

Российский
Журнал

ежеквартальный
научно-практический
рецензируемый



ISSN 2311-1267 (Print)
ISSN 2413-5496 (Online)

2016

Том 3
№

4

Издается с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Онлайн-версия журнала: <http://journal.nodgo.org>

В НОМЕРЕ:

Новости нашего сообщества

Избранные лекции
и статьи по материалам
Конгресса SIOP Asia – 2016

Оригинальные
исследования

Клинические случаи



Фото к материалу из рубрики
«Наше сообщество – деятельность НОДГО»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ



ИРВИН 2

ИРВИН 2 – ответственный взгляд на медицинское обеспечение страны

Компания ИРВИН 2 специализируется на обеспечении лекарственными средствами, медицинским оборудованием и изделиями медицинского назначения лечебно-профилактических и аптечных учреждений, осуществляя дистрибуцию на территории всей страны. Богатый опыт, безупречная репутация и высокая гибкость позволяют нам с 2001 г. всегда находиться в списке лидеров сегмента бюджетных и госпитальных продаж.

Мы поставляем лекарственные средства для нужд Министерства здравоохранения и обеспечения льготных категорий граждан. ИРВИН 2 принимает активное участие в реализации социально значимых государственных программ по профилактике и лечению различных заболеваний, включая высокочувствительные нозологии.

Благодаря длительным и прочным отношениям с ключевыми производителями мы сформировали максимально широкий ассортимент, способный удовлетворить любые нужды отрасли здравоохранения РФ. Мы всегда готовы предложить более 10 000 позиций из своей ассортиментной номенклатуры для обеспечения врачей наиболее эффективными и современными средствами терапии заболеваний любой сложности.

В свою очередь, наличие представительств в большинстве регионов и четко отлаженной логистической инфраструктуры позволяет ИРВИН 2 осуществлять полный цикл поставки жизненно важных, сложнейших препаратов с ювелирной точностью и жестким соблюдением стандартов хранения и транспортировки.

Компания ИРВИН 2 входит в состав группы компаний Фармэко – российского высокотехнологичного холдинга, осуществляющего деятельность во всех сегментах отрасли здравоохранения, от R&D наукоемких лекарственных средств до производства и продажи автоматизированных иммунологических анализаторов, оказывая свои услуги на всей территории РФ.

ГК Фармэко имеет современные производственные площадки, сертифицированные по GMP, используемые как для производства собственных лекарственных средств, так и для локализации производства и дальнейшего импортозамещения важнейших иностранных препаратов. Мы в полной мере осознаем необходимость конструктивного развития отечественной фармацевтической отрасли, в связи с чем прилагаем максимум усилий в реализации государственной программы Фарма 2020.

Подробнее ознакомиться с деятельностью ГК Фармэко можно на сайте www.pharmeco.ru

Россия, 115230, г. Москва, 1-й Нагатинский пр-д, д. 10, стр. 1, БЦ «Ньютон Плаза»

Тел. : +7 499 800 77 87, +7 495 725 44 68; e-mail: irwin2@irwin2.ru

www.irwin2.ru

С 2014 года «Российский журнал детской гематологии и онкологии» включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор.

С 2015 года журнал зарегистрирован в CrossRef, все статьи будут проиндексированы с помощью цифрового идентификатора DOI.

С 2015 года электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO.



ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ

Национальное общество детских гематологов и онкологов

Ассоциированный член Национальной медицинской палаты и Союза педиатров России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный детский онколог Центрального федерального округа РФ, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заведующий отделом научных исследований и клинических технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач отделения трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., старший научный сотрудник отдела оптимизации лечения солидных новообразований ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

4^{ТОМ 3}
'16

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

Издатель:

ООО «Графика»,
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
<http://journal.nodgo.org/jour>

Руководитель проекта В.А. Клюковкин

E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клюковкина

E-mail: tvk@nodgo.org

Корректор В.Д. Морозова

Подписка на журнал

E-mail: podpiska@nodgo.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) ПИ № ФС 77-57084 от 03 марта 2014 г.
© РОО НОДГО, 2016

Статьи направлять по адресу:

117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1,
с пометкой «Для НОДГО».
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.rf
E-mail: nodgo@yandex.ru

При полной или частичной перепечатке материалов ссылка на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» обязательна.

Редакция не несет ответственности за содержание публикуемых рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции.

ISSN 2311-1267 (Print)

ISSN 2413-5496 (Online)

Российский журнал
детской гематологии и онкологии.
2016. Том 3. № 4. 1—96.

Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 93505

Отпечатано в типографии
ООО «Графика»
Тираж 1500 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Института детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» (Санкт-Петербург, Россия)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением детской онкологии и гематологии СПб ГБУЗ «Городская клиническая больница № 31» (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделом неонатальной гематологии и онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, онколог высшей квалификационной категории, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая детским онкогематологическим центром ГУЗ «Детская краевая клиническая больница» (Хабаровск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., главный врач ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Михаил Александрович, д.м.н., заместитель генерального директора — директор Высшей школы молекулярной и экспериментальной медицины (ВШМЭМ) ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Приморского детского краевого онкогематологического центра (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валерьевна, д.м.н., заведующая отделением онкогематологии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе — медицинский директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный специалист детский гематолог Минздрава России, главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, директор Департамента инновационного развития и научного проектирования Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ГБОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» Министерства образования и науки России (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга ФГБУ «Российская детская клиническая больница» Минздрава России (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннадиевна, заслуженный врач РФ, заместитель главного врача по онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1», руководитель Центра детской онкологии и гематологии (Екатеринбург, Россия)

Цейтлин Григорий Янкелевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением восстановительного лечения и реабилитации «ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Шамардина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГБУЗ «Нижегородская областная детская клиническая больница» (Нижний Новгород, Россия)

Шарапова Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО-Югры «Окружная детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

Добренков Константин Викторович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, детский онколог Мемориального онкологического центра «Слоан Кеттеринг» (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Нью-Йорк, США)

Хенце Понтер, профессор Клиники детской гематологии и онкологии госпиталя Шарите (Берлин, Германия)

Литтон Джеффри, профессор, руководитель службы детской гематологии и онкологии Университетской клиники Норт Шор (Калифорния, США)

Накагавара Акира, профессор, генеральный директор Медицинского центра KOSEIKAN в Саге, почетный президент Онкологического центра префектуры Чибо, президент Азиатского отделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia) (Япония)

Родригез-Галиндо Карлос, исполнительный вице-президент Госпиталя Святого Иуды (Мемфис, США)

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Children Oncologist of the Central Federal district of the Russian Federation, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., MD, PhD, Head of the Department of Research and Clinical Technologies of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Shamanskaya Tatyana V., MD, PhD, Senior Scientific Expert of the Section of the Optimization of Treatment of Solid Neoplasms at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Afanashev Boris V., MD, PhD, Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Director of Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Head of the Department of Haematology, Transfusion and Transplantation at I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (S.-Petersburg, Russia)

Belogurova Margarita B., MD, PhD, Professor, Head of Department of Children Oncology and Hematology at the City Clinical Hospital № 31 of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

Volodin Nicolay N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of Department of Neonatal Hematology and Oncology of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Goncharova Irina V., Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Senior Head Specialist at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)

Erega Elena P., Head of the Children of the Oncohematologic Center at Children's Regional Clinical Hospital (Habarovsk, Russia)

Kachanov Denis Yu., MD, PhD, Head of the Department of Clinical Oncology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Litvinov Dmitry V., MD, PhD, Senior Physician of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Alexey A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Maschan Mikhail A., MD, PhD, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Minkina Ludmila M., MD, PhD, Head of Primorie Children Regional Oncohematologic Center (Vladivostok, Russia)

Myakova Natalya V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Oncohematology at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Novichkova Galina A., MD, PhD, Professor, Deputy General Director and Medical Director at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, General Director of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Senior Head Specialist Children's Hematologist Ministry of Health of Russia, Department of Health Chief Pediatrician of Moscow, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., MD, PhD, Professor, Director of the Department of Innovational Development and Scientific Projects of Ministry of Health of Russia, Head of the Oncology, Hematology and Radiotherapy Department, Faculty of Pediatrics in N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Ministry of Education and Science of Russia (Moscow, Russia)

Skorobogatova Elena V., MD, PhD, Head of Bone Marrow Transplantation Department at Russian Children's Clinical Hospital (Moscow, Russia)

