс с переходом на средний сегмент. В правой почке опухоль определяется в нижнем и частично среднем отделах.

#### Figure 2

Magnetic resonance imaging (A) and computed tomography (Б) data of the patient with bilateral nephroblastoma. The images clearly show tumors in both kidneys (as indicated by the arrows). In the left kidney, the tumor occupies the entire upper pole and extends to the middle part. In the right kidney, the tumor is located in the lower part and partially in the middle part.



Образовавшийся дефект в области лоханки оставшейся части почки длиной до 5 мм ушит проленовой нитью (7.0). Раневая поверхность почки обработана методом аргоноплазменной коагуляции и закрыта гемостатической пластиной. Два нефробластоматозных очага в среднем сегменте почки удалены с использованием электрохирургии (рисунок 5).

Контрольное интраоперационное УЗИ оставшейся здоровой паренхимы почки не выявило признаков опухоли. Паранефральная клетчатка удалена. Сделана биопсия регионарного лимфоузла.

Учитывая значительный объем выполненной операции, решено отказаться от одно-

ментного вмешательства на контралатеральной почке.

Течение послеоперационного периода без особенностей, без осложнений. В период подготовки ко второму хирургическому этапу девочке был проведен курс ПХТ.

18 апреля 2023 г. выполнена операция (2-й этап): поперечная правосторонняя лапаротомия, резекция правой почки с опухолью.

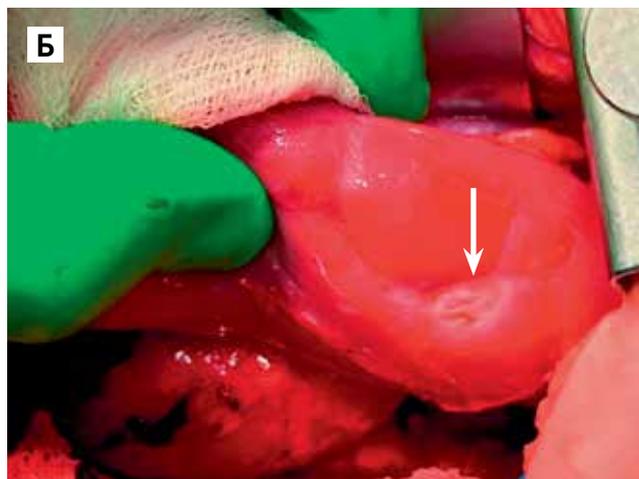
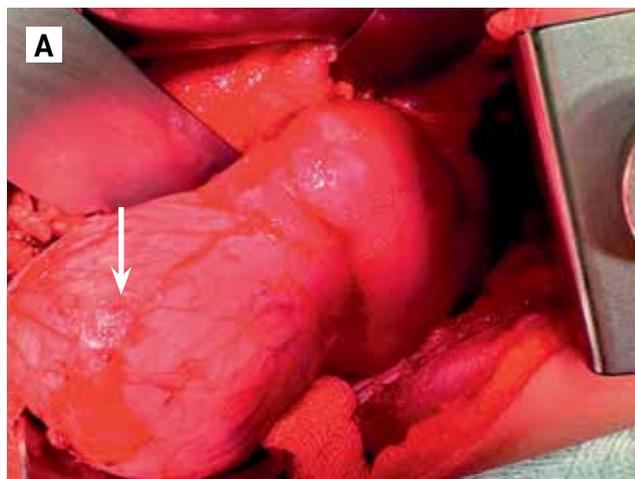
Особенностью данной операции является применение инновационных хирургических технологий: операционного экзоскопа 3D4K и флуоресцентной навигации – внутривенное введение ICG (рисунок 6).

#### Рисунок 3

А – опухоль левой почки (отмечено стрелкой) занимает весь нижний полюс, имеет гладкую поверхность, белесоватый цвет, размеры 6,0 × 5,0 × 5,0 см; Б – на передней поверхности среднего сегмента левой почки определяется опухоль белого цвета с неровным овальным контуром, размеры 5,0 × 7,0 мм (отмечено стрелкой)

#### Figure 3

A – the tumor of the left kidney (marked by the arrow) occupies the entire upper pole, has a smooth surface, is whitish in color and measures 6.0 × 5.0 × 5.0 cm; Б – on the anterior surface of the middle part of the left kidney, there is a white tumor with an uneven oval contour, measuring 5.0 × 7.0 mm (marked by the arrow)

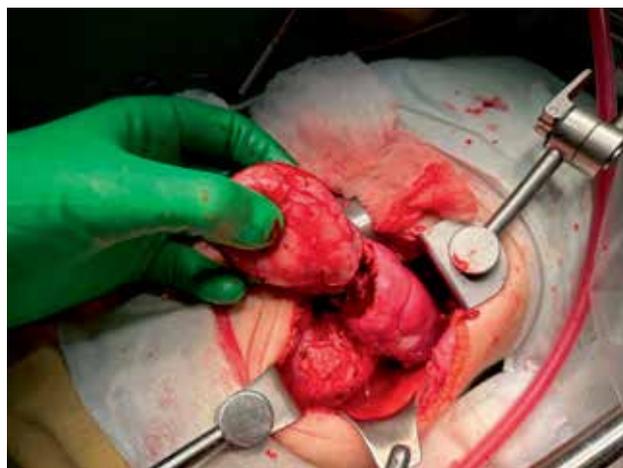


#### Рисунок 4

Резекция почки вместе с опухолью в пределах видимых здоровых тканей на границе нижнего и среднего сегментов с помощью электрохирургии и метода водоструйной диссекции

#### Figure 4

*In sano* resection of the kidney along with the tumor at the level between the lower and the middle parts of the kidney using electrosurgery and high-velocity water-jet dissection

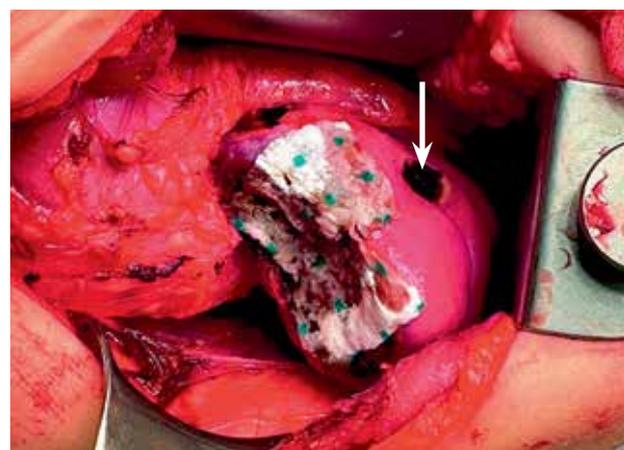


#### Рисунок 5

Раневая поверхность почки обработана методом аргоноплазменной коагуляции и закрыта гемостатической пластиной. Нефробластоматозный очаг удален электрохирургически (отмечено стрелкой)

#### Figure 5

The surgical wound was treated with argon plasma coagulation and covered with a hemostatic patch. A nephroblastomatous lesion was removed by means of electrosurgery (marked by the arrow)



Обе технологии впервые в России были использованы в детской онкохирургии при операции по поводу нефробластомы.

Правая почка с опухолью выделена из окружающих тканей. Обнаружено, что в области медиальной поверхности верхний полюс опухоли интимно прилежит к стенке нижней полой вены (рисунок 7).

Нижняя полая вена острым путем отделена от медиальной поверхности опухоли. Подпаянные к

#### Рисунок 6

Операция с использованием экзоскопа 3D4K. На мониторе изображение правой почки с опухолью (3D, 4K), многократное увеличение

#### Figure 6

3D4K exoscope-assisted surgery. A magnified image of the right kidney with the tumor (3D, 4K) on a monitor

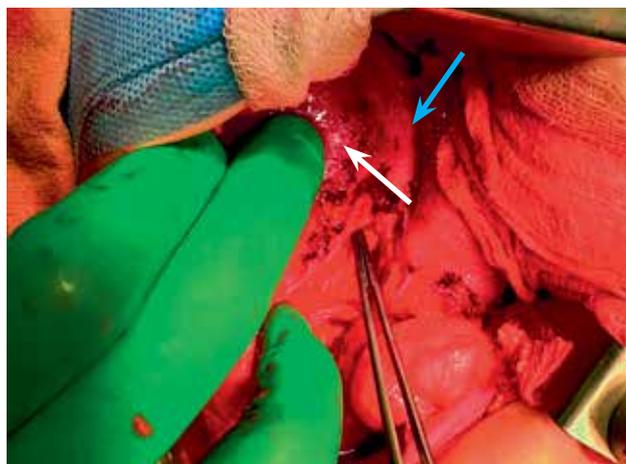


#### Рисунок 7

Стенка нижней полой вены (синяя стрелка) интимно прилежит к медиальной поверхности опухоли верхнего полюса правой почки (белая стрелка)

#### Figure 7

The wall of the inferior vena cava (blue arrow) is intimately adjacent to the medial surface of the tumor located in the upper pole of the right kidney (white arrow)



поверхности опухоли участки брюшины отсечены и оставлены на стенке новообразования.

После мобилизации почки установлено, что опухоль занимает верхний полюс и распространяется преимущественно по передней медиальной поверхности до среднего сегмента органа. Новообразование крупнобугристое с достаточно четкими контурами, белесоватого цвета, разнородной консистенции. Правый надпочечник острым путем отделен от опухоли. Признаков врастания опухоли в надпочечник нет. В целях определения границы резекции выполнено интраоперационное УЗИ. Для уточнения распространенности опухолевого процесса в почке проведена интраоперационная флуоресцентная навигация: внутривенно струйно был введен ICG, после чего произведен осмотр почки в инфракрасном свете (рисунок 8).

После определения границы резекции методом водоструйной диссекции произведено удаление верхнего полюса правой почки вместе с опухолью. Контрольное УЗИ оставшейся после резекции почки остатков новообразования не выявило. Макроскопически операция выполнена радикально, тщательный гемостаз. Раневая поверхность почки укрыта гемостатическими пластинами.

Течение послеоперационного периода без особенностей. При гистологическом исследовании операционного материала 2 проведенных операций опухолевых клеток в зоне резекции обнаружено не было (обе резекции R0), подтверждена абластичность выполненного хирургического вмешательства.

Во время открытой операции на почке у ребенка мы впервые использовали режим флуоресцентной навигации – визуализацию в узком инфракрасном свете после интраоперационного введения ICG. Это позволило наметить границу резекции между опухолью и здоровой паренхимой органа (рисунок 8Б). Кроме того, мы проводили интраоперационный ультразвуковой контроль на протяжении всей операции.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

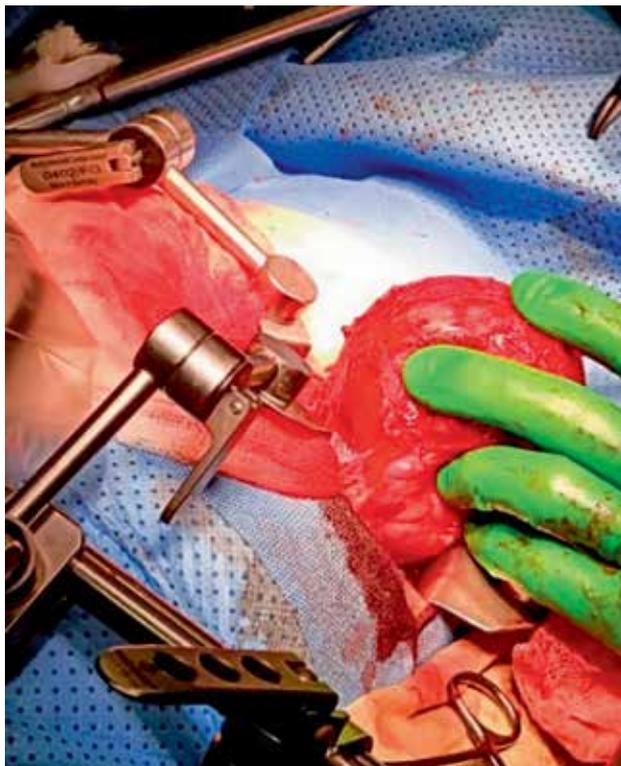
Применение экзоскопа представляет собой соединение открытой и эндоскопической хирургии. Через кожный разрез на брюшной стенке хирург, выполняя операцию своими руками, получает увеличенное (при необходимости в 26 раз) качественное 3D-изображение оперируемого органа на экране 55-дюймового монитора. Таких мониторов два: для хирурга, ассистента и операционной сестры. Для получения 3D-изображения используются специальные 3D-очки. Размеры мониторов позволяют приглашенным специалистам наблюдать за ходом операции в комфортных условиях, что так важно при проведении обучения (например, мастер-класса).

**Рисунок 8**

А – вид опухоли в обычном свете (операционная лампа); Б – вид почки с опухолью в инфракрасном свете после введения ICG. Опухоль (указано стрелкой) выглядит как окрашенная интенсивно зеленым, почти черным цветом. Белой линией отмечена зона резекции почки с опухолью (ультразвуковой контроль)

**Figure 8**

A – the tumor under white light (surgical lamp); Б – a near-infrared fluorescence image of the kidney with the tumor after the injection of indocyanine green. The tumor (marked by the arrow) appears intense green, almost black. The white line shows an area of resection of the kidney with the tumor (ultrasound control)



Хирург видит более яркое изображение по сравнению с изображением стандартных хирургических микроскопов за счет использования светодиодного (LED) источника света, благодаря которому не нагревается операционное поле. Это обеспечивает безопасность для пациента. В дополнение к визуализации в белом свете экзоскоп имеет три различных режима. Модули визуализации: в инфракрасном свете (IR), в синем свете (BL) и в узкоспектральном режиме (NBI).

В мировой литературе сообщения об использовании технологии экзомикроскопии появились лишь в последние годы.

Микрохирургия быстро стала «золотым стандартом» в нейро- и сосудистой хирургии. Однако, несмотря на свои преимущества, микроскоп не получил широкого распространения в общей хирургии. В последние годы в мировой литературе появились публикации об использовании экзоскопа 3D4K в онкохирургии взрослых, главным образом имеющиеся статьи посвящены случаям его применения в нейрохирургии. Между тем имеются отдельные сообщения об использовании новой технологии и в общей хирургической практике у взрослых.

В феврале 2020 г. сотрудники кафедры общей хирургии и хирургических специальностей отделения общей и малоинвазивной онкологической хирургии (медицинский факультет Неаполитанского университета им. Федерико II, Италия) сообщили о 7 взрослых пациентах, перенесших хирургические вмешательства с использованием экзоскопа 3D4K. Выполнены пластика паховой грыжи, дуодено-цефалопанкреатэктомия, субтотальная гастрэктомия, парааортальная объемная диссекция, операция Айвора Льюиса [2].

Экзоскоп 3D4K применяли, когда хирурги считали, что качество операции выиграет от использования сильного увеличения. По завершении операций проводился опрос всех хирургов: испытывали ли они тошноту, головокружение или напряжение глаз во время его использования. Ни один из хирургов, участвовавших в операциях, не сообщил о появлении физического дискомфорта. Это был первый отчет об использовании экзоскопа 3D4K при операциях в общей хирургии. Авторы сделали заключение, что эта высокоэргономичная технология с 3D-оптической системой с высоким разрешением 4K позволяет хирургу выполнять безопасную и точную операцию в несколько этапов, когда требуется адекватное увеличение без каких-либо побочных эффектов для врача или самой хирургической процедуры [2].

Kenta Doden и соавт. (2021) сообщили о случае использования хирургического экзоскопа 3D4K при совместном разделении печени и перевязке воротной вены при лечении гепатоцеллюлярной карциномы правой доли печени диаметром 9 см у больного

77 лет. Сначала была проведена хиларная диссекция. После этого правую воротную вену лигировали, а правую печеночную артерию и правую печеночную вену окружали хирургической лентой. Паренхиму расщепляли вдоль ишемической демаркационной линии с помощью флуоресцентной навигации после введения ICG с использованием экзоскопа 3D4K. При сравнении методов лапароскопии и использования экзоскопа авторы сделали вывод, что лапароскопия имеет преимущества улучшенной интраоперационной визуализации в глубоком и узком операционном поле. В то же время лапароскопическая операция требует опытного обучения и длительного времени работы хирурга, тогда как использование цифрового экзоскопа 3D4K не предполагает глубоких технических требований. Кроме того, применение экзоскопа 3D4K обеспечивало отличный оперативный обзор во время операции [3].