Fechina Larisa G., Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Manager of Center of Children's Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)

Tseitlin Grigory Ya., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Rehabilitation Treatment and Rehabilitation at TRSC Russkoe Pole at Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev (Moscow, Russia)

Shamardina Anastasia V., MD, PhD, Head of the Department of Hematology at Nizhny Novgorod Regional Children Clinical Hospital (Nizhny Novgorod, Russia)

Sharapova Gouzel R., Head of the Children Oncologic Department at District Children Hospital (Nizhnevartovsk, Russia)

Yudina Natalia B., MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1 (Voronezh, Russia)

FOREIGN EDITORS

Dobrenkov Konstantin V., MD, PhD, Leading Researcher of Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Pediatric Oncologist at Memorial Sloan Kettering Cancer Center (NY, USA)

Willich Norman, Professor, Munster University Clinic (Germany)

Henze Gunter, Professor, Clinic of Children Hematology and Oncology Charité (Berlin, Germany)

Lipton Jeffrey, Professor, Head of the Children Hematology and Oncology Service at North Shore University Clinic (USA)

Nakagawa Akira, Professor, Director of KOSEIKAN Center in the Saga, Honorary President of the Cancer Center of Chiba Prefecture, President of the Asian Branch of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP Asia) (Japan)

Rodriguez-Galindo Carlos, Executive Vice President of St. Jude Children's Research Hospital (Memphis, USA)

ОТ РЕДАКЦИИ

От редакции	8
Конгресс SIOP Asia — 2016 — комментарии иностранных коллег	8

НАШЕ СООБЩЕСТВО — ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева провели симпозиум по детской онкологии на Конгрессе UICC	10
II Петербургский онкологический форум «Белые ночи» — день детской онкологии	11
Экспертный совет по перспективным моноклональным антителам	12
Конференция, посвященная 25-летию Приморского детского онкогематологического центра	12
X международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических клеток у детей и взрослых»	13
Ни года без награды! НОДГО — вновь победитель премии Национальной медицинской палаты	13
Успех на конгрессе Европейского общества по изучению иммунодефицитов	14
В Москве состоялся XI Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины	15
I Всероссийский конгресс онкологических пациентов	15
Тема детской гематологии-онкологии и иммунологии обсуждалась на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»	16
Конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы в детской онкологии»	17
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Самаре	17
Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Кемеровской области: два центра	19
Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для Центрального федерального округа в Воронеже	21

ПОСТЕР

Резолюция Конгресса SIOP Asia — 2016, прошедшего в Москве 25–28 мая 2016 г.	24
Резолюция Совета экспертов с международным участием «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и молодых взрослых: от клинического опыта к национальным рекомендациям»	25

ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА

Информированное согласие для переливания компонентов крови — вопросы законодательства	28
---	----

ПРОБЛЕМЫ XXI ВЕКА

Тандемная трансплантация увеличивает бессобытийную выживаемость у пациентов с нейробластомой группы высокого риска	29
--	----

ИЗБРАННЫЕ ЛЕКЦИИ

<i>А.В. Нечеснюк</i>	
Современные подходы к лучевой терапии у детей и подростков	30

FROM EDITION

From edition	8
SIOP Asia 2016 Congress – comments of foreign participants	8

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE NATIONAL SOCIETY OF PEDIATRIC HEMATOLOGISTS AND ONCOLOGISTS

NSPHO and FRC PHOI named after Dmitriy Rogachev organized symposia on pediatric oncology at UICC Congress	10
II Petersburg Oncological Forum “White nights”: paediatric oncology day	11
Expert council on prospective monoclonal antibodies	12
The conference, dedicated to the 25 th anniversary of conference Primorskiy Paediatric Oncohematological Centre	12
X International symposium “Hematopoietic stem cell transplantation at children and adults”	13
Success each year! NSPHO is the winner of the National medical council prize again	13
Success at the ESID Congress	14
XI Annual Congress of specialists in perinatal medicine was held in Moscow	15
I Russian Congress of oncological patients	15
Topic of paediatric hematology-oncology and immunology was discussed at the Congress “Innovative technologies in paediatrics and pediatric surgery”	16
Conference “Social, psychological and neurocognitive problems in pediatric oncology”	17
Scientific and educational seminar on the program “Far Regions” in Samara	17
Scientific and educational seminar on the program “Far Regions” in Kemerovo region: two centres	19
District seminar on the program “Far Regions” for Central Federal District in Voronezh	21

POSTER

Resolution of SIOP Asia – 2016 Congress held in Moscow May 25–28 2016	24
Resolution of Council of experts with international participation “Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria at children and young adults: from clinical experience to national guidelines”	25

QUESTION/ANSWER: AN EXPERT’S OPINION

Informed consent for transfusion of blood derived products – legislation questions	28
--	----

PROBLEMS OF THE XXI CENTURY

Tandem ASCT improves EFS in high-risk neuroblastoma	29
---	----

SELECTED LECTURES

<i>A.V. Nechesnyuk</i>	
Modern approaches to radiation therapy in children and adolescents	30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>T. Simon, M. Fischer, B. Hero</i> Individualized therapy in neuroblastoma	36
<i>Т. Симон, М. Фишер, Б. Херо</i> Индивидуализированная терапия нейробластомы	40
<i>А.В. Попа, В.С. Немировченко, Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, Н.Н. Субботина, И.Н. Серебрякова, Л.Ю. Гривцова, Г.Л. Менткевич</i> Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии	48
От редакции	55
<i>O. Chestnov, A. Ullrich, K. Vartanyan</i> WHO struggle against childhood cancer	56
<i>О. Честнов, А. Ульрих, К. Вартамян</i> Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком	58
<i>А.И. Карачунский, Ю.В. Румянцева, А. фон Штакельберг</i> Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей	60

ВОПРОСЫ ПРАКТИЧЕСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ-ОНКОЛОГИИ

<i>Д.Ю. Петров, К.И. Киргизов</i> Ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов в Российскую Федерацию: законодательные основы	73
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>В.Н. Тимофеева</i> Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии у детей: клинические наблюдения . .	77
<i>Т.В. Феоктистова, И.В. Зоря, С.П. Гусева, Г.М. Сычева, Н.В. Чаплыгина</i> Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с костномозговой недостаточностью у ребенка: уроки диагностики и современные возможности терапии	81
<i>С.В. Каплунов, И.В. Иващенко, А.В. Третьяков</i> Дифференциальная диагностика мультикистозной дисплазии почки и нефробластомы	84
<i>А.М. Чилилова, И.М. Юнусова, Б.М. Махачев, А.Д. Магомедов, Р.М. Имранова, Г.А. Гаджибалаева, И.М. Аллахвердиева, А.С. Девришбекова, Б.К. Каримуллаева, Р.М. Идрисова</i> Случай стромального варианта нефробластомы у ребенка 1 года	88

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

<i>Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева</i> Роль сцинтиграфии с ¹²³ I-метайодбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4-й и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая	91
---	----

ORIGINAL INVESTIGATIONS/LITERATURE REVIEWS

<i>T. Simon, M. Fischer, B. Hero</i> Individualized therapy in neuroblastoma	40
<i>A.V. Popa, V.S. Nemirovchenko, E.V. Fleyshman, O.I. Sokova, N.N. Subbotina, I.N. Serebryakova, L.J. Gritsova, G.L. Mentkevich</i> Inhibitors of histon deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase in treatment children with acute myeloid leukemia, effectiveness and place	48
From edition	55
<i>O. Chestnov, A. Ullrich, K. Vartanyan</i> WHO struggle against childhood cancer	58
<i>A.I. Karachunskiy, Yu.V. Rumyantseva, A. fon Shtakelberg</i> Anti-CD19 monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia in children	60

QUESTIONS OF PRACTICAL HEMATOLOGY/ONCOLOGY

<i>D.Yu. Petrov, K.I. Kirgizov</i> Import unregistered drugs in the Russian Federation: legislative framework	73
---	----

CLINICAL CASES

<i>V.N. Timofeeva</i> Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children: clinical cases	77
<i>T.V. Feoktistova, I.V. Zorya, S.P. Guseva, G.M. Sycheva, N.V. Chaplygina</i> Clinical case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in conjunction with bone marrow failure in a child: diagnostics lessons and modern treatment options	81
<i>S.V. Kaplunov, I.V. Ivashchenko, A.V. Tretyakov</i> Differential diagnosis of multicystic dysplastic kidney and nephroblastom.	84
<i>A.M. Chililova, I.M. Yunusova, B.M. Mahachev, A.D. Magomedov, R.M. Imranova G.A. Gadjibalaeva, I.M. Allahverdieva, A.S. Devrishbekova, B.K. Karimullaeva, R.M. Idrisova</i> The case report of stromal type nephroblastoma in child 1 year	88

CASE STUDY

<i>T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, Yu.N. Likar, A.P. Shcherbakov, S.R. Varfolomeeva</i> The role of scintigraphy with ¹²³I meta-iodobenzylguanidine in the differential diagnosis of 4 and 4S neuroblastoma stage: description of a clinical case.	91
---	----

ОТ РЕДАКЦИИ



Уважаемые коллеги!