Сведения об использовании экзоскопа 3D4K в детской абдоминальной хирургии при опухолях в мировой литературе отсутствуют.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение инновационных технологий в детской онкохирургии, в том числе операционного экзоскопа 3D4K, позволяет значительно расширить границы хирургического вмешательства, пересмотреть ранее существовавшие представления об органосохраняющих операциях у детей и, что особенно важно, повысить качество операций и, следовательно, качество жизни наших пациентов.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

## ORCID

Sharoev T.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1898-3068>

## Литература / References

1. Roethe A.L., Landgraf P., Schröder T., Misch M., Vajkoczy P., Picht T. Monitor-based exoscopic 3D4k neurosurgical interventions: a two-phase prospective-randomized clinical evaluation of a novel hybrid device. *Acta Neurochir* 2020; 162 (12): 2949–61. DOI: 10.1007/s00701-020-04361-2
2. Corcione F., Silvestri V., Merol G., Dambra M., Lionetti R., Pirozzi N., et al. Use of the ORBEYE™ Exoscope in General Surgery: The Advent of Video-Assisted Open Surgery. *Surg Innov* 2021; 28 (1) 79–84. DOI: 10.1177/1553350620965344
3. Doden K., Kawaguchi M., Yoshimura T., Iwaki Y., Kato H. Case report. The impact of using a 4K 3D surgical microscope during associated liver partition and portal vein ligation for hepatocellular carcinoma treatment: A case report with operative video. *Int J Surg Case Rep* 2021; 85: 106195. DOI: 10.1016/j.ijscr.2021.106195

© 2024 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.03.2023  
Принята к печати 03.04.2023



EDN: ZAWFTC

**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-druy@yandex.ru

© 2024 by «D. Rogachev NMRCPHO»

Received 01.03.2023  
Accepted 03.04.2023

**Correspondence:**

Alexander E. Druy,

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-druy@yandex.ru

Феномен спонтанной регрессии (СР) опухолей длительное время является предметом большого интереса научного сообщества. Способность злокачественных новообразований (ЗНО) самопроизвольно (либо при незначительном медицинском вмешательстве) снижать степень злокачественности, уменьшаться в размерах или полностью исчезать упоминается в литературе с конца XIII века [1]. Тем не менее, несмотря на длительность упоминаний и научно-технический прогресс, точные причины СР опухолей остаются неизвестными.

На сегодняшний день описано множество случаев самопроизвольной ремиссии ЗНО, но лучше всего изучена биология СР детской опухоли нейробластомы (НБ). Это заболевание может характеризоваться крайне разнообразным течением и, как следствие, прогнозом. Так, НБ, манифестирующая у детей первых 18 месяцев жизни, характеризуется общей выживаемостью 88% с явлениями регрессии на фоне проведения низкодозной химиотерапии либо даже без терапевтического вмешательства [2]. В то

же время для НБ могут быть характерны агрессивное течение и невосприимчивость к многокомпонентному лечению: например, в группе пациентов старше 12 лет общая выживаемость составляет менее 10% [3].

Такая значительная клиническая гетерогенность делает НБ привлекательной моделью для изучения причин, вследствие которых ЗНО могут самопроизвольно регрессировать. В значительном количестве исследований сравнивались биологические черты НБ низкого (с высокой частотой регрессии) и высокого (с наихудшим прогнозом) риска, в результате были выявлены отличия в экспрессионном профиле генов в разных подтипах опухоли [4, 5]. G.M. Brodeur предложил 4 возможных причины СР НБ: депривация нейротрофиновых сигналов, потеря теломеразной активности, действие гуморального или клеточного иммунитета и изменения эпигенетического ландшафта [6]. Известно несколько процессов, составляющих основу регрессии НБ, такие как апоптоз [7], аутофагия [8], ферроптоз [5], дифференци-

DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

# Возможные механизмы созревания нейрогенных опухолей

И.А. Зверев<sup>1, 2</sup>, А.Е. Друй<sup>2, 3</sup>

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

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

<sup>3</sup>ГАУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

В последнее время произошло значительное развитие методов изучения морфологии и молекулярных процессов в тканях, клетках и субклеточных структурах. Благодаря этому появилась возможность получения качественно нового представления о причинах ранее необъяснимых клинических явлений в онкологии. Одним из наиболее загадочных феноменов является редкое парадоксальное свойство злокачественных новообразований становиться доброкачественными. В данном обзоре мы критически рассматриваем существующие гипотезы о механизмах, лежащих в основе созревания нейрогенных опухолей, с учетом новых данных об их происхождении и биологии и оцениваем перспективы применения этих знаний в клинике.

**Ключевые слова:** созревание, дифференцировка, нейрогенные опухоли, эмбриональные опухоли, нейробластома, опухоли центральной нервной системы

Друй А.Е. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2024; 23 (3): 176–97.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

## Potential mechanisms of neurogenic tumor maturation

I.A. Zverev<sup>1, 2</sup>, A.E. Druy<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup>The N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>2</sup>The Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup>Research Institute of Medical Cell Technologies, Yekaterinburg

In the past years, a significant progress has been achieved in the development of techniques to study morphology and molecular processes within tissues, single cells, and even subcellular structures. This has led to qualitatively new insights into the causes of certain previously unexplained clinical phenomena in oncology, including the rare and paradoxical ability of malignant tumors to become benign. In this review, we critically analyze the existing hypotheses regarding the mechanisms underlying neurogenic tumor maturation, taking into consideration recent data on their origins and biological properties. We also evaluate the potential implications of this knowledge for clinical practice.

**Key words:** maturation, differentiation, neurogenic tumors, embryonal tumors, neuroblastoma, central nervous system tumors

Druy A.E., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2024; 23 (3): 176–97.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-3-176-197

ровка [2] и ряд других. Последний из перечисленных механизмов является одним из наиболее благоприятных, так как трансформация злокачественных клеток в нормальные исключает побочные (в том числе токсические) эффекты, связанные с гибелью клеток [9]. В данной работе проанализирована состоятельность существующих гипотез о СР с учетом результатов последних исследований биологии НБ, объединены имеющиеся данные о дифференцировке НБ и сделана попытка выявить общие закономерности между созреванием данной опухоли и других ЗНО.

### Механизмы созревания

#### **Связь процессов нормального эмбриогенеза с происхождением нейробластомы**

В течение века [10] клиницисты регистрируют дифференцировку и регрессию НБ, однако природа этого явления длительное время оставалась неясной. Тем не менее появились новые методы, позволяющие сочетать исследование единичных клеток с высокой производительностью (в первую очередь пространственная транскриптомика единичных клеток и ChIP-seq-метод). Их применение значительно углубило знания о причинах гетерогенности опухоли, улучшило понимание связи между развитием новообразований и нарушением развития и дифференцировки тканей. Так, R. Dong и соавт. установили, что онкогенез НБ является рекапитуляцией эмбриогенеза симпатобластов и хромаффинных клеток [11]. В дальнейших исследованиях были установлены гены, экспрессия которых в клетках НБ отличается от таковой в неопухлевых клетках, а также определено наличие четкой корреляции между степенью дифференцировки НБ и фенотипом опухоли и прогнозом заболевания [12].

На данный момент известно, что НБ развивается из вентролатеральных клеток нервного гребня, в норме отделяющихся от нервной трубки и мигрирующих с последующим образованием органов симпатической нервной системы (СНС). Под воздействием транскрипционных факторов и в зависимости от положения на протяжении rostro-каудальной оси клетки дифференцируются. В ходе первой волны дифференцировки (так называемого первого расщепления) сенсорная линия (дающая начало глии и нейронам) отделяется от вегетативно-мезенхимальной, представленной меланоцитами, остеокластами, хондроцитами и бипотентными автономно-мезенхимальными предшественниками. Впоследствии происходит «второе расщепление», в ходе которого последние образуют клетки мезенхимальной и симпатoadrenalовой линии дифференцировки [13].

Крайне примечательным является то, что источником развития НБ помимо симпатобластов вненадпочечниковой локализации являются предшественники

шванновских клеток (Schwann-cell progenitors, SCPs), дающие начало внутринадпочечниковым симпатобластам. Это происходит на более поздних стадиях развития эмбриона и клетки НБ, произошедшие от SCPs, обладают большей злокачественностью [11]. Исходя из этого, можно предположить, что SCPs, персистируя, а позже малигнизируясь, играют роль в клеточной пластичности и эволюции НБ, изначально развившейся из «раннего» источника (вненадпочечниковых симпатобластов), а также могут являться независимым источником НБ надпочечниковой локализации. В пользу последнего говорит то, что в норме SCPs дают начало большинству хромаффинных клеток мозгового вещества надпочечников [2], и данные J. Sriha и соавт., доказывающие гипотезу о том, что НБ в надпочечниках и НБ в симпатических ганглиях происходят из различных «клеток-основателей» [14].

Важным прорывом в понимании причин гетерогенности НБ стало выделение 2 субпопуляций нейробластов – недифференцированных клеток с мезенхимальными (MES) чертами и более зрелых адренэргических (ADRN) клеток с характерной морфологией [15], определяющих их суперэнхансерами [16] и транскрипционными цепями [17], включающими 369 и 485 генов для ADRN- и MES-типов соответственно. ADRN-клетки похожи на нейроны СНС экспрессией нейронспецифических филаментов, морфологией и секрецией нейромедиаторов, а также имеют сходство с хромаффинными клетками – продуцируют катехоламины. MES-клетки имеют морфологически вытянутую форму, адгезивны к субстрату, отличаются продукцией коллагена, фибронектина и виментина, наиболее значимо экспрессирующимся в ненейрональных производных нервного гребня (в особенности в SCPs, субэпикардимальной мезенхиме и меланоцитах). Для MES-типа также характерно важное свойство – большая, чем у ADRN-типа, резистентность к воздействию химиопрепаратами [17], но при этом большая иммуногенность. Было установлено, что при индукции трансформации ADRN-клеточной линии (с амплификацией *MYCN*) в мезенхимальное состояние полностью восстанавливалась восприимчивость клеток к стимуляции Toll-like рецепторов: активация TLR3 у MES НБ *in vitro* привела к секреции провоспалительных цитокинов, обогащению воспалительных транскриптомных сигнатур и повышенному уровню T-клеточной и NK-опосредованной цитотоксичности [18, 19].

В данном контексте примечательно исследование о природе терапевтического эффекта ретиноидов, активно используемых в клинике с целью ингибировать рост и спровоцировать дифференцировку НБ и ряда других опухолей [20]. По данным M.W. Zimmerman и соавт., полностью транс-рети-

новая кислота, активный метаболит изотретиноина, способна «перепрограммировать» регуляторные цепи транскрипционных факторов ADRN-клеток НБ с ADRN-типа на ретино-симпатический тип, в результате чего уровень экспрессии генов *MYCN*, *GATA3*, *PHOX2B* и *ASCL1* снижался, а генов *RARA*, *HAND2*, *ISL1*, *TBX2*, *TBX3*, *MEIS1* и *SOX4* – повышался. Это способствовало дифференцировке ADRN-нейробластов в зрелые нейроны СНС [21]. В отношении MES-клеток описано иное свойство: они не только резистентны к действию ретиноевой кислоты, но синтезируют ее и нуждаются в ней для поддержания пролиферации [22].

И, наконец, необходимо отметить способность данных субпопуляций к взаимной трансформации в клеточной культуре [23] и *in vivo* [22], что вкупе с меньшей восприимчивостью MES-клеток к химиотерапии и терапии ретиноидами позволяет считать это причиной рецидивирования НБ высокого риска. На основании этого М. Zeineldin и соавт. предложили следующую гипотетическую модель. MES-нейробласты представляют минорную популяцию в ткани опухоли на момент диагностики, так как пролиферируют медленнее либо находятся в состоянии покоя. Воздействие химиотерапии элиминирует быстро делящиеся ADRN-клетки, а популяция MES-клеток выживает, впоследствии давая начало новым ADRN-нейробластам. При этом терапия, индуцирующая дифференцировку симпатобластов и ADRN-клеток, но не MES-клеток, способна лишь отсрочить рецидив, но не становится куративной. Итог – выживаемость пациентов с рецидивирующей НБ находится на уровне ниже 10% [2].

Суммируя вышесказанное, стоит отметить, что дальнейшее углубление знаний об особенностях ADRN- и MES-клеток НБ, их склонности к индуцированной либо спонтанной дифференцировке в различных условиях перспективно. Кроме того, необходимо продолжать исследования в целях поиска взаимозависимостей между клиническими особенностями НБ (например, возрастом манифестации) и ее биологическими свойствами. Так, для НБ, манифестирующей в старшем возрасте, характерны прогрессирующее течение с рецидивами, значительно худший прогноз и устойчивость к проводимой терапии. Такие черты характерны для НБ с высокой пропорцией MES-клеток [13].

Далее в данной работе будет прицельно рассмотрена связь ряда генов и других факторов с процессами эмбриогенеза в норме, регрессией и дифференцировкой НБ и других неоплазий.

### **Влияние нейротрофинов**

Одним из ключевых факторов, регулирующих развитие органов центральной нервной системы

(ЦНС) и периферической нервной системы, является группа нейротрофных рецепторных тирозинкиназ. Эта группа включает в себя рецепторы TrkA, TrkB и TrkC (кодируются генами *NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3* соответственно) [6]. Роль TrkA и уровня его лиганда, фактора роста нервов (nerve growth factor, NGF), заключается в инициации дифференцировки предшественников клеток СНС в случае их правильного положения в органе или ткани либо в противном случае апоптоза [24]. Высокий уровень экспрессии TrkA клетками НБ многие авторы связывают с благоприятной клиникой и биологией: манифестация в младенчестве, ранняя стадия опухоли (1 либо 4S), отсутствие амплификации гена *MYCN* и высокая выживаемость [25, 26]. При культивировании таких клеток с экзогенным NGF они подвергаются дифференцировке в клетки ганглионейромы, но их культивирование без NGF вызывает апоптоз в течение недели [26, 27]. Тем не менее изначально мигрирующие клетки-предшественники нервного гребня и клетки благоприятной НБ, экспрессирующие TrkA, не подвергаются апоптозу, несмотря на недостаток NGF. Причиной этому может быть первоначальная зависимость от других факторов либо экспрессирование TrkAIII, изоформы TrkA, с последующим «переключением» на TrkA и появлением зависимости от NGF, что может объяснять появление НБ, а позже ее CP у пациентов младшего возраста [6].

НБ, в клетках которой отмечался высокий уровень экспрессии TrkB и его лиганда, нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), отличается неблагоприятными клиническими и биологическими характеристиками [28]. BDNF в норме присутствует в ЦНС, тканях сердца, легких и скелетных мышц и необходим для развития периферических симпатических и сенсорных нейронов [29–31], формирования долговременной памяти [32]. Однако, несмотря на ключевую роль в физиологических процессах, отмечено значение данного фактора в онкогенезе – ингибирование активности апоптотических белков, ускорение клеточного роста, индукция пролиферации, метастазирование и невосприимчивость к стандартным режимам химиотерапии [33, 34]. Повышенный уровень BDNF отмечен при раке простаты, шейки матки и опухолях мозга [35–37].

Количество BDNF в сыворотке крови значительно коррелирует с интенсивностью развития органов нервной системы. С момента рождения его концентрация снижается после скачкообразного повышения в неонатальном периоде [38]. При этом Х. Xiong и соавт. показали, что уровень экспрессии TrkB/BDNF в НБ стадий 3 и 4 повышен на 100% и близок к нормальным показателям неонатального периода и предположили, что данный фактор является главной причиной срыва регрессии некоторых

младенческих НБ [39]. В дальнейшем исследовании авторы отметили, что концентрация сывороточного BDNF у пациентов с НБ после проводимого лечения уменьшалась в случае полной ремиссии, но увеличивалась при рецидиве, что не только подчеркивает роль TrkB/BDNF в прогрессии заболевания, но и делает уровень BDNF перспективным маркером неблагоприятного прогноза НБ [40].

Терапевтическое ингибирование нейротрофиновых рецепторов является многообещающим подходом в лечении НБ. Trk-ингибиторы второго поколения способны ингибировать все 3 типа рецепторов, что позволяет использовать один и тот же препарат для таргетной терапии и инициации регрессии благоприятных TrkA<sup>+</sup> и неблагоприятных TrkB<sup>+</sup> НБ [6].

### **Потеря способности поддерживать длину теломер**

Теломеры – специализированные участки на концах хромосом, представленные некодирующей повторяющейся последовательностью нуклеотидов TTAGGG (у позвоночных). Их значение заключается в обеспечении правильной репликации ДНК, а также защите хромосом от опознания их клеткой как поврежденной ДНК [41]. Однако по причине того, что ДНК-полимераза нуждается в праймере для инициации репликации, теломеры укорачиваются с каждым циклом репликации, что не позволяет клетке делиться бесконечно [42]. Приобретение клетками способности к поддержанию длины теломер (telomere maintenance mechanisms, TMM) и, как следствие, обретение «репликативного бессмертия» признано одним из ключевых признаков ЗНО [43]. Сохранение длины концевых участков хромосом возможно при помощи 2 механизмов: действие фермента теломеразы в результате активации гена *TERT* и так называемое альтернативное удлинение теломер [44]. В случае НБ высокая теломеразная активность ассоциирована с агрессивностью опухоли и неблагоприятным прогнозом, в то время как большинство НБ стадии 4S обладают низкой активностью фермента либо короткими теломерами [45–48].

Спонтанную инактивацию теломеразы G.M. Brodeur и соавт. считают вероятным механизмом CP НБ и, возможно, других ЗНО [6]. При исследовании клеточных линий НБ было обнаружено, что выключение фермента приводит к снижению злокачественности и усилению апоптоза [49]. Сравнительный анализ НБ у мышей с высокой и низкой экспрессией *TERT* показал, что изначально опухоли в обеих группах имели сходную морфологию и паттерны экспрессии генов, но позже *TERT*-дефицитные НБ дифференцировались до зрелой ганглионейробластомы, что сопровождалось массивным транскрипционным репрограммированием – снижением

экспрессии генов, ассоциированных с клеточным циклом и повышением маркеров дифференцировки шванновских клеток, нейронов и хромаффинных клеток [50]. Кроме того, В. Lopes-Bastos и соавт. показали, что реактивация теломеразы на поздних стадиях развития меланомы является важным элементом прогрессирования опухоли. В противном случае опухоль претерпевает стагнацию роста и даже регрессирует в связи с «автономными» (остановка клеточного цикла, апоптоз, меланоцитарная дифференцировка) и «неавтономными» (иммуноопосредованное отторжение) механизмами [51].

Следовательно, потеря опухолевыми клетками способности поддерживать длину теломер либо изначальное отсутствие таковой может определять фенотип клеток, коренным образом влияя на основные клеточные процессы и индуцировать регрессию неоплазии через целый ряд механизмов. Подтверждают это данные S. Ackermann и соавт.: CP ни разу не была отмечена у TMM-положительных НБ, но TMM-отрицательные опухоли были способны регрессировать даже при наличии мутаций, ассоциированных с агрессивным течением заболевания. Было установлено, что наличие/отсутствие активации *TERT* либо альтернативного пути удлинения теломер у НБ является фактором ее разделения на 2 клинических фенотипа, а идентификация фенотипа у пациентов может быть информативным способом стратификации на группы риска [48].

Отдельного внимания заслуживают данные E.Y. Yu и соавт. о взаимном влиянии TMM и ADRN/MES-фенотипов злокачественных нейробластом. Стойкое снижение активности теломеразы индуцирует трансформацию ADRN-клеток в MES-клетки и обратно при восстановлении работы фермента. Более того, наблюдается обратный эффект: фармакологическое превращение ADRN-клеток в MES-клетки (посредством воздействия бромдезоксипридина на клеточные линии НБ) значительно инактивирует теломеразу [52]. Также авторы подтвердили существовавшую гипотезу о наличии положительной обратной связи между степенью экспрессии *MYCN* и *TERT* и предположили, что в трансформации нейробластом эти факторы вкуче с *NOTCH1* и *PRRX1* действуют синергически, амплифицируя либо стабилизируя друг друга [52, 53]. Однако вместе с потерей активности теломеразы во время ADRN-MES-перехода клетки снижают уровень факторов теломерных повторов 1 и 2 (TRF1, TRF2). TRF1 ответственен за снижение связывания теломеразы с теломерами [54], а TRF2 – за более быстрое укорочение теломер [55]. Поэтому снижение их уровня может быть адаптивным механизмом MES-клеток в ответ на потерю активности удлиняющего фермента [52].

Суммируя вышесказанное, можно предположить следующее: активность ТММ является одним из основных факторов, препятствующих способности ЗНО к СР, в том числе созреванию в более доброкачественные образования. Изучение явлений, ведущих к самопроизвольной потере ТММ, и разработка терапевтических подходов, нацеленных на инактивацию ТММ, могут быть использованы не только для ограничения потенциала роста опухоли, но и для инициации ее дифференцировки и изменения ее иммуногенности [52].

#### **Влияние опухолевого микроокружения**

Репертуар конечных путей дифференцировки клеток нервного гребня определяется их локализацией на протяжении росто-каудальной и дорсо-вентральной осей развивающегося эмбриона [2]. В зависимости от их местоположения они способны давать начало, например, как структурам зубов, так и хромаффинным клеткам мозгового вещества надпочечников. При трансплантации туловищных производных нервного гребня в краниальную область они начинают дифференцироваться в структуры MES-линии, характерные для области черепа, и наоборот [56, 57]. Следовательно, путь специализации клеток нервного гребня в значительной степени зависит от неклочечных автономных сигналов [58], что наводит на мысль о возможности влияния определенных сигналов, в том числе опухолевого микроокружения, на поведение НБ.

Влияние микроокружения на опухоль связывается с повышением ее агрессивности, сниженным ответом на терапию и ухудшением прогноза [59]. Для НБ это также свойственно. Образованное иммунными клетками, мезенхимой, стромой и плотным экстрацеллюлярным матриксом микроокружение НБ создает благоприятную среду для опухоли, поддерживает популяцию опухолевых стволовых клеток и создает значимые препятствия для различных вариантов терапии [60]. Исключением является влияние шванновских клеток (леммоциты) на патогенез НБ. В отличие от вышеупомянутых SCPs, образующих хромаффиноподобные НБ с высокой злокачественностью, неопухолевые шванновские клетки способствуют дифференцировке опухоли [61]. K.W. Pajtler и соавт. выявили механизм взаимодействия между клетками *NTRK1*-экспрессирующей НБ и шванновскими клетками: первые секретируют белок *NRG1*, стимулирующий пролиферацию прилегающих шванновских клеток, а они, в свою очередь, продуцируют *NGF*, стимулируя дифференцировку [62]. T. Weiss и соавт. провели сравнительный анализ стромальных шванновских клеток в НБ, созревших в ганглионевромы, и шванновских клеток, обеспечивающих регенерацию

поврежденных периферических нервов. Выяснилось, что процесс влияния шванновских клеток на созревание НБ подобен их влиянию на процессы нейритогенеза и посттравматической регенерации [63]. При повреждении нервов шванновские клетки дедифференцируются, вновь запускают клеточный цикл и приобретают способность к миграции, что схоже с процессами, происходящими в опухоли [63–65]. Для восстановления нервных структур леммоциты секретируют различные нейротрофины и белки аксонального наведения, которые индуцируют нейрональную дифференцировку и уменьшают пролиферацию опухолевых клеток [63].

Кроме непосредственного воздействия на НБ стромальные шванновские клетки влияют на другие компоненты ее микроокружения. Во-первых, отмечено, что леммоциты экспрессируют МНС-II и выделяют хемокины, рекрутирующие макрофаги и Т-клетки и модулирующие их активность. Во-вторых, общей для опухолевых и «восстановительных» шванновских клеток является экспрессия компонентов базальных мембран, металлопротеиназ и белков внеклеточного матрикса, что говорит о способности шванновских клеток ремоделировать структуру микроокружения опухоли, аналогично их способности восстанавливать структуру нерва [63]. Значимость этих данных подтверждают несколько фактов. Известно, что строма НБ с низким количеством леммоцитов коррелирует с неблагоприятным прогнозом [66]. Также отмечено, что численность шванновских клеток является фактором, регулирующим опухоль-ассоциированные фибробласты (*cancer-associated fibroblasts*). При недостатке шванновских клеток в микроокружении НБ возрастает количество и активность фибробластов, что способствует высокой злокачественности опухоли, активному ангиогенезу, метастазированию и резистентности к лечению [67].

В результате изучения опухолевых и регенеративных леммоцитов T. Weiss и соавт. определили роль белка *EGFL8*, нейритогена, в патогенезе НБ. Экспрессия *EGFL8* повышена в обоих типах шванновских клеток, а его рекомбинантная форма индуцирует нейрональную дифференцировку с той же эффективностью, что *NGF* [63].

Дальнейшая задача исследователей – продолжать изучать механизмы влияния леммоцитов на опухоль и восприимчивость НБ высокого риска к действию как шванновских клеток, так и отдельно секретируемых ими факторов. В частности, известно, что *NTRK1*-отрицательные опухоли невосприимчивы к *NGF*, но при этом шванновские клетки способны ингибировать рост и стимулировать дифференцировку клеток НБ высокого риска [63].

### Значение иммунной системы

Среди черт, отличающих НБ с неблагоприятным прогнозом от благоприятной, в том числе спонтанно регрессирующей, НБ, отмечен ряд признаков, указывающих на роль иммунной системы в процессе регрессии опухоли. В частности, пролиферирующие Т-клетки в НБ стадии 4S располагаются близко к опухолевым клеткам, в то время как в опухоли стадии 4 расположение Т-клеток более отдаленное. Кроме того, для НБ стадии 4S характерно большее число Ki-67<sup>+</sup> CD3<sup>+</sup>-лимфоцитов, CD4<sup>+</sup>-наивных клеток, CD4<sup>+</sup>-клеток памяти,  $\gamma\delta$ -Т-клеток, M2-макрофагов, дендритных клеток, активированных тучных клеток. В то же время в микроокружении неблагоприятной НБ наблюдается повышенное количество плазмоцитов [68, 69]. И даже в пределах группы НБ высокого риска для опухолей с амплификацией гена *MYCN* характерна более слабая инфильтрация CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, чем у неблагоприятных НБ без амплификации *MYCN* [70]. Интерес представляет тот факт, что прогноз лучше у пациентов, страдающих от опсоклонус-миоклонус-синдрома. При данном паранеопластическом синдроме обнаруживаются антинейрональные иммуноглобулины G, обуславливающие NK-опосредованную цитотоксичность [71–73].

Кроме вышеупомянутого, выявлена группа дифференциально экспрессируемых генов у НБ стадий 4 и 4S, связанных, по мнению L. Cao и соавт., с модуляцией иммунной системы: *BMP7*, *GDF6*, *PLXNA4*, *RORB*, *AGT* и *OGN*. Аргументировали авторы это тем, что помимо участия в дифференцировке нейронов данные гены одновременно обладают функцией регуляции фосфорилирования белка SMAD, активирующего путь тканевого фактора роста-бета, который, в свою очередь, способен ингибировать действие различных иммунных клеток [74].

Тем не менее степень дифференцировки НБ является не следствием интенсивности иммунного ответа, а ее причиной. Так, низкий уровень экспрессии MHC-I, вероятно, отражает не его подавление, а недифференцированное состояние нервного гребня, что подтверждается низкой мутационной нагрузкой (и, как следствие, низкой антигенностью) НБ и детских опухолей в целом [75–77]. Более того, доказана прямая корреляция между степенью дифференцировки, антигенности и восприимчивостью опухоли к действию цитотоксических CD8<sup>+</sup>- и NK-клеток [78]. Поэтому на данный момент можно лишь полагать, что иммунная реакция является по большей мере дополнительным механизмом регрессии НБ (которая происходит вследствие других механизмов), но не инициирующим фактором.

### Изменения эпигенетического ландшафта

В последнее время все больше внимания уделяется влиянию различных факторов на фенотип

клетки без непосредственного изменения последовательности нуклеотидов кодирующих цепей ДНК и РНК. На экспрессию генов могут повлиять метилирование промоторов, модификация гистонов, действие микроРНК или ремоделирование хроматина. Такие изменения могут изменять транскрипционные программы, способствуя прогрессии заболевания, повышая пластичность опухолевых клеток, либо напрямую подвергать репрессии онкосупрессоры [79].

В дифференцировке НБ значение может иметь EZH2 – рабочая ферментативная субъединица репрессивного комплекса 2 (polycomb repressive complex 2, PRC2). Высокая экспрессия этого белка связана с неблагоприятным прогнозом больных НБ [80].

Помимо НБ экспрессия EZH2 повышена в клетках рака простаты, молочной железы, мочевого пузыря, желудка, легкого и печени [81, 82]. Функции фермента заключаются в подавлении опухолевых супрессоров (посредством метилирования H3K27me), транскрипционной активации целевых генов и метилированию негистоновых белков [83–85]. В отношении НБ важно то, что EZH2 подавляет экспрессию *NTRK1*, тем самым поддерживая недифференцированное состояние клеток. Значимая корреляция была выявлена между экспрессией *MYCN* и *EZH2*, а также определено, что *MYCN* связывается с промотором *EZH2* и усиливает метилирование H3K27me, что препятствует созреванию [80, 86]. Более того, при ингибировании фермента клетки НБ претерпевают дифференцировку [80].

EZH2 – не единственный фактор, влияющий на степень метилирования H3. Лизин-(K27)-гистон-деметилаза *KDM6B* – эпигенетический активатор дифференцировки НБ: экспрессия ее снижена в НБ высокого риска и повышена в зрелых опухолях [87]. Данные о конвергенции многих путей на регуляции триметилирования H3 по остатку лизина 27 говорят о значимости этого явления и делают фармакологическое деметилирование H3K27me перспективной терапевтической стратегией [87].

Ацетилирование гистонов – эпигенетическая модификация, ведущая к повышению экспрессии генов [88]. Данный процесс проходит при помощи группы гистоновых ацетилтрансфераз, а гистоновые деацетилазы (histone deacetylase, HDAC) катализируют обратный процесс [89]. Степень экспрессии HDAC8 и HDAC10 прямо коррелирует с агрессивностью НБ [90, 91]. Отмечено, что лекарственное отключение HDAC8 *in vitro* и *in vivo* приводило к подавлению пролиферации и индукции дифференцировки опухоли [92].

Метилирование ДНК в основном связано с репрессией транскрипции [93]. Это основной эпиге-

нетический механизм, и даже незначительные его нарушения могут приводить к появлению ЗНО и их прогрессии [94]. Доказано, что для НБ стадии 4S характерны паттерны метилирования, отличные от НБ других стадий [95]. В созревании НБ играет роль ДНК-метилтрансфераза 3B7 (DNMT3B7): ее экспрессия выше в клетках ганглионейробластомы, чем НБ, что связано с положительной регуляцией активности генов, вовлеченных в сигнальный путь ретиноевой кислоты [96].

И, наконец, одной из потенциально важных эпигенетических причин дифференцировки НБ является *ARID1A* – субъединица хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF. Вui и соавт. показали, что *ARID1A* напрямую супрессирует *TERT*. Также было выявлено, что для НБ, дифференцированной под действием изотретиноина, характерны повышенная экспрессия *ARID1A* и пониженная экспрессия *TERT*, а для незрелой НБ высокого риска – обратная ситуация [97].

#### **Роль гормонов**

Среди многих процессов, в результате которых НБ с амплификацией гена *MYCN* сохраняют недифференцированное состояние, является регуляция кластера микроРНК 17~92 с репрессией ядерных гормональных рецепторов –  $\alpha$ -рецептора к эстрогену ( $ER\alpha$ ) и рецептора к глюкокортикоидам (GR) [98, 99]. GR вовлечен в рост, пролиферацию клеток, способствует нейрональной пластичности во время развития нервной системы [100]. Повышенная экспрессия  $ER\alpha$  отмечена в симпатических ганглиях плода [98], фетальной коре надпочечников и MES-клетках НБ [101]. Эстроген-восприимчивый В-бокс-белок (estrogen-responsive B box protein) восстанавливает чувствительность к производным ретиноевой кислоты у резистентных клеток, подавляет фосфорилирование циклина D1 и pRb, что может способствовать дифференцировке НБ [102]. Помимо этого, одновременно стимуляция GR,  $ER\alpha$  и рецептора ретиноидов  $\alpha$  ( $RAR\alpha$ ) значительно (в большей степени, чем воздействие ретиноидов без эстрогенов и глюкокортикоидов) потенцирует нейрональную дифференцировку НБ, запускает ряд метаболических изменений и снижает опухолевую нагрузку. На основе этих данных было сделано предположение о синергизме действия рецепторов с их активацией на разных стадиях дифференцировки: экспрессия  $ER\alpha$  в недифференцированных клетках инициирует созревание, поддерживаемое активируемыми GR в транзиторных стадиях и завершаемое при стимуляции  $RAR\alpha$  в более зрелых клетках [103].