Дорогие друзья!

Уходящий 2016 г. запомнится всему сообществу детских гематологов и онкологов России как знаковый — в мае в Москве состоялся 10-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th SIOP Asia Congress), который собрал более 950 делегатов. Все номера нашего журнала за 2016 г. были посвящены Конгрессу — сначала подготовке к нему, а затем подведению итогов. В этом номере мы продолжаем подводить итоги и публикуем резолюцию Конгресса, а также ряд оригинальных статей, подготовленных по результатам выступлений на нем. Обращаем ваше внимание, что англоязычные статьи публикуются впервые на языке оригинала с переводом. А в рубрике «От редакции» мы представляем вам комментарии иностранных коллег, членов научно-организационного комитета и делегатов Конгресса, которые они нам дали по завершению мероприятия.

С уважением,
редакционная коллегия

Конгресс SIOP Asia – 2016 – комментарии иностраных коллег

Профессор Чи-Конг Ли, президент SIOP Asia (Гон-конг)

Я выражаю огромную признательность и поздравляю локальный организационный комитет за Конгресс, организованный на столь высоком уровне. Я считаю, что это был самый успешный Конгресс SIOP Asia с начала их проведения. Я хочу поздравить всех выступавших как из стран Азии, так и из других стран. Вы внесли большой вклад, поделившись своими знаниями и опытом с коллегами!

Повторюсь, что это был самый успешный Конгресс SIOP Asia, на котором я побывал. Потрясающая организация и гостеприимство наших коллег из России стало самым запоминающимся моментом для всех делегатов.

Вновь хочу выразить огромную благодарность всем организаторам и сказать, что это начало нашей дружбы, которая позволит углубить работу в рамках нашего сообщества.

До скорых встреч на Конгрессах SIOP и SIOP Asia в будущем!

Профессор Акира Накагавара, почетный президент SIOP Asia (Япония)

Дорогой профессор Румянцев, профессор Варфоломеева и весь локальный организационный комитет! Прошедший Конгресс в Москве стал незабываемой

встречей не только для меня, но и для всех участников из 38 стран мира. Это была фантастическая встреча, организованная с теплотой и гостеприимством. Спасибо большое за вашу работу по организации Конгресса. Теперь страны Азии, в том числе и страны СНГ, прочно соединены сетью SIOP и SIOP Asia! Надеюсь на продолжение самого крепкого сотрудничества!

Профессор Тезер Кутлук, президент Всемирной лиги борьбы с раком (Турция)

Я крайне рад приглашению на Конгресс и рад видеть прогресс в области детской гематологии-онкологии, происходящий в регионе. Самыми запоминающимися событиями на Конгрессе в Москве были научные сессии и церемония открытия, обогатившая мои представления о российских врачах и русской песне (*выступление певицы Варвары — прим. ред.*). Важной оказалась и постерная сессия, наглядно продемонстрировавшая растущий научный потенциал в регионе. Культурная программа Конгресса поразила меня. Главное, что я увожу из Москвы, — это осознание необходимости кооперации в клинических исследованиях и научной работе. Хочу отметить работу организационного комитета — все было сделано прекрасно. Весь Конгресс меня окружало внимательное отношение во всем. Хочется развивать сотрудничество с российски-

ми коллегами и надеюсь, что НОДГО станет проводником идей кооперативной работы.

Бенсон Пау, вице-президент Всемирной родительской организации (Гонконг)

От лица Всемирной родительской организации я хочу сказать слова благодарности всему локальному организационному комитету. Я не могу выразить словами, как мы благодарны за то, что ваша команда сделала во время подготовки к Конгрессу и во время его проведения. Это было высокочеловеческое событие, которое прошло со вниманием к деталям и сделало комфортным наше пребывание в Москве.

Мы работали над организацией Конгресса с самого начала его подготовки, и я с уверенностью должен сказать, что организационный комитет всегда быстро реагировал на все возникающие вопросы — виза, отель, регистрация или любые другие вопросы. Благодаря вашей поддержке в Москву смогли приехать 40 зарубежных членов нашей организации, и вместе с членами из России нас было более 60 человек!

В рамках научной программы происходил обмен знаниями, и нам было крайне важно познакомиться с коллегами из некоммерческих организаций в области детского рака, которые работают в странах СНГ. Мы будем оставаться на связи с ними и надеемся, что они присоединятся к международной семье Всемирной родительской организации, так чтобы мы могли мотивировать их для работы во благо семей детей с раком в России и странах СНГ. Это было настоящей честью работать вместе с вашей командой!

Профессор Карлос Родригес-Галиндо, госпиталь Святого Иуды (США)

Дорогие друзья! Я считаю, что Конгресс SIOP Asia — 2016, прошедший в Москве, — это незабываемый опыт, во время получения которого я почувствовал теплоту, заботу и доброту. Все было сделано отлично, начиная от общей организационной работы до каждой зеленой футболки молодых коллег!

Профессор Милен Минков, руководитель отделения детской онкологии венского госпиталя Святой Анны (Австрия)

Конгресс прошел идеально! Особенно мне запомнилась крайне интересная программа с лекторами из разных частей света.

Профессор Девендра Гупта, руководитель отделения детской хирургии Госпиталя Нью-Дели (Индия)

Конгресс представил не только содержательную научную программу, но и позволил узнать о русской культуре и науке. Самым сильным впечатлением для меня стал мастер-класс по детской хирургии, организованный в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Профессор Захариас Захариоу, заведующий кафедрой детской хирургии Университета Кипра (Кипр)

Блестящий Конгресс. Мы планируем использовать потенциал НОДГО для продолжения сотрудничества с детскими хирургами из России.

Профессор Еичи Ишии, профессор Высшей школы медицины Снитсукавы (Япония)

Делегаты Конгресса вдохновили меня. Особенно российские врачи, которые охотно принимали участие в дискуссии и показали, что они являются одной крепкой командой.

Профессор Джеффри Рубиниц, руководитель отделения онкогематологии Госпиталя Святого Иуды (США)

Этот Конгресс открыл для меня Россию и Азию, многообразие языков и людей, которые стремятся сделать все возможное для помощи детям! Погода не подвела, и я приехал в Лос-Анджелес с загаром из Москвы!

Доктор Мигдалия Перез Трехо, сотрудник Национального центра рака (Куба)

Программа была тщательно проработана и доставила удовольствие. Я узнала столько всего нового!

Доктор Мелисса Хадсон, руководитель Клиники поздних эффектов Госпиталя Святого Иуды (США)

Я смогла насладиться не только интенсивной научной программой, но и знакомством с уникальным реабилитационным центром, который активно развивается.

Линда Абрамовиц, соруководитель секции медицинских сестер SIOP (США)

Я вижу большой потенциал в связях с медицинскими сестрами из России и приложу все усилия, чтобы эти связи развивались!

От нашего лица желаю вам интенсивного развития!

*... и еще 20 делегатов, при-
славших отзывы о Конгрессе!*

НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева провели симпозиум по детской онкологии на Конгрессе UICC

31 октября 2016 г. в Париже открылся Всемирный противораковый конгресс (World Cancer Congress), организованный Международной лигой по борьбе с раком (Union for International Cancer Control – UICC). Конгресс собрал свыше 3000 участников более чем из 100 стран мира. Это ведущий форум по вопросам организационной работы в области улучшения помощи пациентам с онкологическими заболеваниями. В последние годы интерес к вопросам детской онкологии неуклонно растет, в том числе и благодаря деятельности профессора Т. Кутлука на посту президента UICC, который сам является детским онкологом. Профессор Кутлук был одним из основных гостей прошедшего в Москве Конгресса SIOP Asia – 2016.