R. Shaku и соавт. обнаружили другое действие эстрогенов на нейрональное созревание НБ:  $17\beta$ -эстрадиол способен смягчать эффект пода-

вления созревания клеточной линии SH-SY5Y, вызванного при повышении экспрессии WNT1 с индукцией нейровоспалительной реакции [104].

#### **Созревание опухолей центральной нервной системы**

Созревание НБ встречается значительно чаще, чем опухолей, локализующихся в ЦНС. Поэтому намного меньше известно о возможных причинах их дифференцировки. Тем не менее существуют общие закономерности этих процессов.

#### **Медуллобластома**

Медуллобластома (МБ) – это злокачественная опухоль мозжечковой области, встречающаяся преимущественно в детском возрасте. Выделено 4 гистологических типа МБ: классическая МБ (СМБ), десмопластическая/нодулярная МБ (DNMB), МБ с экстенсивной нодулярностью (MBEN) и крупноклеточная/анапластическая МБ.

Описано лишь несколько разрозненных клинически значимых случаев экстенсивного созревания МБ, когда подтвержденное повышение степени дифференцировки опухоли привело к изменению ее поведения (таблица 1). При этом для МБ с явлениями нодулярности (DNMB и MBEN) характерна так называемая фокальная дифференцировка: узелки из клеток со сниженным ядерно-цитоплазматическим соотношением и нейроноподобным фибриллярным матриксом («бледные островки») чередуются с участками плотно расположенных митотически активных клеток, продуцирующих богатый ретикулином экстрацеллюлярный матрикс [105, 106]. Гистология MBEN представляет собой крайнюю степень данного явления: «бледные островки» более протяженные и содержат небольшие клеточки, напоминающие центральную нейроцитому [106]. Ранее по причине морфологических сходств ряд авторов называли MBEN «церебеллярной НБ» [105]. Кроме того, этот тип подвергался созреванию чаще всего из описанных случаев созревания МБ (6/13, 46%; суммарно с DNMB – 9/13, 69%). MBEN дифференцировалась в ганглиоцитому (ГЦ) (4/6, 67%), однако в 2 (33%) случаях была отмечена глиальная дифференцировка. DNMB также созревала в ГЦ и ГГ. Помимо этого, D.X. Cai и соавт. описали случай нейрональной дифференцировки DNMB с последующим рецидивом в СМБ, значительным повышением агрессивности течения заболевания и летальным исходом [105]. СМБ также способна к дифференцировке, но реже, чем MBEN и DNMB (2/13, 15%). Результатом созревания в обоих случаях являлась ГЦ [107, 108].

Существует 2 точки зрения на причины дозревания МБ. В подавляющем большинстве клинических случаев опухоль дифференцировалась в более

доброкачественные образования после определенного объема медицинского вмешательства (химиотерапия, лучевая терапия), что позволяет считать лечение триггером созревания. Однако нельзя исключать вариант существования внутриклеточных процессов, способных привести опухолевые клетки в более дифференцированное состояние, в том числе после иницирующего влияния терапии (аналогично случаям МБ) [106].

К сожалению, на сегодняшний день знания о молекулярных процессах, объясняющие дозревание МБ и фокальную дифференцировку в узелках нодулярных МБ, крайне ограничены, однако выявлено несколько закономерностей. T.N. Suresh и соавт.

отметили, что низкодифференцированные клетки MBEN в межузелковых зонах в значительной степени экспрессировали белок Vcl-2, в то время как в более зрелых узелковых клетках белок почти отсутствовал [115]. Примечательно, что в СМВ белок Vcl-2 был обнаружен лишь в 23% случаев с обратной корреляцией с экспрессией синаптофизина – маркера зрелости нейронов. Это показывает, что данный фактор преимущественно экспрессирован недифференцированными СМВ [116]. По причине таких закономерностей некоторые авторы называют Vcl-2 «маркером нейрональной незрелости» [117]. Vcl-2 – один из ключевых белков, препятствующих апоптозу. Он принадлежит к одноименному семейству белков,

**Таблица 1**  
Описанные в литературе случаи созревания МБ

**Table 1**  
Cases of maturation of medulloblastoma (MB) described in the literature

№	Диагноз Diagnosis	Пол, возраст пациента Patient's sex, age	Срок созревания Time of maturation	Результат созревания Result of maturation	Исход Outcome	Источник Source
1.	СМВ	Женский, 8 лет Female, 8 years old	3 мес 3 months	Меланоцитарная дифференцировка/ ГЦ Melanocytic differentiation/GC	Жива в течение 24 мес Alive for 24 months	[107]
		Мужской, 11 лет Male, 11 years old	28 мес 28 months	ГЦ GC	Без признаков заболевания в течение 11 мес No signs of disease for 11 months	[108]
2.	DNMB	Мужской, 3 мес Male, 3 months old	8 мес (дифференцировка) 5 мес (рецидив) 8 months (differentiation) 5 months (relapse)	Нейрональная дифференцировка, далее рецидив СМВ Neuronal differentiation followed by a relapse (СМВ)	Смерть через 25 мес после рецидива Death 25 months after the relapse	[105]
		Женский, 3 года Female, 3 years old	11 мес 11 months	ГЦ GC	Без признаков болезни в течение 3 лет No signs of disease for 3 years	[108]
	DNMB (SHH-подтип) DNMB (SHH subtype)	Мужской, 10 месяцев Male, 10 months old	Неизвестен Unknown	ГГ GG	Жив более 6 лет Alive for more than 6 years	[109]
3.	MBEN	Мужской, 22 месяца Male, 22 months old	10 лет 10 years	ГЦ GC	Неизвестен Unknown	[110]
		Женский, 13 месяцев Female, 13 months old	31 мес 31 months	ГЦ GC	Живы в течение более 2 лет Alive for more than 2 years	[106]
		Женский, 24 месяца Female, 24 months old	6 мес 6 months	ГЦ GC		
		Мужской, 6 месяцев Male, 6 months old	5,5 лет 5.5 years	ГГ GG	Жив Alive	[111]
		Женский, 2,5 года Female, 2.5 years old	4 года (удаление остаточной опухоли) 4 years (removal of a residual tumor)	ГЦ GC	Жива Alive	[112]
		Женский, 16 месяцев Female, 16 months old	18 мес 18 months	ГГ GG	Жива в течение 4 лет Alive for 4 years	[113]
4.	Неклассифицированная МБ Unclassified MB	Женский, 11 лет Female, 11 years old	44 мес 44 months	Нейрональная/ глиальная дифференцировка Neuronal/glial differentiation	Смерть в 15 лет Death at the age of 15	[114]
		Мужской, 3 года Male, 3 years old	8 лет 8 years		Жив более 11 лет Alive for more than 11 years	[105]

Примечание. SHH – сигнальный путь SHH.

Notes. CMB – classical MB; SHH – the Sonic Hedgehog signaling pathway; GC – gangliocytoma; GG – ganglioglioma; DNMB – desmoplastic/nodular MB; MBEN – MB with extensive nodularity.

включающих и проапоптотические, и антиапоптотические факторы [118]. Также доказана его роль в регуляции нейрональной дифференцировки: белок обеспечивает выживание нейронов, их устойчивость к апоптозу, модулируемому уровнем нейротрофных факторов. При этом K.Z. Zhang и соавт. выяснили, что Vcl-2 повышает степень дифференцировки нейронов: клетки опухолевой линии Raju, лишённые фактора, перестают спонтанно созревать [119]. Можно предположить, что синтез этого белка аутокринно стимулируется созревающими клетками, чтобы обеспечить их выживание, предотвратить апоптоз, а оверэкспрессия ведет к избеганию апоптоза опухолевыми клетками.

Кроме того, фосфорилирование транскрипционного фактора CREB значимо коррелирует с выживанием и дифференцировкой клеток МБ. В норме фосфорилированный CREB экспрессируется исключительно созревающими предшественниками зернистых клеток. Также активация CREB через PKA-опосредованный сигналинг повышает чувствительность МБ к химиотерапии [120].

Влияние нейротрофинового сигналинга на течение МБ также было отмечено. В исследовании T. Ohta и соавт. экспрессия TrkA была идентифицирована в 14 из 21 случая вновь диагностированной МБ, а ее уровень положительно коррелировал с апоптотическим индексом опухолей [121]. Роль Trk в дифференцировке подтверждается их преимущественной локализацией в «бледных островках» МБ [122]. Результаты опытов на клеточных культурах МБ говорят о том, что экспрессия TrkA клетками МБ ассоциирована с нейрональной дифференцировкой, низким уровнем пролиферации и апоптозом [123].

Отдельного внимания заслуживают особенности созревания МБ, индуцируемого воздействием ресвератрола и активностью транскрипционного фактора Zhangfei. Ресвератрол – это природный флавоноид, способный вызывать дифференцировку и апоптоз клеток НБ и МБ, а также других опухолей [124–127]. Есть данные о том, что такой эффект на МБ обусловлен супрессией c-Myc, а на НБ – посредством фосфорилирования ERK1 и ERK2 [128, 129]. При этом эти пути нельзя назвать независимыми друг от друга: регуляция ингибирования c-Myc опосредована путем RAS/RAF/MEK/ERK [130]. Zhangfei – это белок со структурой лейциновой застежки-молнии. Эктопическая экспрессия этого белка в активно пролиферирующих клетках МБ вызвала явления, схожие с таковыми при действии ресвератрола: активную экспрессию TrkA и EGR1, активацию пути TrkA-NGF, появление маркеров апоптоза и дифференцировки. Однако влияние на здоровые клетки различно: в отличие от ресвератрола Zhangfei не подавляет рост диплоидных человеческих фибробластов. Поэтому, как считают X. Valderrama и соавт., терапевтическое

воздействие на белок или связанные с ним молекулярные пути может селективно вызывать дифференцировку МБ и, возможно, других нейрональных опухолей [131]. T.W. Bodnarchuk и соавт., в свою очередь, предложили модель механизма Zhangfei-опосредованного дозревания клеточной культуры МБ ONS-76: Zhangfei индуцирует экспрессию транскрипционного фактора Brn3a, что приводит к транскрипции TrkA, а последующая аутокринная стимуляция TrkA NGF ведет к нейрональной либо глиальной дифференцировке [132].

Помимо гистологических подтипов, выделяют 4 молекулярные группы МБ: WNT, SHH, группа 3 и группа 4. Группа SHH представляет 30% случаев опухоли и инициируется чрезмерной активацией пути SHH по причине врожденных либо приобретенных мутаций. Источником МБ группы SHH большинством исследователей признаны предшественники зернистых клеток мозжечка (granule cell precursors, GCPs) [133, 134]. Эти клетки, активированные SHH, пролиферируют в наружном зернистом слое (НЗС), дифференцируются в зернистые нейроны (ЗН) и мигрируют во внутренний зернистый слой (ВЗС) [135, 136]. Так, выделяют стадии развития зернистых клеток, находящихся в наружной части НЗС, пролиферирующие GCPs (TOP2A<sup>+</sup>), непролиферирующие GCPs, находящиеся в средней части НЗС (TOP2A<sup>-</sup>/GLI2<sup>+</sup>), предмиграционные ЗН (SEMA6A<sup>+</sup>), мигрирующие через молекулярный слой ЗН (экспрессируют рецептор к глутамату GRIN2B) и постмиграционные ЗН, лежащие в ВЗС (GRIN2C<sup>+</sup>) [137]. Выявлено, что MBEN молекулярной группы SHH содержат типы злокачественных клеток, транскриптом которых можно сопоставить с каждой из стадий нормального развития зернистых клеток, а также пространственно организованы как частичная рекапитуляция нормального развития мозжечка (при этом клетки Пуркинье в МБ отсутствуют). M.P. Gold и соавт. предложили и обосновали модель, согласно которой большинство DNMB состоят из узелков, содержащих клетки, экспрессирующие NeuN<sup>+</sup> и сходные с премиграторными ЗН, исходя из чего этот регион можно назвать «аналогом» внутренней зоны НЗС. Также некоторые МБ группы SHH содержат узелки, центральные зоны которых схожи с ВЗС (при этом только подтип SHHb содержит MAP2<sup>+</sup>/VSNL1<sup>+</sup> ЗН самых поздних стадий) [137].

В отношении МБ группы SHH с отсутствием экстенсивной нодулярности также выявлена связь с нормальным эмбриогенезом (были использованы генетические сигнатуры SHH-A, SHH-B, SHH-C по K.A. Riemondy и соавт.). Сигнатуры SHH-A, ассоциированные с наихудшим прогнозом, схожи с пролиферирующими GCP, SHH-B (средний риск) – с непролиферирующими GCP, а SHH-C2

(наилучший прогноз) – с премиграторными ЗН [137, 138].

Помимо генетического ландшафта M.P. Gold и соавт. выдвигают гипотезу о значении микроокружения в созревании МБ. Гипотеза заключается в том, что определенные факторы, экспрессируемые или выделяемые созревающими клетками, стимулируют близлежащие GCP-подобные злокачественные клетки созреть в нейроноподобную стадию и, в свою очередь, стимулировать дифференцировку других недозревших опухолевых клеток (по механизму положительной обратной связи). В качестве потенциальных индукторов созревания МБ авторы называют глутамат, таурин и CNTN1 (поверхностный маркер, локализующийся на аксонах и дендритах ЗН на протяжении развития, после чего на дендритах отсутствует) [137, 139].

МБ группы WNT, согласно анализу V. Novestadt и соавт., образуются из предшественников клеток, локализованных в нижней ромбической губе Варолиева моста и образующих мшистые волокна (mossy fiber neurons). Триггерными мутациями являются альтерации в генах *CTNNB1*, *DDX3X*, *SMARCA4* и *APC*. Авторы определили, что клетки МБ группы WNT находятся в дифференцированном нейроноподобном состоянии и выделили 4 транскрипционных метапрограммы данного подтипа: WNT-A, ассоциированную с активностью клеточного цикла; WNT-B, связанную с синтезом и метаболизмом белка; WNT-C, отражающую нейрональную дифференцировку; WNT-D, связанную с синтезом генов самого пути WNT [140, 141]. Помимо этого, выявлено существование внутриопухолевой иерархии, где клетки с высоким уровнем экспрессии WNT-B и низким WNT-C/WNT-D обладают склонностью к пролиферации и являются драйвером опухолевого роста [140].

Группы 3 и 4 составляют около 60% случаев МБ и наименее изучены [142]. Тем не менее определено, что клеточные кластеры МБ группы 3 представляют собой четко разделенные диффероны, схожие с нормальными линиями дифференцировки GCP, униполярных щеточных клеток (unipolar brush cells, UBC), клеток Пуркиньи и ГАМКэргических интернейронов. Такой набор свидетельствует о происхождении опухолевых клеток из ранней мозжечковой стволовой клетки и последующей их частичной дифференцировке. Клетки МБ группы 4 по транскриптому схожи с дифференцированными UBC, их предшественниками и диффероном GNP, что вписывается в модель, согласно которой клеткой-источником группы 4 является бипотентная клетка, в норме формирующая зернистые и щеточные клетки [143]. V. Novestadt и соавт. же считают, что клетки групп 3 и 4 принадлежат одной траектории развития, но относительное преобладание клеток, напоми-

нающих более ранние стадии, определяет принадлежность к группе 3, а более зрелых – к группе 4 [142]. Причина различий между группами, по мнению H. Slika и соавт., может заключаться в разном эпигенетическом ландшафте. Для группы 3 характерны мутации в *PRC2* с оверэкспрессией EZH2, что увеличивает триметилирование H3K27me и может являться фактором, поддерживающим недифференцированное состояние. В то же время среди эпигенетических альтераций в образцах МБ группы 4 отмечена инактивация *KDM6A/UTX*, лизиновой деметилазы, однако эффект противоположен чрезмерной экспрессии EZH2 – деметилирование гистонов и компактизация хроматина [141]. При этом описана прогрессия МБ группы 3 при инактивации EZH2 в связи с повышением уровня Gfi1 [144].