На церемонии открытия выступили ведущие специалисты в области контроля рака, но основным объединяющим моментом является высокая заинтересованность руководителей стран в вопросах помощи пациентам с онкологическими заболеваниями – на Конгрессе присутствовали министры здравоохранения 11 стран мира, а на открытии Форума выступили президент Франции Ф. Олланд и королева Испании Летисия, которая является почетным президентом Лиги борьбы с раком в Испании.

На Конгрессе вопросы лечения детей с онкологическими заболеваниями обсуждались в рамках двух сессий 2 ноября. Одна из сессий была организована секретариатом Международного общества детской онкологии (International Society of Paediatric Oncology – SIOP), а вторая – силами Национального общества детской гематологии и онкологии (НОДГО) и UICC.

В рамках сессии SIOP обсуждались вопросы доступности помощи детям с онкологическими заболеваниями в разных частях света с акцентом на разви-

вающиеся страны. Поднимались темы прав ребенка, заболевшего раком (Пол Роджерс, Канада), вопросы фармакоэкономики в детской онкологии (Сумит Гупта, Канада) и обсуждалась работа Комитета развивающихся стран SIOP (Габриэль Каламинус, Германия).

Идеологией симпозиума, организованного НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, была необходимость трансляции опыта стран, добившихся быстрого успеха в лечении онкологических заболеваний у детей в условиях ограниченных ресурсов. Председателями данного симпозиума стали профессор Т. Кутлук (Турция) и исполнительный директор НОДГО С.Р. Варфоломеева. Светлана Рафаэлевна рассказала о важности трансляции знаний и объединения усилий для достижения успехов. В своих докладах опытом организации службы поделились президент Азиатского подразделения SIOP Ч.-К. Ли (Гонконг) и президент НОДГО А.Г. Румянцев. В своем докладе Александр Григорьевич рассказал о построении сети детских онкологических центров в нашей стране и опыте внедрения протоколов со сниженной токсичностью, которые не ухудшают выживаемость пациентов. Обсуждение, которое модерировал руководитель международного отдела Госпиталя Святого Иуды (США) К. Родригез-Галиндо, показало высокий интерес к докладам, в нем активное участие приняли К. Ауст (Филиппины), которая является президентом Всемирной родительской организации (CCI), С. Гупта и другие гости. В рамках дискуссии ответственный секретарь НОДГО К.И. Киргизов сказал о важности взаимодействия с общественными и правительственными организациями для внедрения предложений специалистов. В этот же день в формате устного поста состоялся доклад Г.И. Серик, которая более



Выступление президента Франции Ф. Олланда



Совместное фото докладчиков и участников сессии

подробно рассказала об инициативах НОДГО в области научных, образовательных и общественных проектов. На следующий день, 3 ноября, в формате электронного постера состоялся устный доклад Г.М. Муфтаховой, в котором была представлена информация об образовательных программах НОДГО «Дальние регионы» и «Лечим вместе».

Знаменательным данный Конгресс стал и в контексте изменений в руководстве UICC. На генеральной ассамблее новым президентом организации была избрана Ее Королевское Высочество принцесса Иордании Дина Миред. Делегация НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева встречалась с принцессой Миред в Иордании во время Конгресса SIOP Asia – 2015. И сейчас наша активная работа с UICC продолжится.

В рамках визита делегации в Париж состоялся визит в две ведущие французские клиники — Институт онкологии Густава Русси (солидная онкология) и детскую больницу Робера Дебре (онкогематология и трансплантация гемопоэтических стволовых кле-

ток). Работа в рамках Конгресса была крайне продуктивной и открыла для нас новые перспективы сотрудничества.



Состоялась активная дискуссия с участием председателей сессии (Т. Кутулук, С.Р. Варфоломеева), модератора К. Родригеса-Галиндо и докладчиков (А.Г. Румянцев, Ч.-К. Ли)

II Петербургский онкологический форум «Белые ночи» — день детской онкологии

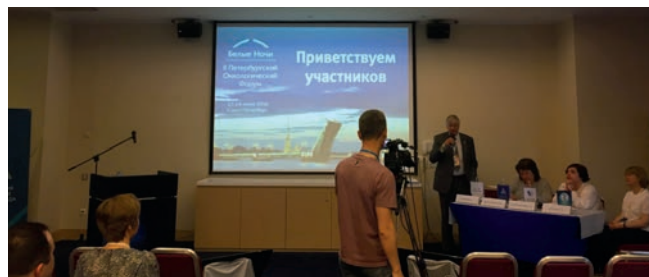
24 июня 2016 г. в Санкт-Петербурге в рамках II Петербургского онкологического форума «Белые ночи» состоялась юбилейная конференция «Детская онкология: длительный путь к успеху». В рамках конференции проходили сразу несколько сессий. Первая из них — «История детской онкологии в Санкт-Петербурге». Данную сессию открыли академик РАН В.Г. Поляков и профессор С.Р. Варфоломеева, а свои доклады представили руководители отделений, отмечающих в этом году юбилей. Это отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, которое возглавляет профессор С.А. Кулева. Светлана Александровна представила фильм, посвященный его 50-летию. Продолжила сессию профессор М.Б. Белогурова, которая рассказала о 25-летнем пути отделения детской онкологии ГКБ № 31.

Затем прошли сессии по вопросам диагностики и лечения солидных новообразований у детей, где свои доклады представили профессор С.Р. Варфоломеева, к.м.н. Т.В. Шаманская, к.м.н. Г.М. Муфтахова, Е.С. Андреев и А.В. Семенов. В докладах коллеги рассказали об актуальных данных по лечению нейробластомы и гепатобластомы.

Большой интерес вызвала сессия по взаимодействию врачей и благотворительных организаций, которая была организована совместно с благотворительными фондами «Подари жизнь», «AdVita» и др.

Завершением конференции стал симпозиум по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, проводимый под председательством профессора Б.В. Афанасьева, на котором выступили докладчики из НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева и Российской детской клинической больницы. Доклады затронули вопросы лечения злокачественных новообразований у детей с помощью трансплантации.

Национальное общество детских гематологов и онкологов представило на Форуме свое печатное издание «Российский журнал детской гематологии и онкологии». У всех участников мероприятия была возможность оформить на него бесплатную подписку.



Открыл сессию академик РАН В.Г. Поляков, сопредседатели — М.Б. Белогурова, С.Р. Варфоломеева, С.А. Кулева

Экспертный совет по перспективным моноклональным антителам

5 сентября 2016 г. в Центре разработок компании «Генериум» состоялось заседание экспертного совета по перспективным моноклональным антителам с участием представителей ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и Национального общества детских гематологов и онкологов.

Делегация под руководством академика РАН А.Г. Румянцева посетила лаборатории Центра разработок, также состоялась научная сессия, на которой выступили сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и компании «Генериум».

Были представлены доклады по актуальным вопросам иммунотерапии рака, включая лечение антителами и клеточными продуктами.

По результатам экспертного совета 12 сентября в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялась встреча рабочих групп по данному направлению.



Заседание экспертного совета — место для свободной дискуссии

Конференция, посвященная 25-летию Приморского детского онкогематологического центра

15–16 сентября на базе Краевой детской клинической больницы № 1 (Владивосток) была проведена научно-практическая конференция по детской онкологии и гематологии, посвященная 25-летию Приморского краевого детского онкогематологического центра. В мероприятии в качестве лекторов приняли участие ведущие специалисты ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и члены Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) — академик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Румянцев; д.м.н., профессор А.И. Карачунский; д.м.н., профессор А.А. Масчан; к.м.н. Д.Ю. Качанов и д.м.н. Н.М. Зозуля.

Целью конференции было улучшение качества специализированной медицинской и реабилитационной помощи детям и подросткам с гематологическими и онкологическими заболеваниями в Приморском крае и всем Дальневосточном федеральном округе. Мероприятие стало одним из серии образовательных семинаров, предыдущим из которых был окружной семинар «Дальние регионы», проведенный во Владивостоке для специалистов округа в апреле 2015 г.