Возможно, главным механизмом созревания МБ при подавлении EZH2 является действие транскрипционного фактора NeuroD1. Y. Cheng и соавт. продемонстрировали, что ингибиторы EZH2 могут индуцировать экспрессию NeuroD1 в злокачественных клетках, не экспрессирующих *PTCH1*, и вызывать их созревание. Более того, подавление EZH2 значительно снижает пролиферацию SmoA1-экспрессирующих GNP, резистентных к висмодегубу, ингибитору SHH-пути [145]. Следовательно, разработка антагонистов EZH2 или терапевтическая активация NeuroD1 может стать перспективным направлением в лечении МБ.

На первый взгляд, гипотезу о влиянии микроокружения/иммунной системы на созревание МБ проецировать на опухоли ЦНС нельзя, так как при схожем происхождении периферических и центральных ЗНО они находятся в совершенно различных регионах организма, разделенных гематоэнцефалическим барьером. Но, несмотря на это, присутствует ряд важных сходных черт. Выделены М1-тип (провоспалительный) и М2-тип (противовоспалительный) микроглии, аналогично М1- и М2-макрофагам в периферических опухолях [146]. Триметилирование H3K27me посредством активности EZH2 вызывает поляризацию микроглии в М1-тип, а деметилирующая активность JMJD3 способствует смещению баланса в сторону М2-типа [146]. Принимая в расчет факт влияния уровня метилирования H3 на степень дифференцировки МБ и МБ, можно предположить, что провоспалительный тип микроокружения вызывает прогрессию МБ, а противовоспалительный – регрессию (в том числе посредством созревания). Однако примечателен тот факт, что противовоспалительные макрофаги в окружении МБ вызывают именно прогрессирование заболевания [147], что противоречит вышесказанному относительно МБ. Следовательно, категорично отвергать влияние окружения на дифференцировку опухолей ЦНС на данный

момент преждевременно. Более того, нужно в дальнейшем изучать не только взаимосвязь окружения и частоты созревания, но и влияния на это эпигенетического ландшафта.

Вопрос о влиянии опухоль-ассоциированных астроцитов на течение МБ остается открытым. Z.A. Qadeer и W.A. Weiss предложили причину рецидивирования МБ – BMP и Sox9-опосредованная трансдифференцировка опухолевых клеток в астроциты, выделяющие цитокины, которые поддерживают неблагоприятное микроокружение [148]. Подтверждает эту гипотезу отсутствие рецидива МБ в мышинных моделях при применении радиотерапии совместно с ингибиторами BMP. Авторы считают, что важно изучать сигнальные каскады, инициируемые астроцитами, и влиять на них в целях индукции нейронального созревания [148].

Несмотря на значительное углубление знаний о дифференцировке МБ, понимание причин дозревания одних опухолей и прогрессии других при сходстве в гистологии и молекулярном ландшафте ограничено. Важно продолжать изучать механизмы нормального эмбриогенеза и их связь с онкогенезом МБ, так как это может помочь найти новые цели для таргетной дифференцирующей терапии и более точно проводить стратификацию пациентов по группам риска.

#### **Другие эмбриональные опухоли центральной нервной системы**

Среди других опухолей ЦНС на настоящий момент задокументировано 9 доказанных случаев клинически значимого созревания (таблица 2). Стоит отметить, что экстенсивной дифференцировке подвергались лишь ЗНО, относящиеся к группе эмбриональных опухолей. Из них 4 (44%) случая эмбриональной опухоли с многослойными розетками (embryonal tumor with multilayered rosettes, ETMR), 3 (33%) – нейроэктодермальной опухоли с фокальной нейрональной дифференцировкой (в том числе 1 случай НБ ЦНС), 1 (11%) – нейроэктодермальной опухоли с астроцитарной дифференцировкой и 1 (11%) – пинеобластомы. Возможно, доля ETMR в действительности еще выше, так как в прошлом пациентам вместо ETMR часто ставили диагноз «примитивная нейроэктодермальная опухоль ЦНС» [149].

В 8/9 (89%) случаях созревание случилось у пациентов, проходивших интенсивное противоопухолевое лечение, в том числе высокодозную химиотерапию с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Помимо этого, L. Lafay-Cousin и соавт. сообщают о терапии высокодозкачественной примитивной опухоли ретиновой кислотой и тамоксифеном, антагонистом эстрогеновых рецепторов, в целях индукции дифференцировки [150]. К сожалению, через 2 мес после прекращения лечения

и отмены лучевой терапии наступил рецидив, который был фатальным. Пациенту, описанному P.H. Driever и соавт., после тотальной резекции одновременно с химиотерапией по протоколу HIT-2000 проводилась противоэпилептическая терапия, в том числе вальпроатами, которые являются неселективными ингибиторами HDAC и, по некоторым данным, способны вызывать созревание опухолей и репрограммирование астроцитов в нейроноподобные клетки [151, 152]. Исход лечения – созревание опухоли по астроцитарной линии с наступлением ремиссии [151].

#### **Эмбриональная опухоль центральной нервной системы с многослойными розетками**

ETMR представляет собой крайне агрессивное заболевание, поражающее пациентов в возрасте до 3 лет. Пятилетняя выживаемость не превышает 30% [159]. Ключевыми признаками опухоли являются амплификация кластера микроРНК C19MC на хромосоме 19q13.42, а также повышенная экспрессия РНК-связывающего белка LIN28A [160, 161].

На данный момент не выявлено каких-либо прогностических признаков либо дифференциально экспрессируемых генов, отличающих ETMR, способную созреть (аналогично НБ стадии 4S), от неуклонно прогрессирующей ETMR. Однако известно, что уровень внутриопухолевой гетерогенности, как и у МБ с нодулярностью, достаточно высок. В то время как клеткой-предшественницей опухоли считается пренатальный радиальный глиоцит, в опухолевой массе выявлено 3 фенотипа клеток, повторяющих путь нейрональной дифференцировки: 1) фенотип, подобный клетке-предшественнице нейрона; 2) мигрирующий фенотип; 3) более зрелый фенотип. Причем чем более зрелая клетка, тем ниже экспрессия C19MC или химерного гена *TTYH1::C19MC* и выше маркеров нейрональной дифференцировки. S. Jessa и соавт. предложили модель, согласно которой пренатальные нейрогенные клетки радиальной глии подвергаются онкогенной трансформации, в результате чего персистируют в развивающемся головном мозге. При этом клетки так называемого первого фенотипа (подобные нейрональным предшественникам) лишь ограниченно способны развиваться по пути дифференцировки, что объясняет гистологию ETMR, напоминающую незрелые нервные трубки [162]. При созревании опухоли уровень экспрессии химерного гена и нейрональных маркеров в клетке не изменяется, но снижается количество клеток, экспрессирующих C19MC [153].

#### **Пинеобластома**

Пинеобластома – злокачественная высокоагрессивная паренхимальная опухоль пинеальной области [163]. Исследователями неоднократно отмечались

Таблица 2

Описанные в литературе случаи созревания эмбриональных опухолей ЦНС (кроме МБ)

Table 2

Cases of maturation of embryonal tumors of the CNS (except MB) described in the literature

№	Диагноз Diagnosis	Пол, возраст пациента Patient's sex, age	Локализация Tumor location	Объем медицинского вмеша- тельства Extent of treatment	Срок созре- вания Time of maturation	Результат созре- вания Result of maturation	Исход Outcome	Источ- ник Source
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	ETMR (в источ- нике ETANTR) ETMR (ETANTR in the source)	Муж- ской, 21 ме- сяц Male, 21 months old	Левая лоб- ная доля, покры- шечная область Left frontal lobe, opercular region	Частичная резекция, индукция (метотрексат + винкристин; циклофосфамид + винкристин) Высокодозная тиотепа, ауто- логичная ТГСК Тиотепа, карбоплатин, аутоло- гичная ТГСК Биопсия на 7-м месяце Partial resection, induction therapy (methotrexate + vincristine; cyclophosphamide + vincristine) High-dose thiotepa, autologous HSCT Thiotepa, carboplatin, autologous HSCT Biopsy 7 months after diagnosis	7 мес 7 months	Исчезновение абер- раций C19MC, 1p, 11q, 17q Disappearance of C19MC, 1p, 11q, and 17q aberrations	Жив спу- стя 31 мес Alive after 31 months	[153]
2	Недиффе- ренцирован- ная ПНЭО с фокальной нейрональной дифференци- ровкой (grade 4) Undifferentiated PNET with focal neuronal differentiation (grade 4)	Муж- ской, 8 лет Male, 8 years old	Левая теменная доля Left parietal lobe	Тотальная резекция, далее протокол HIT-2000 Карбамазепин, окскарбазепин, фенитоин, сультиам, вальпро- евая кислота Тотальная резекция рецидива Total resection, then treatment according to the HIT-2000 protocol Carbamazepine, oxcarbazepine, phenytoin, sulthiame, valproic acid Total resection of a relapsed tumor	9 мес (7 мес после начала терапии вальпроевой кислотой) 9 months (7 months after the initiation of treatment with valproic acid)	Астроцитарная диф- ференцировка Astrocytic differentiation	Жив спу- стя 31 мес Alive after 31 months	[151]
3	ETMR	Жен- ский, 3 года Female, 3 years old	Варолиев мост Pons Varolii	Темозоломид Радиотерапия на область ство- ла головного мозга 54 Гр Temozolomide Radiotherapy to the brainstem region (54 Gy)	6 мес (умень- шение первич- ного очага по данным магнит- но-резонансной томографии) 6 months (a reduction of the primary lesion according to magnetic resonance imaging findings)	Фокальная глиаль- ная и нейрональная дифференцировка Focal glial and neuronal differentiation	Скон- чалась через 6 мес по- сле по- становки диагноза Died 6 months after diagnosis	[154]
4	ETMR	Жен- ский, 5 меся- цев Female, 5 months old	Задняя черепная ямка спра- ва Right posterior fossa	Субтотальная резекция Четыре цикла индукции (ре- жим DFCl-IRS-III) Тотальная резекция Высокодозная химиотерапия Дифформетилорнитин, эве- ролимус, топотекан интрате- кально Subtotal resection Four cycles of induction (the DFCl-IRS-III regimen) Total resection High-dose chemotherapy Difluoromethylornithine, everolimus, intrathecal topotecan	6 мес 6 months	Диффузная глиаль- ная и нейрональная дифференцировка Diffuse glial and neuronal differentiation	Жива в течение 5,5 лет после поста- новки диагноза Alive for 5.5 years after diagnosis	[155]
5	ПНЭО с фокальной нейрональной дифференци- ровкой PNET with focal neuronal differentiation	Жен- ский, 11 меся- цев Female, 11 months old	Супратен- ториально и инфра- тентори- ально по срединной линии Supra- and infratentorial along the midline	Частичная резекция Три цикла индукционной хи- миотерапии (метотрексат, винкристин, цисплатин, цикло- фосфамид) Субтотальная резекция Три цикла высокодозной хи- миотерапии (карбоплатин, тиоте- па) + ТГСК Partial resection Three cycles of induction chemotherapy (methotrexate, vincristine, cisplatin, cyclophosphamide) Subtotal resection Three cycles of high-dose chemotherapy (carboplatin, thiotepa) + HSCT	8 мес 8 months	Ганглиомоподобная остаточная опу- холь с возросшим нейрональным и астроцитарным ком- понентом Ganglioglioma-like residual tumor with advanced neuronal and astrocytic component	Жива в течение 30 мес после поста- новки диагноза Alive for 30 months after diagnosis	[150]

1	2	3	4	5	6	7	8	9
6	ETMR	Женский, 21 месяц Female, 21 months old	Левые лобная и височная доли Left frontal and temporal lobes	Тотальная резекция Химиотерапия по протоколу CCG 99703 Тамоксифен + цис-ретиноевая кислота Спустя 2 мес – рецидив: субтотальная резекция, лучевая терапия (54 Гр) VP16 + дихлороацетат Total resection Chemotherapy according to the CCG99703 protocol Tamoxifen and cis retinoic acid A relapse 2 months later: A near total resection, radiation therapy (54 Gy) VP16 + dichloroacetate	4 мес (спустя 2 мес – рецидив) 4 months (a relapse 2 months later)	ETMR с нейрональной дифференцировкой и астроцитарным компонентом (ГГ-подобная) Рецидив: гистологически аналогичен первичной опухоли ETMR with neuronal differentiation and astrocytic component (GG-like) Relapse: histologically similar to the original tumor	Скончалась через 21 мес после постановки диагноза Died 21 months after diagnosis	
7	ПНЭО/НБ ЦНС (grade 4) PNET/CNS neuroblastoma (grade 4)	Женский, 7 недель Female, 7 weeks old	Левая лобная доля Left frontal lobe	Частичная резекция + биопсия Индукция: 4 цикла (винкристин + цисплатин + циклофосфамид), 2 цикла (карбоплатин + этопозид + высокодозный метотрексат) Резекция опухолевой массы + повторная биопсия Поддерживающая метрономная химиотерапия Partial resection + a biopsy Induction: 4 cycles (vincristine + cisplatin + cyclophosphamide), 2 cycles (carboplatin + etoposide + high-dose methotrexate) Resection of the tumor mass + a repeat biopsy Maintenance metronomic chemotherapy	8 мес 8 months	ГГ (grade 1) GG (grade 1)	Жива более 3 лет после окончания лечения Alive for more than 3 years after the end of therapy	[156]
8	Пинеобластома Pineoblastoma	Мужской, 8 месяцев Male, 8 months old	Пинеальная область Pineal region	Вентрикулостомия, несколько биопсий из разных частей опухоли Интенсивная индукционная химиотерапия + ТГСК Двухэтапная субтотальная резекция Ventriculostomy, several biopsies from different parts of the tumor Intensive induction chemotherapy + HSCT Two-step subtotal resection	Нет данных No data	Нейрональная опухоль низкой степени злокачественности Low-grade neuronal tumor	Ремиссия в течение 9 мес после окончания терапии In remission for 9 months after the end of therapy	[157]
9	Астроцитарно-и ПНЭО-подобная опухоль высокой степени злокачественности High-grade tumor with astrocytic and PNET-like features	Пол неизвестен, новорожденный Gender is unknown, newborn	Левые лобная, височная и теменная доли Left frontal, temporal and parietal lobes	Удаление 95% опухолевой массы Дальнейшее лечение не проводилось Спустя 13 лет – резекция рецидива Removal of 95% of the tumor No further treatment was performed Resection of a recurrent tumor 13 years later	13 лет 13 years	Опухоль низкой степени злокачественности, преимущественно астроцитарная, с меньшим компонентом ганглиоцитов Low-grade tumor, predominantly astrocytic, with a minor component of ganglionic cells	Нет данных No data	[158]

Примечание. ETANTR – эмбриональная опухоль с обилием нейропиля и истинными розетками; ПНЭО – примитивная нейроэктодермальная опухоль.

Notes. ETMR – embryonal tumor with multilayered rosettes; ETANTR – embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes; PNET – primitive neuroectodermal tumor; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation.

проявления ее нейрональной и глиальной дифференцировки [164], но лишь 1 раз задокументировано полное созревание после проведенной химиотерапии [157]. Морфологически это явление аналогично случаям нейронального созревания МБ и других эмбриональных опухолей ЦНС [165].

### Глиомы

Все рассмотренные выше случаи дозревания происходили у пациентов с эмбриональными опухолями. В отношении глиом таких случаев на данный момент не задокументировано. Исключение составляет описанный пациент с инфантильной гемисферной глиомой, у которого в процессе лечения

опухоль, имеющая признаки высокозлокачественной глиомы, трансформировалась в астроцитарную глиому низкой степени злокачественности [166]. A.S. Stucklin и соавт. выделили группу полушарных глиом, несущих альтерации в генах *ALK/ROS1/NTRK/MET*. Эти опухоли гистологически являются ЗНО высокой степени злокачественности, но могут демонстрировать дифференцировку и снижение пролиферации, что, возможно, имеет схожую природу с созреванием НБ [166].

### Терапевтическая индукция созревания

Несмотря на ограниченность и разрозненность данных о созревании опухолей, разрабатываются

и применяются различные подходы, нацеленные на индукцию их дифференцировки.