В рамках мероприятия состоялись лекции по вопросам развития детской онкологии, гематологии в Приморском крае, роли гематологии, онкологии и иммунологии в развитии педиатрии, трансплантации

гемопозитических стволовых клеток у детей, лечению острого лимфобластного лейкоза, были рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению нейробластом, вопрос мультицентровых исследований, а также современные подходы к диагностике к лечению опухолей костей, особенности диагностики и лечения злокачественных опухолей у детей первых лет



Перед началом конференции собравшиеся обсудили перспективы развития детской гематологии-онкологии Приморья

жизни, современные подходы к диагностике и лечению иммунной тромбоцитопении и др.

В рамках конференции были рассмотрены вопросы современной диагностики и лечения детских онкологических заболеваний, коагулопатий и актуальные вопросы гемостазиологии. Особое внимание было уделено вопросам медицинской и психологической реабилитации детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Во время семинара слушате-

ли активно принимали участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов.

Конференция проводилась при поддержке Департамента здравоохранения Приморского края и НОДГО. В мероприятии приняли участие специалисты из Приморского и Хабаровского края, Республики Саха (Якутия), Амурской области, работающие в области оказания помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями.

Х международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических клеток у детей и взрослых»

22–24 сентября в Санкт-Петербурге состоялся Х международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических клеток у детей и взрослых», посвященный памяти Р.М. Горбачевой.

Мероприятие традиционно посетили множество гостей из России и зарубежных стран. В рамках форума состоялась мемориальная лекция памяти Раисы Максимовны, которую представил Р. Хельман. Итоги работы НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой подвел профессор Б.В. Афанасьев. Президент Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) А.Г. Румянцев представил последние данные по лечению гематологических и онкологических заболеваний у детей на основе данных кооперированных групп и сообщества НОДГО.

Состоялась секция по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей, на которой выступили А.И. Карачунский, О.В. Алейникова, М.А. Масчан и К.И. Киргизов.

На стенде НОДГО делегаты могли получить 3-й номер «Российского журнала детской гематологии и онкологии», а также оформить подписку на издание и вступить в Общество.



Выступление академика РАН А.Г. Румянцева

Ни года без награды! НОДГО – вновь победитель премии Национальной медицинской палаты

28 сентября 2016 г. состоялось расширенное заседание Совета союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата» (НМП) совместно с Министерством здравоохранения Российской Федерации (РФ), на котором состоялось вручение премий НМП.

В этом году победителем премии в номинации «Карьера» стал ответственный секретарь НОДГО к.м.н. Кирилл Игоревич Киргизов. «Это блестящее достижение — символ большого внимания к НОДГО

и специальности «детская гематология-онкология»!», — отметил президент Общества академик РАН А.Г. Румянцев.

В рамках Совета состоялась встреча с министром здравоохранения РФ В.И. Скворцовой, во время которой был поднят вопрос создания единой специальности «детская гематология-онкология». Министр отметила, что объединение детских гематологов и онкологов страны должно происходить по инициативе профессионального сообщества и Министерство

здравоохранения РФ будет всячески этому способствовать.

Также на Совете обсуждался вопрос непрерывного медицинского образования и другие аспекты повышения качества лечебной помощи. 27 сентября в рамках работы Совета НМП состоялась международная конференция «Независимая медицинская экспертиза как инструмент досудебного урегулирования споров между врачом и пациентом», на которой ведущие специалисты в данном вопросе представили зарубежный и российский опыт.



Академик РАН А.Г. Румянцев, победитель премии НМП к.м.н. К.И. Киргизов и координатор проектов НОДГО Г.И. Серик

Успех на конгрессе Европейского общества по изучению иммунодефицитов

Очередной конгресс Европейского общества по изучению иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies – ESID) состоялся в Барселоне. Активное участие в мероприятии приняли члены НОДГО и сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, лечащие детей с иммунодефицитами.

Так, А.Ю. Щербина была председателем одной из сессий, А.Л. Лаберко представила устный доклад, а Н.Б. Кузьменко, Ю.А. Родина, Е.В. Дерипапа и Е.В. Райкина участвовали в постерной сессии.



Клинические иммунологи ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева на Конгрессе



А.Ю. Щербина — председатель сессии

В Москве состоялся XI Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины

В Москве 30 сентября — 1 октября состоялся XI Ежегодный конгресс специалистов перинатальной медицины «Современная перинатология: организация, технологии, качество», посвященный 90-летию со дня рождения академика В.А. Таболина. На протяжении мероприятия состоялись симпозиумы по онкологии, гематологии и иммунологии в рамках перинатальной медицины, на которых выступили сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, члены НОДГО.

Конгресс по перинатальной медицине — одно из базовых мероприятий в педиатрии в нашей стране. Ежегодно он привлекает более 1000 делегатов. Одним из важнейших вопросов Конгресса является обсуждение возможности улучшения помощи детям раннего возраста с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. Этому и были посвящены симпозиумы, подготовленные врачами детскими гематологами-онкологами и иммунологами.

В рамках симпозиума по онкологии 30 сентября свои доклады представили С.Р. Варфоломеева, М.А. Масчан, Д.Ю. Качанов, Э.В. Кумирова, М.В. Телешова и Т.А. Шароев. Специалисты показали необходимость ранней диагностики и представили меры оптимизации лечения солидных новообразований у детей.

В лекции на пленарном заседании академик РАН А.Г. Румянцев представил последние данные по перинатальной помощи детям.

В субботу, 1 октября, состоялись симпозиумы по гематологии и иммунологии в перинатальной медицине. В рамках симпозиума по гематологии под председательством академика РАН А.Г. Румянцева состоялось обсуждение вопросов нейтропений, анемий новоро-

жденных, гемангиом и возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) детям раннего возраста. Свои доклады представили Н.С. Сметанина, Е.А. Деордиева, К.И. Киргизов, А.В. Петрушин.

В рамках симпозиума по иммунологии состоялось обсуждение вопросов терапии детей с первичными иммунодефицитами — были доложены аспекты диагностики и лечения пациентов, «масок» данных заболеваний, показана возможность радикальной терапии с помощью ТГСК.

Симпозиумы вызвали большой интерес у делегатов, задавалось множество вопросов, проходила оживленная дискуссия.



В этом году сессия собрала более 100 слушателей

I Всероссийский конгресс онкологических пациентов

21–22 октября 2016 г. в Москве на площадке Общественной палаты Российской Федерации впервые прошел Всероссийский конгресс онкологических пациентов, организованный Российским обществом клинической онкологии RUSSCO и Межрегиональной ассоциацией онкологических пациентов «Здравствуй!». Данное мероприятие было посвящено ситуации в лечении онкологических заболеваний в России, которая рассматривалась с позиции взаимодействия пациент-ских, общественных организаций и медицинского сообщества.

В рамках Конгресса прошли лекции, подготовленные ведущими онкологами страны, которые рассказали о новейших методах лечения и ранней диагностике заболеваний. В мероприятии приняли участие не только пациенты, но и представители общественных организаций, эксперты в области лечения злокачественных опухолей, а также представители СМИ и люди, неравнодушные к проблемам онкологических больных.

Конгресс проводился при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Министерства труда и социальной защиты Российской Фе-

дерации и Комитета Государственной Думы по охране здоровья.

В первый день Конгресса состоялась церемония открытия, на которой выступил генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) академик РАН А.Г. Румянцев. Александр Григорьевич рассказал, какие шаги могут сделать пациентские и общественные организации для трансляции успехов в лечении детского рака для взрослых и наоборот.

ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НОДГО выступают за активное развитие пациентских и родительских организаций и за совместные усилия на благо пациентов. Вместе мы можем больше!

Благодарим И.В. Боровову, О.В. Вострикову и весь коллектив ассоциации «Здравствуй!» за блестящую подготовку Конгресса.



Открытие Конгресса собрало не только лидеров онкологии, но и общественных деятелей, занимающихся данной проблемой

Тема детской гематологии-онкологии и иммунологии обсуждалась на конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

25–27 октября 2016 г. в конференц-залах гостиницы «Космос» (Москва) состоялся XV Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии».

На мероприятии были представлены результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных заболеваний детского возраста. Доклады специалистов были посвящены актуальным вопросам педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, детской хирургии, урологии-андрологии, оториноларингологии, стоматологии и др.

Особое внимание было уделено наследственным заболеваниям у детей и новым генетическим технологиям, детской гематологии-онкологии и иммунологии.

В рамках Конгресса отмечалось сразу два юбилея: 25-летие ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и 20-летие Всероссийского аритмологического детского центра. На торжественной церемонии открытия выступил академик РАН А.Г. Румянцева, свой доклад он посвятил детской гематологии-онкологии как локомотиву

педиатрии. Состоялась также специализированная сессия по вопросам детской гематологии-онкологии.