На данный момент обнаружено несколько молекулярных мишеней, связанных с опухолевым созреванием. Наиболее изученная – ядерные рецепторы к ретиноевой кислоте (retinoid acid receptors, RAR). При связывании этих рецепторов с лигандом происходит инициация транскрипции генов, имеющих влияние на дифференцировку и клеточный цикл: *BTG2*, *ERF*, *ETV3* [167]. Высокая эффективность лечения (90% благоприятных исходов) острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ) ретиноидами обусловлена тем, что характеризующая ОПЛ мутация – *t(15,17)* с формированием химерного белка *PML::RAR $\alpha$*  задействует ген *RAR $\alpha$*  [168]. Точная причина положительного эффекта применения изотретиноина (13-*цис*-ретиноевой кислоты) при НБ неизвестна, однако этот препарат внедрен в рутинную практику в качестве поддерживающей терапии [169]. Также эффекты производных ретиноевой кислоты используются в практике или проверяются на клинических испытаниях для лечения рака молочной железы, В-клеточной лимфомы, рака шейки матки, саркомы Юинга, кожной Т-клеточной лимфомы, мультиформной глиобластомы, гепатоцеллюлярной карциномы, карциномы легких и глиом [20]. Важно отметить, что в ряде случаев ретиноиды способны парадоксально подавлять дифференцировку и провоцировать увеличение степени злокачественности опухоли [170]. Более того, будучи активатором более тысячи генов, ретиноевая кислота может проявлять в том числе антиапоптотическую активность, стимулировать митоз опухолевых клеток, а также иметь влияние на формирование туморогенного микроокружения [170]. Как уже было упомянуто, *MES*-клетки НБ нуждаются в ретиноидах для поддержания пролиферации (раздел «Связь процессов нормального эмбриогенеза с происхождением нейробластомы»).

Другое направление терапии – блокирование дедифференцирующих факторов: тотальная ремиссия наблюдалась на мышиных моделях под действием ингибитора киназы *Aurora A*, ингибиторов *Ttk*, *ALK* и *MEK* [20]. Ряд исследователей считают модулирование экспрессии или активности белков семейства *MYC* перспективной мишенью для индукции созревания опухолей [171]. Действительно, более 70% ЗНО у человека характеризуются повышенной экспрессией генов семейства *MYC* [172], а ремиссия при его подавлении наблюдается при совершенно различных опухолях [20].

Однако обратной стороной универсальности является неселективность действия: грубое терапевтическое изменение эпигенетического ландшафта или уровня активности транскрипционных факторов (например, *MYCN*) может повлечь за собой множество

побочных эффектов. Поэтому стоит совершенствовать знания об эффектах известных препаратов, а также проводить поиск более точных мишеней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В то время как для ЗНО «взрослого типа», имеющих высокую мутационную нагрузку и, как следствие, антигенность, иммунотерапия является перспективным направлением [173], в случае «детского типа», в первую очередь эмбриональных опухолей, это направление лечения не показывает большой эффективности [174]. Поэтому важен поиск других способов молекулярно-направленного лечения, которые могут прийти на смену высокотоксичным химио- и лучевой терапии. Именно стимуляция дифференцировки может стать эффективным и наименее токсичным методом лечения этих неоплазий.

Из рассмотренных гипотетических механизмов, связанных с дозреванием нейрогенных опухолей, авторы данного обзора считают потерю способности поддерживать длину теломера и нейротрофиновый сигналинг наиболее значимыми. Возможно, эти механизмы являются триггерами процессов понижения злокачественности эмбриональных нейрогенных опухолей.

Эпигенетическая регуляция дифференцировки опухолей остается крайне малоизученной. Ввиду значительного влияния эпигенетических механизмов модуляции экспрессии генов на нормальные процессы в организме на сегодняшний день маловероятно успешное использование модификаторов эпигенетического ландшафта в клинике. При этом совершенствование знаний в этом направлении может помочь обнаружить новые, более селективные терапевтические мишени для индукции созревания и общие черты в дифференцировке опухолей ЦНС и периферической нервной системы.

Важно отметить, что изучение эмбриологического контекста развития ЗНО, в особенности у детей, необходимо. Благодаря проведению параллелей между нормальным эмбриогенезом и онкогенезом возможно создание по-настоящему патогенетической терапии онкологических заболеваний как «болезней сорванной дифференцировки» [43].

### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

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

### ORCID

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

## Литература / References

1. Papac R.J. Spontaneous regression of cancer. *Cancer Treat Rev* 1996; 22 (6): 395–423. DOI: 10.1016/S0305-7372(96)90023-7
2. Zeineldin M., Patel A.G., Dyer M.A. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron* 2022; 110 (18): 2916–28. DOI: 10.1016/j.neuron.2022.07.012
3. Cheung N.V., Zhang J., Lu C., Parker M., Bahrami A., Tickoo S.K., et al. Association of Age at Diagnosis and Genetic Mutations in Patients With Neuroblastoma. *JAMA* 2012; 307 (10): 1062–71. DOI: 10.1001/jama.2012.228
4. Lavarino C., Cheung N.K., Garcia I., Domenech G., de Torres C., Alaminos M., et al. Specific gene expression profiles and chromosomal abnormalities are associated with infant disseminated neuroblastoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 44.
5. Wu Y., Zhang J. Study on differentially expressed genes between stage M and stage MS neuroblastoma. *Front Oncol* 2023; 12: 1083570. DOI: 10.3389/fonc.2022.1083570
6. Brodeur G.M. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* 2018; 372 (2): 277–86. DOI: 10.1007/s00441-017-2761-2
7. Kocak H., Ackermann S., Hero B., Kahlert Y., Oberthuer A., Juraeva D., et al. Hox-C9 activates the intrinsic pathway of apoptosis and is associated with spontaneous regression in neuroblastoma. *Cell Death Dis* 2013; 4 (4): e586.
8. Meng X., Li H., Fang E., Feng J., Zhao X. Comparison of stage 4 and stage 4s neuroblastoma identifies autophagy-related gene and LncRNA Signatures Associated With Prognosis. *Front Oncol* 2020; 19 (10): 1411.
9. Jin Z., Lu Y., Wu Y., Che J., Dong X. Development of differentiation modulators and targeted agents for treating neuroblastoma. *Eur J Med Chem* 2020; 207: 112818. DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112818
10. MacKenzie D.J. A Classification of the Tumours of the Glioma Group on a Histogenetic Basis With a Correlated Study of Prognosis. *Can Med Assoc J* 1926; 16 (7): 872.
11. Dong R., Yang R., Zhan Y., Lai H.-D., Ye C.-J., Yao X.-Y., et al. Single-Cell Characterization of Malignant Phenotypes and Developmental Trajectories of Adrenal Neuroblastoma. *Cancer Cell* 2020; 38 (5): 716–33.e6. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.014
12. Jansky S., Sharma A.K., Körber V., Quintero A., Toprak U.H., Wecht E.M., et al. Single-cell transcriptomic analyses provide insights into the developmental origins of neuroblastoma. *Nat Genet* 2021; 53 (5): 683–93. DOI: 10.1038/s41588-021-00806-1
13. Ponzoni M., Bachetti T., Corrias M.V., Brignole C., Pastorino F., Calarco E., et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma: an overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41 (1): 92. DOI: 10.1186/s13046-022-02281-w
14. Sriha J., Louis-Brennetot C., Pierre-Eugène C., Baulande S., Raynal V., Kramdi A., et al. BET and CDK Inhibition Reveal Differences in the Proliferation Control of Sympathetic Ganglion Neuroblasts and Adrenal Chromaffin Cells. *Cancers (Basel)* 2022; 14 (11): 2755. DOI: 10.3390/cancers14112755
15. Thiele C. Neuroblastoma Cell Lines. *J Human Cell Culture* 1998; 1: 21–53.
16. van Groningen T., Koster J., Valentijn L.J., Zwijnenburg D.A., Akogul N., Hasselt N.E., et al. Neuroblastoma is composed of two super-enhancer-associated differentiation states. *Nat Genet* 2017; 49 (8): 1261–6. DOI: 10.1038/ng.3899
17. Boeva V., Louis-Brennetot C., Peltier A., Durand S., Pierre-Eugène C., Raynal V., et al. Heterogeneity of neuroblastoma cell identity defined by transcriptional circuitries. *Nat Genet* 2017; 49 (9): 1408–13. DOI: 10.1038/ng.3921
18. Wolpaw A.J., Grossmann L.D., Desau J.L., Dong M.M., Aaron B.J., Brafford P.A., et al. Epigenetic state determines inflammatory sensing in neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119 (6): e2102358119. DOI: 10.1073/pnas.2102358119
19. Sengupta S., Das S., Crespo A.C., Cornel A.M., Patel A.G., Mahadevan N.R., et al. Mesenchymal and adrenergic cell lineage states in neuroblastoma possess distinct immunogenic phenotypes. *Nat Cancer* 2022; 3: 1228–46. 2022. DOI: 10.1038/s43018-022-00427-5
20. Zhu K., Xia Y., Tian X., He Y., Zhou J., Han R., et al. Characterization and therapeutic perspectives of differentiation-inducing therapy in malignant tumors. *Front Genet* 2023; 14: 1271381. DOI: 10.3389/fgene.2023.1271381
21. Zimmerman M.W., Durbin A.D., He S., Oppel F., Shi H., Tao T., et al. Retinoic acid rewires the adrenergic core regulatory circuitry of childhood neuroblastoma. *Sci Adv* 2021; 7 (43): eabe0834. DOI: 10.1126/sciadv.abe0834
22. van Groningen T., Niklasson C.U., Chan A., Akogul N., Westerhout E.M., von Stedingk K., et al. An immature subset of neuroblastoma cells synthesizes retinoic acid and depends on this metabolite. *bioRxiv*. 2021. DOI: 10.1101/2021.05.18.444639
23. Ross R.A., Spengler B.A., Biedler J.L. Coordinate morphological and biochemical interconversion of human

- neuroblastoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71 (4): 741–7.
24. Estus S., Zaks W.J., Freeman R.S., Gruda M., Bravo R., Johnson E.M. Jr. Altered gene expression in neurons during programmed cell death: identification of c-jun as necessary for neuronal apoptosis. *J Cell Biol* 1994; 127 (6 Pt 1): 1717–27. DOI: 10.1083/jcb.127.6.1717
  25. Kogner P., Barbany G., Dominici C., Castello M.A., Raschella G., Persson H. Coexpression of messenger RNA for TRK protooncogene and low affinity nerve growth factor receptor in neuroblastoma with favorable prognosis. *Cancer Res* 1993; 53: 2044–50.
  26. Nakagawara A., Arima-Nakagawara M., Scavarda N.J., Azar C.G., Cantor A.B., Brodeur G.M. Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; 328 (12): 847–54. DOI: 10.1056/NEJM199303253281205
  27. Brodeur G.M., Nakagawara A., Yamashiro D.J., Ikegaki N., Liu X.G., Azar C.G., et al. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *J Neurooncol* 1997; 31 (1–2): 49–55. DOI: 10.1023/a:1005729329526
  28. Nakagawara A., Azar C.G., Scavarda N.J., Brodeur G.M. Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Mol Cell Biol* 1994; 14 (1): 759–67. DOI: 10.1128/mcb.14.1.759-767.1994
  29. Otsuka K., Sasada M., Iyoda T., Nohara Y., Sakai S., Asayama T. et al. Combining peptide TNIII2 with all-trans retinoic acid accelerates N-Myc protein degradation and neuronal differentiation in *MYCN*-amplified neuroblastoma cells. *Am J Cancer Res* 2019; 9 (2): 434–48.
  30. Nosrat C.A., MacCallum D.K., Missetta C.M. Distinctive spatiotemporal expression patterns for neurotrophins develop in gustatory papillae and lingual tissues in embryonic tongue organ cultures. *Cell Tissue Res* 2001; 303 (1): 35–45. DOI: 10.1007/s004410000271
  31. Huang E.J., Reichardt L.F. Neurotrophins: roles in neuronal development and function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 677–736. DOI: 10.1146/annurev.neuro.24.1.677
  32. Bekinschtein P., Cammarota M., Kathe C., Slipczuk L., Rossato J.I., Goldin A., et al. BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105 (7): 2711–6. DOI: 10.1073/pnas.0711863105
  33. D'Angelo B., Benedetti E., Di Loreto S., Cristiano L., Laurenti G., Cerù M.P., Cimini A., et al. Signal transduction pathways involved in PPAR $\beta$ / $\delta$ -induced neuronal differentiation. *J Cell Physiol* 2011; 226 (8): 2170–80. DOI: 10.1002/jcp.22552
  34. Ohnishi T., Sakamoto K., Asami-Odaka A., et al. Generation of a novel artificial TrkB agonist, BM17d99, using T7 phage-displayed random peptide libraries. *Biochem Biophys Res Commun* 2017; 483 (1): 101–6. DOI: 10.1016/j.bbrc.2016.12.186
  35. Li T., Yu Y., Song Y., Li X., Lan D., Zhang P., et al. Activation of BDNF/TrkB pathway promotes prostate cancer progression via induction of epithelial-mesenchymal transition and anoikis resistance. *FASEB J* 2020; 34 (7): 9087–101. DOI: 10.1096/fj.201802159RRR
  36. Yuan Y., Ye H.Q., Ren Q.C. Proliferative role of BDNF/TrkB signaling is associated with anoikis resistance in cervical cancer. *Oncol Rep* 2018; 40 (2): 621–34. DOI: 10.3892/or.2018.6515
  37. Colucci-D'Amato L., Speranza L., Volpicelli F. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. *Int J Mol Sci* 2020; 21 (20): 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777
  38. Lim J.Y., Park S.I., Kim S.M., Jun J.A., Oh J.H., Ryu C.H., et al. Neural differentiation of brain-derived neurotrophic factor-expressing human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells in culture via TrkB-mediated ERK and  $\beta$ -catenin phosphorylation and following transplantation into the developing brain. *Cell Transplant* 2011; 20 (11–12): 1855–66. DOI: 10.3727/096368910X557236
  39. Xiong X., Li Y., Liu L., Qi K., Zhang C., Chen Y., Fang J. Arsenic trioxide induces cell cycle arrest and affects Trk receptor expression in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Biol Res* 2018; 51 (1): 18. DOI: 10.1186/s40659-018-0167-6
  40. Xiong X., Zeng M., Peng X., Feng C., Li C., Weng W., Li Y., et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) as predictors of childhood neuroblastoma relapse. *BMC Cancer* 2023; 23 (1): 670. DOI: 10.1186/s12885-023-11159-9
  41. Alberts B. *Molecular biology of the cell*. Garland Science; 2017.
  42. Chow T.T., Zhao Y., Mak S.S., Shay J.W., Wright W.E. Early and late steps in telomere overhang processing in normal human cells: the position of the final RNA primer drives telomere shortening. *Genes Dev* 2012; 26 (11): 1167–78. DOI: 10.1101/gad.187211.112
  43. Hanahan D. *Hallmarks of Cancer: New Dimensions*. *Cancer Dis* 2022; 12 (1): 31–46. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059
  44. Djos A., Thombare K., Vaid R., Gaarder J., Umapathy G., Reinsbach S.E., et al. Telomere Maintenance Mechanisms in a Cohort of High-Risk Neuroblastoma Tumors and Its Relation to Genomic Variants in the *TERT* and *ATRX* Genes. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (24): 5732. DOI: 10.3390/cancers15245732
  45. Hiyama E., Hiyama K., Yokoyama T., Matsuura Y., Piatyszek M.A., Shay J.W. Correlating telomerase

- activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1995; 1 (3): 249–55. DOI: 10.1038/nm0395-249
46. Valentijn L.J., Koster J., Zwijnenburg D.A., Hasselt N.E., van Sluis P., Volckmann R. et al. *TERT* rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nat Genet* 2015; 47 (12): 1411–4. DOI: 10.1038/ng.3438
  47. Peifer M., Hertwig F., Roels F., Drexler D., Gartlgruber M., Menon R., et al. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature* 2015; 526 (7575): 700–4. DOI: 10.1038/nature14980
  48. Ackermann S., Cartolano M., Hero B., Welte A., Kahlert Y., Roderwieser A., et al. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science* 2018; 362 (6419): 1165–70. DOI: 10.1126/science.aat6768
  49. Samy M., Gattolliat C.H., Pendino F., Hillion J., Nguyen E., Bombard S., et al. Loss of the malignant phenotype of human neuroblastoma cells by a catalytically inactive dominant-negative hTERT mutant. *Mol Cancer Ther* 2012; 11 (11): 2384–93. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0281
  50. Spontaneous regression and differentiation in neuroblastoma lacking telomerase. Werr L. Plenary session I: Genetic defects and dependencies in neuroblastoma. May 15, 2023.
  51. Lopes-Bastos B., Nabais J., Ferreira T., El Maï M., Bird M., Targen S., et al. Absence of Telomerase Leads to Immune Response and Tumor Regression in Zebrafish Melanoma. *bioRxiv* 2023; 24: 534079. DOI: 10.1101/2023.03.24.534079
  52. Yu E.Y., Zahid S.S., Aloe S., Falck-Pedersen E., Zhou X.K., Cheung N.-K.V., Lue N.F. Reciprocal impacts of telomerase activity and ADRN/MES differentiation state in neuroblastoma tumor biology. *Commun Biol* 2021; 4 (1): 1315. DOI: 10.1038/s42003-021-02821-8
  53. van Groningen T., Akogul N., Westerhout E.M., Chan A., Hasselt N.E., Zwijnenburg D.A., et al. A NOTCH feed-forward loop drives reprogramming from adrenergic to mesenchymal state in neuroblastoma. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 1530. DOI: 10.1038/s41467-019-09470-w
  54. van Steensel B., de Lange T. Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1. *Nature* 1997; 385 (6618): 740–3. DOI: 10.1038/385740a0
  55. Nera B., Huang H.S., Lai T., Xu L. Elevated levels of TRF2 induce telomeric ultrafine anaphase bridges and rapid telomere deletions. *Nat Commun* 2015; 6: 10132. DOI: 10.1038/ncomms10132
  56. Dupin E., Calloni G.W., Coelho-Aguilar J.M., Le Douarin N.M. The issue of the multipotency of the neural crest cells. *Dev Biol* 2018; 444 Suppl 1: S47–59. DOI: 10.1016/j.ydbio.2018.03.024
  57. Bronner-Fraser M., Fraser S.E. Application of new technologies to studies of neural crest migration and differentiation. *Am J Med Genet Suppl* 1988; 4: 23–39. DOI: 10.1002/ajmg.1320310509
  58. Graham A. The neural crest. *Curr Biol* 2003; 13 (10): R381–4. DOI: 10.1016/s0960-9822(03)00315-4
  59. Arneith B. Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas)* 2019; 56 (1): 15. DOI: 10.3390/medicina56010015
  60. Quinn C.H., Beierle A.M., Beierle E.A. Artificial Tumor Microenvironments in Neuroblastoma. *Cancers* 2021; 13: 1629. DOI: 10.3390/cancers13071629
  61. Kwiatkowski J.L., Rutkowski J.L., Yamashiro D.J., Tennekoon G.I., Brodeur G.M. Schwann cell-conditioned medium promotes neuroblastoma survival and differentiation. *Cancer Res* 1998; 58 (20): 4602–6.
  62. Pajtler K.W., Mahlow E., Odersky A., Lindner S., Stephan H., Bendix I., et al. Neuroblastoma in dialog with its stroma: NTRK1 is a regulator of cellular cross-talk with Schwann cells. *Oncotarget* 2014; 5 (22): 11180–92. DOI: 10.18632/oncotarget.2611
  63. Weiss T., Taschner-Mandl S., Janker L., Bileck A., Rifatbegovic F., Kromp F., et al. Schwann cell plasticity regulates neuroblastic tumor cell differentiation via epidermal growth factor-like protein 8. *Nat Commun* 2021; 12 (1): 1624. DOI: 10.1038/s41467-021-21859-0
  64. Jessen K.R., Mirsky R. The repair Schwann cell and its function in regenerating nerves. *J Physiol* 2016; 594 (13): 3521–31. DOI: 10.1113/JP270874
  65. Clements M.P., Byrne E., Camarillo Guerrero L.F., Cattin A.-L., Zakka L., Ashraf A., et al. The Wound Microenvironment Reprograms Schwann Cells to Invasive Mesenchymal-like Cells to Drive Peripheral Nerve Regeneration. *Neuron* 2017; 96 (1): 98–114.e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.09.008
  66. Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86 (2): 364–72.
  67. Hashimoto O., Yoshida M., Koma Y., Yanai T., Hasegawa D., Kosaka Y., et al. Collaboration of cancer-associated fibroblasts and tumour-associated macrophages for neuroblastoma development. *J Pathol* 2016; 240 (2): 211–23. DOI: 10.1002/path.4769
  68. Mina M., Boldrini R., Citti A., Romania P., D'Alicandro V., De Ioris M., et al. Tumor-infiltrating T lymphocytes improve clinical outcome of therapy-resistant neuroblastoma. *Oncoimmunology* 2015; 4: e1019981. doi: 10.1080/2162402X.2015.1019981
  69. Wienke J., Dierselhuis M.P., Tytgat G.A.M., Künkele A., Nierkens S., Molenaar J.J. The immune landscape of neuroblastoma: Challenges

- and opportunities for novel therapeutic strategies in pediatric oncology. *Eur J Cancer* 2021; 144: 123–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.11.014
70. Layer J.P., Kronmüller M.T., Quast T., Boorn-Konijnenberg D.V., Effern M., Hinze D., et al. Amplification of N-Myc is associated with a T-cell-poor microenvironment in metastatic neuroblastoma restraining interferon pathway activity and chemokine expression. *Oncoimmunology* 2017; 6: e1320626. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1320626
71. Antunes N.L., Khakoo Y., Matthay K.K., Seeger R.C., Stram D.O., Gerstner E., et al. Antineuronal antibodies in patients with neuroblastoma and paraneoplastic opsoclonus-myoclonus. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22 (4): 315–20. DOI: 10.1097/00043426-200007000-00007
72. Pranzatelli M.R., Travelstead A.L., Tate E.D., et al. B- and T-cell markers in opsoclonus-myoclonus syndrome: immunophenotyping of CSF lymphocytes. *Neurology* 2004; 62 (9): 1526–32. DOI: 10.1212/wnl.62.9.1526
73. Zar T., Tschernatsch M., Hero B., Lang B., Preissner K.T., Blaes F. NK Cell-mediated Neuroblastoma Cell Lysis is Enhanced by IgG From Patients With Pediatric Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021; 43 (2): e176–9. DOI: 10.1097/MPH.0000000000001953
74. Cao L., Liu Q., Ma Y., Wang S. Identification of immune-related signature with prognosis in children with stage 4 and 4S neuroblastoma. *Clin Transl Oncol* 2023. DOI: 10.1007/s12094-023-03320-4
75. Spel L., Nieuwenhuis J., Haarsma R., Stickel E., Bleijerveld O.B., Altelaar M., et al. Nedd4-Binding protein 1 and TNFAIP3-interacting protein 1 control MHC-1 display in neuroblastoma. *Canc Res* 2018; 78: 6621e31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0545
76. Prigione I., Corrias M.V., Airoidi I., Raffaghello L., Morandi F., Bocca P., et al. Immunogenicity of human neuroblastoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1028: 69e80. DOI: 10.1196/annals.1322.008
77. Grobner S.N., Worst B.C., Weischenfeldt J., Buchhalter I., Kleinheinz K., Rudneva V.A., et al. The landscape of genomic alterations across childhood cancers. *Nature* 2018; 555: 321e7. DOI: 10.1038/nature25480
78. Carlson L.-M., Pahlman S., De Geer A., Kogner P., Levitskaya J. Differentiation induced by physiological and pharmacological stimuli leads to increased antigenicity of human neuroblastoma cells. *Cell Res* 2008; 18: 398e411. DOI: 10.1038/cr.2008.27
79. Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. *Cancer Metastasis Rev* 2021; 40 (1): 173–89. DOI: 10.1007/s10555-020-09946-y
80. Li Z., Takenobu H., Setyawati A.N., et al. EZH2 regulates neuroblastoma cell differentiation via NTRK1 promoter epigenetic modifications. *Oncogene* 2018; 37(20): 2714–27. DOI: 10.1038/s41388-018-0133-3
81. Chase A., Cross N.C. Aberrations of EZH2 in cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17 (9): 2613–8. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2156
82. Martinez-Garcia E., Licht J.D. Deregulation of H3K27 methylation in cancer. *Nat Genet* 2010; 42 (2): 100–1. DOI: 10.1038/ng0210-100
83. Lee S.T., Li Z., Wu Z., et al. Context-specific regulation of NF- $\kappa$ B target gene expression by EZH2 in breast cancers. *Mol Cell* 2011; 43 (5): 798–810. DOI: 10.1016/j.molcel.2011.08.011
84. Xu K., Wu Z.J., Groner A.C., et al. EZH2 oncogenic activity in castration-resistant prostate cancer cells is Polycomb-independent. *Science* 2012; 338 (6113): 1465–9. DOI: 10.1126/science.1227604
85. Kim E., Kim M., Woo D.H., Shin Y., Shin J., Chang N., et al. Phosphorylation of EZH2 activates STAT3 signaling via STAT3 methylation and promotes tumorigenicity of glioblastoma stemlike cells. *Cancer Cell* 2013; 23: 839–52. DOI: 10.1016/j.ccr.2013.04.008
86. Corvetta D., Chayka O., Gherardi S., et al. Physical interaction between MYCN oncogene and polycomb repressive complex 2 (PRC2) in neuroblastoma: functional and therapeutic implications. *J Biol Chem* 2013; 288 (12): 8332–41. DOI: 10.1074/jbc.M113.454280
87. Yang L., Zha Y., Ding J., Ye B., Liu M., Yan C., et al. Histone demethylase KDM6B has an anti-tumorigenic function in neuroblastoma by promoting differentiation. *Oncogenesis* 2019; 8 (1): 3. DOI: 10.1038/s41389-018-0112-0
88. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications. *Cell Res* 2011; 21 (3): 381–95. DOI: 10.1038/cr.2011.22
89. Dawson M.A., Kouzarides T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012; 150 (1): 12–27. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.013
90. Oehme I., Deubzer H.E., Wegener D., Pickert D., Linke J.-P., Hero B., et al. Histone deacetylase 8 in neuroblastoma tumorigenesis. *Clin Cancer Res* 2009; 15 (1): 91–9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0684
91. Oehme I., Linke J.P., Böck B.C., Milde T., Lodrini M., Hartenstein B., et al. Histone deacetylase 10 promotes autophagy-mediated cell survival. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110 (28): E2592–601. DOI: 10.1073/pnas.1300113110
92. Rettig I., Koeneke E., Trippel F., Mueller W.C., Burhenne J., Kopp-Schneider A., et al. Selective inhibition of HDAC8 decreases neuroblastoma growth *in vitro* and *in vivo*

- and enhances retinoic acid-mediated differentiation. *Cell Death Dis* 2015; 6 (2): e1657. DOI: 10.1038/cddis.2015.24
93. Bird A. DNA methylation patterns and epigenetic memory. *Genes Dev* 2002; 16 (1): 6–21. DOI: 10.1101/gad.947102
94. Baylin S.B., Jones P.A. Epigenetic Determinants of Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016; 8 (9): a019505. DOI: 10.1101/cshperspect.a019505
95. Decock A., Ongenaert M., Vandeso-mpetele J., Speleman F. Neuroblastoma epigenetics: from candidate gene approaches to genome-wide screenings. *Epigenetics* 2011; 6 (8): 962–70. DOI: 10.4161/epi.6.8.16516
96. Ostler K.R., Yang Q., Looney T.J., Zhang L., Vasanthakumar A., Tian Y., et al. Truncated DNMT3B isoform DNMT3B7 suppresses growth, induces differentiation, and alters DNA methylation in human neuroblastoma. *Cancer Res.* 2012; 72 (18): 4714–23. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-0886
97. Bui C.B., Le H.K., Vu D.M., Dinh Truong K.-D., Manh Nguyen N., Anh Nguyen Ho M., Quang Truong D., et al. ARID1A-SIN3A drives retinoic acid-induced neuroblastoma differentiation by transcriptional repression of *TERT*. *Mol Carcinog* 2019; 58 (11): 1998–2007. DOI: 10.1002/mc.23091
98. Lovén J., Zinin N., Wahlström T., Müller I., Brodin P., Fredlund E., et al. *MYCN*-regulated microRNAs repress estrogen receptor- $\alpha$  (ESR1) expression and neuronal differentiation in human neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107 (4): 1553–8. DOI: 10.1073/pnas.0913517107
99. Dzieran J., Rodriguez Garcia A., Westermark U.K., Henley A.B., Eyre Sánchez E., Träger C., et al. *MYCN*-amplified neuroblastoma maintains an aggressive and undifferentiated phenotype by deregulation of estrogen and NGF signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115 (6): E1229–38. DOI: 10.1073/pnas.1710901115
100. Meyer J.S. Biochemical effects of corticosteroids on neural tissues. *Physiol Rev* 1985; 65 (4): 946–1020. DOI: 10.1152/physrev.1985.65.4.946
101. Kildisiute G., Kholosy W.M., Young M.D., Roberts K., Elmentaite R., van Hooff S.R., et al. Tumor to normal single-cell mRNA comparisons reveal a pan-neuroblastoma cancer cell. *Sci Adv* 2021; 7 (6): eabd3311. DOI: 10.1126/sciadv.abd3311. Published correction appears in *Sci Adv* 2022; 8 (20): eabq6127. DOI: 10.1126/sciadv.abq6127
102. Raif A., Marshall G.M., Bell J.L., Koach J., Tan O., D'andreti C., et al. The estrogen-responsive B box protein (EBBP) restores retinoid sensitivity in retinoid-resistant cancer cells via effects on histone acetylation. *Cancer Lett* 2009; 277 (1): 82–90. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.11.030
103. Sainero-Alcolado L., Mushtaq M., Liaño-Pons J., Rodriguez-Garcia A., Yuan Y., Liu T., et al. Expression and activation of nuclear hormone receptors result in neuronal differentiation and favorable prognosis in neuroblastoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2022; 41 (1): 226. DOI: 10.1186/s13046-022-02399-x
104. Shakya R., Amonruttanapun P., Limboonreung T., Chongthammakun S. 17 $\beta$ -estradiol mitigates the inhibition of SH-SY5Y cell differentiation through WNT1 expression. *Cells Dev* 2023; 176: 203881. DOI: 10.1016/j.cdev.2023.203881
105. Cai D.X., Mafra M., Schmidt R.E., Scheithauer B.W., Park T.S., Perry A. Medulloblastomas with extensive posttherapy neuronal maturation. Report of two cases. *J Neurosurg* 2000; 93 (2): 330–4. DOI: 10.3171/jns.2000.93.2.0330
106. Wu X., Zhou Y., Li L., Liang P., Zhai X. Post-treatment maturation of medulloblastoma in children: two cases and a literature review. *J Int Med Res* 2018; 46 (11): 4781–90. DOI: 10.1177/0300060518788251
107. Kubota K.C., Itoh T., Yamada Y., Yamaguchi S., Ishida Y., Nakasu Y., et al. Melanocytic medulloblastoma with ganglioneurocytomatous differentiation: a case report. *Neuropathology* 2009; 29 (1): 72–7. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2008.00913.x
108. Mullarkey M.P., Nehme G., Mohiuddin S., Ballester L.Y., Bhattacharjee M.B., Trivedi D., et al. Post-treatment Maturation of Medulloblastoma into Gangliocytoma: Report of 2 Cases. *Pediatr Neurosurg* 2020; 55 (4): 222–31. DOI: 10.1159/000509520
109. Valvi S., Ziegler D.S. Ganglioglioma Arising From Desmoplastic Medulloblastoma: A Case Report and Review of Literature. *Pediatrics* 2017; 139 (3): e20161403. DOI: 10.1542/peds.2016-1403
110. Chelliah D., Mensah Sarfo-Poku C., Stea B.D., Gardetto J., Zumwalt J. Medulloblastoma with extensive nodularity undergoing post-therapeutic maturation to a gangliocytoma: a case report and literature review. *Pediatr Neurosurg* 2010; 46 (5): 381–4. DOI: 10.1159/000322896
111. Warzok R., Jänisch W. The neuroblastoma of the cerebellum. *Zentralbl Allg Pathol* 1983; 128 (1–2): 21–30. [In German].
112. de Chadarevian J.P., Montes J.L., O'Gorman A.M., Freeman C.R. Maturation of cerebellar neuroblastoma into ganglioneuroma with melanosis. A histologic, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Cancer* 1987; 59 (1): 69–76. DOI: 10.1002/1097-0142(19870101)59:1<69::aid-cnrcr2820590117>3.0.co;2-8

113. Geyer J.R., Schofield D., Berger M., Milstein J. Differentiation of a primitive neuroectodermal tumor into a benign ganglioglioma. *J Neurooncol* 1992; 14: 237–41. DOI: 10.1007/BF00172599
114. Kudo M., Shimizu M., Akutsu Y., Imaya H., Chen M.N., Miura M. Ganglioglioma differentiation in medulloblastoma. *Acta Pathol Jpn* 1990; 40 (1): 50–6. DOI: 10.1111/j.1440-1827.1990.tb01528.x
115. Suresh T.N., Santosh V., Yasha T.C., Anandh B., Mohanty A., Indiradevi B., et al. Medulloblastoma with extensive nodularity: a variant occurring in the very young-clinicopathological and immunohistochemical study of four cases. *Childs Nerv Syst* 2004; 20 (1): 55–60. DOI: 10.1007/s00381-003-0855-5
116. Schüller U., Schober F., Kretschmar H.A., Herms J. Bcl-2 expression inversely correlates with tumour cell differentiation in medulloblastoma. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004; 30 (5): 513–21. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2004.00553.x
117. Bernier P.J., Parent A. Bcl-2 protein as a marker of neuronal immaturity in postnatal primate brain. *J Neurosci* 1998; 18 (7): 2486–97. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-07-02486.1998
118. Kaloni D., Diepstraten S.T., Strasser A., Kelly G.L. BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy. *Apoptosis* 2023; 28 (1–2): 20–38. DOI: 10.1007/s10495-022-01780-7
119. Zhang K.Z., Westberg J.A., Hölttä E., Andersson L.C. BCL2 regulates neural differentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93 (9): 4504–8. DOI: 10.1073/pnas.93.9.4504
120. Armandari I., Zomerman W.W., Plasschaert S.L.A., et al. CREB signaling activity correlates with differentiation and survival in medulloblastoma. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 16077. DOI: 10.1038/s41598-021-95381-0
121. Ohta T., Watanabe T., Katayama Y., Kurihara J., Yoshino A., Nishimoto H., Kishimoto H. TrkA expression is associated with an elevated level of apoptosis in classic medulloblastomas. *Neuropathology* 2006; 26 (3): 170–7. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2006.00678.x
122. Eberhart C.G., Kaufman W.E., Tihan T., Burger P.C. Apoptosis, neuronal maturation, and neurotrophin expression within medulloblastoma nodules. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001; 60 (5): 462–9. DOI: 10.1093/jnen/60.5.462
123. Katsetos C.D., Del Valle L., Legido A., de Chadarévian J.P., Perentes E., Mörk S.J. On the neuronal/neuroblastic nature of medulloblastomas: a tribute to Pio del Rio Hortega and Moises Polak. *Acta Neuropathol* 2003; 105 (1): 1–13. DOI: 10.1007/s00401-002-0618-5
124. Chen Y., Tseng S.H., Lai H.S., Chen W.J. Resveratrol-induced cellular apoptosis and cell cycle arrest in neuroblastoma cells and antitumor effects on neuroblastoma in mice. *Surgery* 2004; 136 (1): 57–66. DOI: 10.1016/j.surg.2004.01.017
125. Wang Q., Li H., Wang X.W., Wu D.C., Chen X.Y., Liu J. Resveratrol promotes differentiation and induces Fas-independent apoptosis of human medulloblastoma cells. *Neurosci Lett* 2003; 351 (2): 83–6. DOI: 10.1016/j.neulet.2003.07.002
126. Ko Y.C., Chang C.L., Chien H.F., Wu C.H., Lin L.I. Resveratrol enhances the expression of death receptor Fas/CD95 and induces differentiation and apoptosis in anaplastic large-cell lymphoma cells. *Cancer Lett* 2011; 309 (1): 46–53. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.05.014
127. Li Y.T., Tian X.T., Wu M.L., Zheng X., Kong Q.-Y., Cheng X.-X., et al. Resveratrol Suppresses the Growth and Enhances Retinoic Acid Sensitivity of Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (4): 1030. DOI: 10.3390/ijms19041030
128. Zhang P., Li H., Wu M.L., Chen X.-Y., Kong Q.-Y., Wang X.-W., et al. c-Myc downregulation: a critical molecular event in resveratrol-induced cell cycle arrest and apoptosis of human medulloblastoma cells. *J Neurooncol* 2006; 80 (2): 123–31. DOI: 10.1007/s11060-006-9172-7
129. Miloso M., Bertelli A.A., Nicolini G., Tredici G. Resveratrol-induced activation of the mitogen-activated protein kinases, ERK1 and ERK2, in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurosci Lett* 1999; 264 (1–3): 141–4. DOI: 10.1016/s0304-3940(99)00194-9
130. Serra J.M., Gutiérrez A., Alemany R., Navarro M., Ros T., Saus C., et al. Inhibition of c-Myc down-regulation by sustained extracellular signal-regulated kinase activation prevents the antimetabolite methotrexate- and gemcitabine-induced differentiation in non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73 (6): 1679–87. DOI: 10.1124/mol.107.043372
131. Valderrama X., Rapin N., Verge V.M., Misra V. Zhangfei induces the expression of the nerve growth factor receptor, trkA, in medulloblastoma cells and causes their differentiation or apoptosis. *J Neurooncol* 2009; 91 (1): 7–17. DOI: 10.1007/s11060-008-9682-6
132. Bodnarchuk T.W., Napper S., Rapin N., Misra V. Mechanism for the induction of cell death in ONS-76 medulloblastoma cells by Zhangfei/CREB-ZF. *J Neurooncol* 2012; 109 (3): 485–501. DOI: 10.1007/s11060-012-0927-z
133. Schüller U., Heine V.M., Mao J., Kho A.T., Dillon A.K., Han Y.-G., et al. Acquisition of granule neuron precursor identity is a crit-

- ical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer Cell* 2008; 14 (2): 123–34. DOI: 10.1016/j.ccr.2008.07.005
134. Okonechnikov K., Joshi P., Sepp M., Leiss K., Sarropoulos I., Murat F., et al. Mapping pediatric brain tumors to their origins in the developing cerebellum. *Neuro Oncol* 2023; 25 (10): 1895–909. DOI: 10.1093/neuonc/noad124. Published correction appears in *Neuro Oncol* 2023; 25 (11): 2107–8. DOI: 10.1093/neuonc/noad167
135. Komuro H., Yacubova E. Recent advances in cerebellar granule cell migration. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60 (6): 1084–98. DOI: 10.1007/s00018-003-2248-z
136. Wechsler-Reya R.J., Scott M.P. Control of neuronal precursor proliferation in the cerebellum by Sonic Hedgehog. *Neuron* 1999; 22 (1): 103–14. DOI: 10.1016/s0896-6273(00)80682-0
137. Gold M.P., Ong W., Masteller A.M., Ghasemi D.R., Galindo J.A., Park N.R., et al. Developmental basis of SHH medulloblastoma heterogeneity. *Nat Commun* 2024; 15 (1): 270. DOI: 10.1038/s41467-023-44300-0
138. Riemondy K.A., Venkataraman S., Willard N., Nellan A., Sanford B., Griesinger A.M., et al. Neoplastic and immune single-cell transcriptomics define subgroup-specific intra-tumoral heterogeneity of childhood medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2022; 24 (2): 273–86. DOI: 10.1093/neuonc/noab135
139. Virgintino D., Ambrosini M., D'Errico P., et al. Regional distribution and cell type-specific expression of the mouse F3 axonal glycoprotein: a developmental study. *J Comp Neurol* 1999; 413 (3): 357–72. DOI: 10.1002/(sici)1096-9861(19991025)413:3<357::aid-cnc1>3.0.co;2-s
140. Hovestadt V., Smith K.S., Bihanic L., Filbin M.G., Shaw M.L., Baumgartner A., et al. Resolving medulloblastoma cellular architecture by single-cell genomics. *Nature* 2019; 572 (7767): 74–9. DOI: 10.1038/s41586-019-1434-6
141. Slika H., Alimonti P., Raj D., Caraway C., Alomari S., Jackson E.M., Tyler B., et al. The Neurodevelopmental and Molecular Landscape of Medulloblastoma Subgroups: Current Targets and the Potential for Combined Therapies. *Cancers (Basel)* 2023; 15 (15): 3889. DOI: 10.3390/cancers15153889
142. Northcott P.A., Buchhalter I., Morrissy A.S., Hovestadt V., Weischenfeldt J., Ehrenberger T., et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature* 2017; 547 (7663): 311–7. DOI: 10.1038/nature22973
143. Sheng H., Li H., Zeng H., Zhang B., Lu Y., Liu X., et al. Heterogeneity and tumoral origin of medulloblastoma in the single-cell era. *Oncogene* 2024; 43 (12): 839–50. DOI: 10.1038/s41388-024-02967-9
144. Vo B.T., Li C., Morgan M.A., Theurillat I., Finkelstein D., Wright S., et al. Inactivation of Ezh2 Upregulates Gfi1 and Drives Aggressive Myc-Driven Group 3 Medulloblastoma. *Cell Rep* 2017; 18 (12): 2907–17. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.02.073
145. Cheng Y., Liao S., Xu G., Hu J., Guo D., Du F., et al. NeuroD1 Dictates Tumor Cell Differentiation in Medulloblastoma. *Cell Rep* 2020; 31 (12): 107782. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107782
146. Gorini F., Miceli M., de Antonellis P., Amente S., Zollo M., Ferrucci V. Epigenetics and immune cells in medulloblastoma. *Front Genet* 2023; 14: 1135404. DOI: 10.3389/fgene.2023.1135404
147. Vitale C., Bottino C., Castriconi R. Monocyte and Macrophage in Neuroblastoma: Blocking Their Pro-Tumoral Functions and Strengthening Their Crosstalk with Natural Killer Cells. *Cells* 2023; 12 (6): 885. DOI: 10.3390/cells12060885
148. Qadeer Z.A., Weiss W.A. A SHH secret target of relapsed medulloblastoma: Astrocytes. *J Exp Med* 2021; 218 (9): e20211141. DOI: 10.1084/jem.20211141
149. Sturm D., Orr B.A., Toprak U.H., Hovestadt V., Jones D.T.W., Capper 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
150. Lafay-Cousin L., Hader W., Wei X.C., Nordal R., Strother D., Hawkins C., Chan J.A. Post-chemotherapy maturation in supratentorial primitive neuroectodermal tumors. *Brain Pathol* 2014; 24 (2): 166–72. DOI: 10.1111/bpa.12089
151. Driever P.H., Wagner S., Hofstädter F., Wolff J.E. Valproic acid induces differentiation of a supratentorial primitive neuroectodermal tumor. *Pediatr Hematol Oncol* 2004; 21 (8): 743–51. DOI: 10.1080/08880010490514985
152. Alizadeh S.D., Jalalifar M.R., Ghodsi Z., Sadeghi-Naini M., Malekzadeh H., Rahimi G., et al. Reprogramming of astrocytes to neuronal-like cells in spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord* 2024; 62 (4): 133–42. DOI: 10.1038/s41393-024-00969-8
153. Antonelli M., Korshunov A., Mastronuzzi A., Diomedei Camassei F., Carai A., Colafati G.S., et al. Long-term survival in a case of ETANTR with histological features of neuronal maturation after therapy. *Virchows Arch* 2015; 466 (5): 603–7. DOI: 10.1007/s00428-015-1736-5
154. Levine A., Hukin J., Dunham C. Pontine Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes: An Autopsy Case Exhibiting Extensive Posttreatment Glial and Neuronal Maturation. *Pediatr Dev*

- Pathol 2020; 23 (4): 326–31. DOI: 10.1177/1093526620912645
155. Gualano F.M., Hassoun P., Carter C.L., Hanson D. Embryonal tumor with multilayered rosettes: Post-treatment maturation and implications for future therapy. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023; 6 (5): e1812. DOI: 10.1002/cnr.21812
  156. Bidgoli A., McLendon R.E., Johnston J.M. Histologic maturation of cerebral neuroblastoma following conventional chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 (7): e29034. DOI: 10.1002/pbc.29034
  157. Nozza P., Casciana M.L., Rossi A., Cama A., Milanaccio C., Raso A., et al. Post-chemotherapy maturation of a pineoblastoma. *Acta Neuropathol* 2010; 119 (5): 651–3. DOI: 10.1007/s00401-010-0668-z
  158. Horbinski C., Dillon D., Pittman T. Low-grade recurrence of a congenital high-grade supratentorial tumor with astrocytic features in the absence of adjuvant therapy. *Neuropathology* 2011; 31 (3): 286–91. DOI: 10.1111/j.1440-1789.2010.01156.x
  159. Hamilton P., Lawrence P., Jaggon J., Greaves V., Reece-Mills M., Hazrati L.-N., Eisenring C.V. Embryonal tumour with multi-layered rosettes a case based review of the literature. *Interdisciplinary Neurosurg* 2021; 25: 101245. DOI: 10.1016/j.inat.2021.101245
  160. Korshunov A., Ryzhova M., Jones D.T., Northcott P.A., van Sluis P., Volckmann R., et al. LIN28A immunoreactivity is a potent diagnostic marker of embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR). *Acta Neuropathol* 2012; 124 (6): 875–81. DOI: 10.1007/s00401-012-1068-3
  161. Lambo S., von Hoff K., Korshunov A., Pfister S.M., Kool M. ETMR: a tumor entity in its infancy. *Acta Neuropathol* 2020; 140 (3): 249–66. DOI: 10.1007/s00401-020-02182-2
  162. Jessa S., Blanchet-Cohen A., Krug B., Vladiou M., Coutelier M., Faury D., et al. Stalled developmental programs at the root of pediatric brain tumors. *Nat Genet* 2019; 51 (12): 1702–13. DOI: 10.1038/s41588-019-0531-7
  163. Blaney S.M., Helman L.J., Adamson P.C. Pizzo and Poplack's Pediatric Oncology. LWW. 2020.
  164. Sobel R.A., Trice J.E., Nielsen S.L., Ellis W.G. Pineoblastoma with ganglionic and glial differentiation: report of two cases. *Acta Neuropathol* 1981; 55 (3): 243–6. DOI: 10.1007/BF00691324
  165. Tamrazi B., Nelson M., Blüml S. Pineal Region Masses in Pediatric Patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27 (1): 85–97. DOI: 10.1016/j.nic.2016.08.002
  166. Guerreiro Stucklin A.S., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassaletta A., Li C., et al. Alterations in ALK/ROS1/NTRK/MET drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun* 2019; 10 (1): 4343. DOI: 10.1038/s41467-019-12187-5
  167. Janesick A., Wu S.C., Blumberg B. Retinoic acid signaling and neuronal differentiation. *Cell Mol Life Sci* 2015; 72 (8): 1559–76. DOI: 10.1007/s00018-014-1815-9
  168. de Thé H. Differentiation therapy revisited. *Nat Rev Cancer*. 2018; 18 (2): 117–27. DOI: 10.1038/nrc.2017.103
  169. Smith V., Foster J. High-Risk Neuroblastoma Treatment Review. *Children (Basel)* 2018; 5 (9): 114. DOI: 10.3390/children5090114
  170. Mezquita B., Mezquita C. Two Opposing Faces of Retinoic Acid: Induction of Stemness or Induction of Differentiation Depending on Cell-Type. *Biomolecules* 2019; 9 (10): 567. DOI: 10.3390/biom9100567
  171. Westermarck U.K., Wilhelm M., Frenzel A., Henriksson M.A. The *MYCN* oncogene and differentiation in neuroblastoma. *Semin Cancer Biol* 2011; 21 (4): 256–66. DOI: 10.1016/j.semcancer.2011.08.001
  172. Parrella P., Caballero O.L., Sidransky D., Merbs S.L. Detection of c-myc amplification in uveal melanoma by fluorescent in situ hybridization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42 (8): 1679–84.
  173. Yarchoan M., Hopkins A., Jaffee E.M. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med* 2017; 377 (25): 2500–1. DOI: 10.1056/NEJMc1713444
  174. Casey D.L., Cheung N.V. Immunotherapy of Pediatric Solid Tumors: Treatments at a Crossroads, with an Emphasis on Antibodies. *Cancer Immunol Res* 2020; 8 (2): 161–6. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-19-0692

# Правила оформления статей

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

Все страницы пронумерованы.

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

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

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

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

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

## 4. Иллюстративный материал:

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

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

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

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

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

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

## 5. Единицы измерений даются в СИ.

Аббревиатуры в тексте полностью расшифрованы при первом употреблении. Использование необ-

щепринятых сокращений не допускается. Название генов пишется курсивом, название белков – обычным шрифтом.

## 6. Список цитируемой литературы:

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

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

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

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

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

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

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

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

**7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.**

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

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

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

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

Электронная почта: [journal@fnkc.ru](mailto:journal@fnkc.ru)