В рамках Конгресса были организованы образовательные семинары и курсы, а также выставка, на которой НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева представили свой стенд, где можно было вступить в Общество и подписаться на «Российский журнал детской гематологии и онкологии».



Торжественная церемония открытия Конгресса

Конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы в детской онкологии»

28–29 октября 2016 г. в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялась конференция «Социальные, психологические и нейрокогнитивные проблемы детской онкологии».

На мероприятии в течение 2 дней обсуждались самые актуальные вопросы социальной, психологической и нейрокогнитивной реабилитации у пациентов с гематологическими и онкологическими заболеваниями. Открыл конференцию генеральный директор ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, президент НОДГО академик РАН А.Г. Румянцев с докладом об аспектах организации реабилитационной помощи в России.

В первый день конференции состоялись доклады о подходах к диагностике и коррекции нейрокогнитивных осложнений лечения, социальном и психологическом аспектах реабилитации, были рассмотрены вопросы госпитальных школ в детской гематологии-онкологии.

Во 2-й день конференции в ЛРНЦ «Русское поле» состоялись мастер-классы, на которых участники смо-

гли на практике увидеть самые современные методы социальной и психологической реабилитации у детей.



Академик РАН А.Г. Румянцев: «Сегодня мы можем предоставить детям уникальные технологии реабилитации»

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Самаре

14–15 июня 2016 г. в Самаре состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов здравоохранения.

Мероприятие проводилось на базе Самарской детской городской клинической больницы № 1 им. Н.Н. Ивановой (главный врач – О.О. Галахова). Семинар был организован при участии Министерства

здравоохранения Самарской области, Самарского государственного медицинского университета, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Образовательные лекции по программе «Дальние регионы» проводятся в целях



Работа со СМИ на семинаре



На церемонии открытия



Встреча с представителями Самарского государственного медицинского университета

улучшения знаний специалистов региона в оказании медицинской помощи детям и подросткам с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями. Семинар посетили более 100 слушателей.

Семинар открыл академик РАН А.Г. Румянцев, состоялось обсуждение аспектов взаимодействия НОДГО, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и учреждений здравоохранения Самарской области. В рамках лекционной программы состоялись выступления А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, Н.В. Мяковой, Н.С. Грачёва, Г.Г. Солоповой, И.В. Киргизова, Г.Я. Цейтлина, С.В. Шарикова, К.И. Киргизова, А.В. Пшонкина, М.А. Гусевой. Обсуждались не только вопросы патогенетической и сопроводительной терапии, хирургического лечения пациентов, но и реабилитации в детской гематологии-онкологии.

На семинаре также были проконсультированы больные, состоялось обсуждение широкого спектра вопросов организации помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями с руководителем отделения А.В. Шапиным. В рамках семинара состоялась встреча академика РАН А.Г. Румянцева и делегации НОДГО с министром здравоохранения Самарской области Г.Н. Гридасовым, ректором Самарского государственного медицинского университета Г.П. Котельниковым и заведующим кафедрой госпи-



А.А. Масчан в Публичном банке пуповинной крови

тальной терапии, проректором И.Л. Давыдкиным, который провел экскурсию по университету.

В Самарской области функционируют сильный клинический и научно-образовательные центры, которые полностью реализуют мощный потенциал региона, а с открытием Детской областной клинической больницы возможно будет выйти на новый уровень, и детская гематология-онкология и иммунология могут стать «точкой роста».



А.Г. Румянцев и О.В. Тюмина

Комментарий директора ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции» Ольги Владимировны Тюминой:

«14–15 июня 2016 г. в Самаре состоялся научно-образовательный семинар для врачей гематологов-онкологов, педиатров, хирургов Самарской области по программе «Дальние регионы». Ведущие сотрудники ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева делились

своим опытом и знаниями с самарскими специалистами, а также проводили консультации сложных пациентов. Семинар был подготовлен совместными усилиями НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Для нас особенно ценной была возможность живого общения с директором ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, президентом НОДГО академиком РАН А.Г. Румянцевым, а также медицинским дирек-

тором Центра д.м.н., профессором Г.А. Новичковой и заместителем генерального директора Центра д.м.н., профессором А.А. Масчаном, который посетил Публичный банк пуповинной крови (8000 образцов в криохранилище Центра клеточных технологий), 3 единицы пуповинной крови из са-

марского банка были успешно трансплантированы в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Были обсуждены вопросы взаимодействия и дальнейшего сотрудничества при трансплантации неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток и пуповинной крови, работа донорского регистра».

Научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» в Кемеровской области: два центра

6–7 сентября 2016 г. в Кемеровской области (Кемерово, Новокузнецк) состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов здравоохранения.

Мероприятие проводилось на базе ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» и ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» в Кемерово и на базе МБЛПУ «Городская детская клиническая больница № 4» в Новокузнецке. Семинар был организован при участии Департамента здравоохранения Кемеровской области, руководства учреждений, на базе которых проходило мероприятие, ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) и благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского. Образовательные лекции по программе «Дальние регионы» проводятся в целях улучшения знаний специалистов региона в оказании медицинской помощи детям и подросткам с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями.

Уже традиционно семинар по программе «Дальние регионы» привлек большое число участников. Так, в Кемерово слушателями стали 100, а в Новокузнецке — 80 специалистов, среди которых были педиатры, детские хирурги, анестезиологи и врачи других специальностей. Также состоялся семинар с медицинскими сестрами, который посетили 30 человек.

На открытии семинара руководитель Департамента здравоохранения Кемеровской области В.М. Шан-Син и его заместитель Е.М. Зеленина вручили знаки отличия лекторам. Так, профессора Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский и С.Р. Варфоломеева были награждены медалями «За веру и добро», приказ о вручении которых подписал губернатор Кемеровской области А.Г. Тулеев. Почетные грамоты от лица Департамента были вручены Э.В. Кумировой, Н.С. Грачёву, Г.Г. Солоповой, А.В. Пшонкину, К.И. Киргизову и Е.А. Макеевой.

В рамках церемонии открытия руководитель Департамента В.М. Шан-Син выступил с вступительным

словом о том, что сейчас есть уникальный шанс, когда детская гематология-онкология Кемеровской области может сделать рывок благодаря сотрудничеству с НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В рамках мероприятия состоялись лекции по вопросам патогенетической и сопроводительной терапии в детской гематологии-онкологии. Отметим, что врачи видят большую роль благотворительных фондов в организации семинаров. Один из проектов фонда «Подари жизнь» — «Паллиативная помощь детям» — традиционно был представлен в рамках семинара «Дальние регионы». Лекцию по терапии хронического болевого синдрома у детей прочитал А.В. Пшонкин.

Во время семинара слушатели принимали активное участие в его работе и задавали множество грамотных вопросов.

В завершение первого рабочего дня на базе Кемеровской областной клинической больницы профессор Г.А. Новичкова и другие лекторы проконсультировали пациентов с незлокачественными заболеваниями крови. Обсуждение проводилось с участием главного



Г.А. Новичкова, В.М. Шан-Син, Г.Г. Солопова и Е.М. Зеленина на церемонии награждения. Г.А. Новичкова удостоена медали «За веру и добро», а Г.Г. Солопова награждена почетной грамотой Департамента здравоохранения Кемеровской области



С.Р. Варфоломеева и В.М. Шан-Син на церемонии вручения медали «За веру и добро»



Г.А. Новичкова и В.М. Шан-Син на церемонии вручения медали «За веру и добро»

внештатного педиатра Кемеровской области Н.П. Крековой и специалистов кафедры педиатрии и неонатологии (заведующий кафедрой — Ю.И. Ровда). По результатам консультации ряд пациентов были приглашены на госпитализацию в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Во 2-й день семинара состоялись консультации пациентов в отделении детской онкологии (заведующая отделением — Н.М. Головкина) Областного клинического онкологического диспансера в Кемерово (главный врач — С.А. Коломиец, его заместители — И.В. Вихлянов и Н.В. Силинская). По результатам консультаций даны рекомендации по ведению пациентов и некоторые из них были приглашены на госпитализацию в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

В Новокузнецке семинар прошел 7 сентября на базе Городской детской клинической больницы № 4 (главный врач — С.П. Щепетков, заведующий отделением детской гематологии и онкологии — С.А. Дудкин), в рамках которого свои лекции прочли А.И. Карачунский, Н.С. Сметанина, А.Ю. Щербина и А.В. Пшонкин. Специалисты не только представили свои лекции, но и проконсультировали ряд пациентов в отделении.

В Кемеровской области функционируют два сильных центра, которые обеспечивают качественную помощь детям большого региона. Мы благодарим коллег из Кемеровской области за плодотворную работу, в том числе организационную, и внимание к здоровью маленьких жителей Кузбасса!



**Комментарий
исполнительного директора
НОДГО д.м.н., профессора
Светланы Рафазлевы
Варфоломеевой:**

«Говоря о поездке в Кузбасс, необходимо отметить, что в Кемерово НОДГО никогда раньше не приезжало с программой «Дальние регионы», и первое знакомство оказалось очень позитивным. Участниками нашей делегации были прочитаны лекции, привлечшие огромное внимание слушателей. Среди них особо хочу

отметить Г.А. Новичкову, А.В. Пшонкина, А.И. Карачунского.

Н.С. Грачёв не только встретился с хирургами региона в лекционном зале, но и посетил специализированные отделения Кемеровской детской городской клинической больницы № 5, где познакомился с оборудованием операционной, проконсультировал пациентов с патологией ЛОР-органов и другими заболеваниями.

Большая группа ученых и врачей выдвинулась в Кемеровский областной онкологический клинический диспансер, где в отделении детской онкологии проводились консультации больных, ряд из которых были направлены на обследование и лечение в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Мы встретились с командой врачей, которые работают в едином порыве, спасая детские жизни. Отделение хорошо оборудовано, в нем могут использоваться практически все современные методы лечения. Качество медицинского обслуживания пациентов высокое. Добродушные медицин-

ские сестры, квалифицированные и грамотные, помогают лечиться детям с самыми тяжелыми смертельными злокачественными образованиями. Каждый из тех, кто работает в отделении, по сути дела, отдает всю свою любовь, все свое сердце маленьким пациентам.

Порадовала встреча с медицинской администрацией региона, директором Департамента здравоохранения В.М. Шан-Сином, его заместителем Е.М. Зелениной, главным врачом онкологического диспансера С.А. Коломийцем. Руководство области высоко оценило усилия специалистов ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и Г.А. Новичкова, А.И. Карачунский и я были награждены медалью «За веру и добро», а другие члены делегации получили почетные грамоты.

Самые убежденные и требовательные из нас, профессор Карачунский и доктор Пшонкин, из Кемерово отправились в Новокузнецк, где проходил семинар параллельно кемеровской встрече.

Хотелось бы отметить большое внимание лично Амана Гумировича Тулеева, губернатора Кузбасса, к делу лечения детей со злокачественными новообразованиями. В этой поездке мы встретили не только верных и добрых друзей, разобрали сложные клинические случаи и познакомились с медицинской общественностью Кузбасса, но также нам удалось выступить по региональному телевидению, чтобы привлечь к проблеме злокачественных образований у детей внимание жителей этого большого и сложно живущего сегодня региона.

Спасибо большое, Кузбасс!»



На портале НОДГО (www.nodgo.org) в отчете о Семинаре размещена ссылка на видеорепортаж телевизионной программы «Вести Кузбасса» о «Дальних регионах» в Кемерово.

Окружной семинар по программе «Дальние регионы» для Центрального федерального округа в Воронеже

4–5 октября 2016 г. в Воронеже состоялся научно-образовательный семинар по программе «Дальние регионы» для специалистов Центрального федерального округа (ЦФО), который собрал более 150 участников из Воронежской области и других регионов Центральной России. Семинар был организован совместными усилиями Департамента здравоохранения Воронежской области (директор — А.В. Шукин, главный педиатр области — М.М. Киньшина), ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО), Воронежской областной детской клинической больницы № 1 (ВОДКБ № 1), Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко (ВГМУ им. Н.Н. Бурденко), благотворительных фондов «Подари жизнь» и Константина Хабенского.

По программе «Дальние регионы» НОДГО был организован уже 4-й окружной семинар (предыдущие прошли во Владивостоке, Краснодаре и Красноярске). Как и в других городах, в Воронеже он привлек большое внимание детских гематологов-онкологов, педиатров, детских хирургов и других специалистов, принимающих участие в лечении детей с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. Семинар прошел сразу на нескольких

площадках: в ВОДКБ № 1 (главный врач — М.Л. Жидков, заместитель главного врача — А.П. Савченко) и ВГМУ им. Н.Н. Бурденко (ректор — И.Э. Есауленко), где были прочитаны лекции для студентов педиатрического факультета. Причем в больнице собралось более 150 специалистов, а в университете — более 200 студентов.



А.Г. Румянцев на церемонии открытия награждает лучших детских гематологов-онкологов ЦФО



Встреча с руководством ВГМУ им. Н.Н. Бурденко



Во время поездки в ВГМУ им. Н.Н. Бурденко

Сегодня население Воронежской области составляет 2 300 000 человек, из них детей в возрасте до 18 лет — 400 000. Помощь детям оказывается в Центре детской гематологии-онкологии ВОДКБ № 1 (заведующая — Н.Б. Юдина), где также получают лечение и дети с рядом иммунологических расстройств. В этом году отделение отпраздновало свое 25-летие, о чем Наталья Борисовна рассказала в своем докладе. Также Н.Б. Юдина рассказала об этапах становления отделения, его руководителях, успехах и перспективах. Нельзя не упомянуть, что долгое время отделением заведовал нынешний заместитель генерального директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева к.м.н. А.Ф. Карелин.

Во время Семинара у коллег была не только уникальная возможность послушать лекции ведущих специалистов, но и получить свежие номера «Российского журнала детской гематологии и онкологии», бесплатные методические рекомендации и подписаться на ряд медицинских изданий.

Стартовал Семинар с торжественной церемонии открытия, где представители медицинского руководства Воронежской области и академик РАН А.Г. Румянцев вручали грамоты ведущим детским гематологам-онкологам ЦФО. Лекционная программа первого дня включала выступления А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Г.А. Новичковой, А.И. Карачунского, С.Р. Варфоломеевой, Н.С. Грачёва, И.В. Киргизова. А утром в стенах ВОДКБ № 1 прошел обход в отделении хирургии и мастер-класс по установке гастростомы.

Лекционная программа 2-го дня включала выступления Н.С. Сметаниной, А.Ю. Щербины, А.В. Пшон-

кина, Н.В. Мяковой. Кроме того, прошли круглые столы по нутритивной поддержке (С.Р. Варфоломеева, К.И. Киргизов) и лечению нейробластомы (С.Р. Варфоломеева, Д.Ю. Качанов). В рамках круглого стола по нутритивной поддержке состоялась активная дискуссия с участием представителей Воронежской, Тамбовской, Липецкой и Белгородской областей, а на круглом столе по нейробластоме специалисты ВОДКБ № 1 представили для обсуждения сложный клинический случай.

В рамках Семинара традиционно ведущими специалистами были проконсультированы пациенты с гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. Ряд больных были приглашены на госпитализацию в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Мероприятие показало большое внимание руководства Воронежской области к вопросу детской гематологии-онкологии, были обсуждены планы по развитию службы, в частности по возможности организации в Воронеже аутологичных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Активное участие в Семинаре принимали представители Благотворительного Фонда Константина Хабенского И.Ю. Дерябина и А.В. Щавлева.

В рамках Семинара состоялась встреча с представителями благотворительного фонда, оказывающего помощь воронежским детям с гематологическими, онкологическими и иными тяжелыми заболеваниями.

Благодарим наших партнеров, которые оказали неоценимую поддержку в организации Семинара: компании Пфайзер, MSD, Астеллас, Кедрион, Нутриция, Алексин, Арт-Эко, Р-Фарм.



**Комментарий ответственного секретаря НОДГО
к.м.н. Кирилла Игоревича
Киргизова:**

«Семинар в Воронеже стал продолжением работы по объединению клиник детской гематологии-онкологии федеральных округов России в рамках одного семинара. На этот раз специалистов из ЦФО пригласил к себе Воронеж. Семинар стал не просто местом передачи знаний и проведения дискуссий, но и событием, приуроченным к 25-летию Воронежского детского онкогематологического центра. За годы работы он стал не просто одним из лидеров детской гематологии-онкологии, но и кузницей кадров, в которой

воспитывались сегодняшние крупные медицинские руководители, среди них заместитель генерального директора ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, директор ЛРНЦ «Русское поле» А.Ф. Карелин, руководитель Воронежского центра детской онкогематологии Н.Б. Юдина и др. Наталья Борисовна в своем сообщении рассказала о планах воронежского центра на будущее, и мы видим, что врачи с оптимизмом смотрят в будущее.

Необходимо отметить и внимание руководства здравоохранения региона к детской гематологии-онкологии — на семинаре мы увидели их поддержку. И еще одним доказательством преемственности стала наша встреча в стенах ВГМУ им. Н.Н. Бурденко — к Александру Федоровичу подошел благодарный пациент, которого он лечил много лет назад. Сегодня он студент университета и не мыслит свою жизнь без медицины, а ведь все началось когда-то давно в Воронежском центре детской онкогематологии, где работали, работают и будут работать замечательные, умные и талантливые врачи».

Резолюция Конгресса SIOP Asia – 2016, прошедшего в Москве 25–28 мая 2016 г.*

В адрес Всемирной организации здравоохранения

10-й Конгресс Азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (10th SIOP Asia Congress) прошел в Москве 25–28 мая 2016 г. Его участниками стали 950 делегатов из 39 стран мира – врачи, ученые, медицинские сестры, представители благотворительных, родительских организаций и сообществ выживших пациентов. Перечень тем, которые обсуждались на Конгрессе, не был ограничен лечением детских гематологических и онкологических заболеваний и включал различные аспекты сопроводительной терапии, хирургии и лучевой терапии в детской гематологии/онкологии. Одним из основных вопросов были организационные аспекты в улучшении результатов лечения в области детской гематологии/онкологии в Азии, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Это обсуждалось на специальной пленарной сессии представителями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Международного общества детской онкологии (SIOP), Министерства здравоохранения Российской Федерации, Международной лиги по борьбе с раком (UICC) и Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).

Основываясь на информации, обсужденной на Конгрессе представителями детского онкологического сообщества, организаторами здравоохранения и представителями общественности из различных азиатских стран, мы абсолютно уверены, что несмотря на прогресс, достигнутый за последние годы, необходимо продолжать работу по улучшению всех аспектов медицинской помощи детям с раком. Эта работа должна включать организационные, социальные, психологические и реабилитационные компоненты. Для организации этой работы должны быть потенциально предприняты нижеследующие шаги.

1. Организация в Азии экспертного сообщества рабочих групп в различных областях детской онкологии и гематологии для трансляции продвинутых видов лечения с использованием стандартизованных протоколов.

2. Разработка и внедрение унифицированных диагностических критериев и исследовательских протоколов на базе референсных центров для оптимизации доступности специализированной помощи и логистики (пациенты, исследовательские материалы, знания/обмен опытом).

3. Распространение опыта стран, добившихся значимых успехов в улучшении результатов лечения детского рака.

4. Внедрение паназиатских исследовательских и образовательных программ для: 1) оптимизации терапии; 2) улучшения знаний врачей первичного звена в области основных вопросов детской гематологии и онкологии; 3) популяризации достоверных знаний по детской онкологии в обществе; 4) защиты интересов сообщества в области детской гематологии-онкологии.

5. Изучение опыта лидирующих стран в области детской онкологии и гематологии.

6. Активное взаимодействие с ВОЗ для поддержки решений Конгресса и продолжения работы по поддержанию высокого уровня информированности о детском раке, как об одной из основных неинфекционных причин смертности среди детей.

Делегаты Конгресса хотят особенно подчеркнуть, что дети с онкологическими и гематологическими заболеваниями являются крайне незащищенной группой населения, и они должны иметь постоянную поддержку от правительственных и международных организаций.

** Перевод резолюции. Оригинал был опубликован в очередном информационном письме SIOP Asia и представлен во Всемирную организацию здравоохранения.*



Президент Конгресса SIOP Asia – 2016
академик РАН, д.м.н., профессор

А.Г. Румянцев



Президент SIOP Asia
профессор

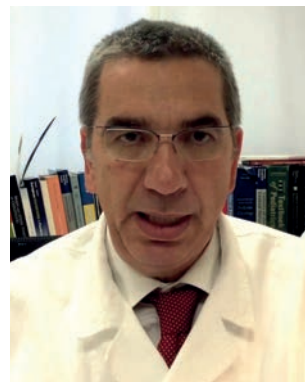
Ч.-К. Ли



Руководитель глобального отдела
защиты интересов сообщества SIOP

профессор

Г. Каламинус



Президент SIOP
профессор

Дж. Перилонго



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
имени Дмитрия Рогачева, г. Москва

РЕЗОЛЮЦИЯ

Совета экспертов с международным участием «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей и молодых взрослых: от клинического опыта к национальным рекомендациям»

Одним из приоритетов государственной политики Российской Федерации (РФ) в области здравоохранения является охрана здоровья детей. Это отражено в Федеральном законе от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об основах охраны граждан в Российской Федерации» (с изм. и доп., вступ. в силу с 01.01.2016).

Дети в России независимо от их семейного и социального благополучия подлежат особой охране, включая заботу об их здоровье и надлежащую правовую защиту в сфере охраны здоровья, и имеют приоритетные права при оказании медицинской помощи.

Медицинские организации, общественные объединения и иные учреждения обязаны признавать и соблюдать права детей в сфере охраны здоровья.

13 апреля 2016 г. в Москве впервые было проведено заседание Совета экспертов с международным участием «Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) у детей и молодых взрослых: от клинического опыта к национальным рекомендациям».

Организатором заседания Совета экспертов выступил ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения РФ (Москва). Целью работы Центра является не только эффективное и высокотехнологичное лечение детей в стационарных и амбулаторных условиях, но и разработка и внедрение единых международнопризнанных протоколов терапии болезней крови, злокачественных новообразований, заболеваний иммунной системы и других тяжелых недугов детского возраста.

В работе Совета приняли участие 17 российских экспертов в области детской гематологии-онкологии, представляющие ведущие научные учреждения нашей страны и имеющие практический опыт ведения пациентов с ПНГ. Работу Совета экспертов поддержал ведущий мировой эксперт в данном направлении — профессор R. Peffault de Latour (Париж, Франция).

Научная программа включала как доклады по ПНГ у детей, так и интерактивную сессию с обсуждением клинических случаев на основе российского и международного опыта.

В финале заседания эксперты обсудили проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПНГ у детей и молодых взрослых — это первые подобные рекомендации в мире.

Участники междисциплинарного Совета экспертов по итогам обсуждений и дискуссий отметили:

1. У детей и подростков ПНГ встречается реже, чем у взрослых (примерно 10 % пациентов с ПНГ младше 21 года), болезнь может возникать в любом возрасте, но обнаруживается преимущественно в подростковом периоде.
2. Клинические проявления ПНГ у детей немного отличаются от течения заболевания у взрослых. У детей чаще встречается субклиническая форма или ПНГ в совокупности с синдромом недостаточности костного мозга (в частности, апластическая анемия, рефрактерная цитопения), при этом гемоглобинурия может не являться обязательным симптомом. Тромботические осложнения в среднем наблюдаются у 23 % (диапазон — 6—50 %) пациентов педиатрической популяции.
3. Несмотря на то, что дети реже, чем взрослые страдают ПНГ, болезнь протекает тяжело и сопровождается жизнеугрожающими осложнениями и высокой смертностью.

4. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при ПНГ.

5. Терапия экулизумабом показана пациентам детского возраста с активно протекающим заболеванием (гемолитической формой ПНГ) при невозможности выполнения аллогенной трансплантации костного мозга (например, при отсутствии донора или отказе от проведения трансплантации).

Участники междисциплинарного Совета экспертов заключили:

1. Разработать и представить в Национальное общество детских гематологов и онкологов (НОДГО) и Министерство здравоохранения РФ проект Национальных клинических рекомендаций по диагностике и лечению ПНГ у детей и молодых взрослых.

2. Опубликовать в издании НОДГО «Российский журнал детской гематологии и онкологии», на официальном интернет-портале НОДГО резолюцию заседания Совета экспертов с международным участием «ПНГ у детей и молодых взрослых: от клинического опыта к национальным рекомендациям» и Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ПНГ у детей и молодых взрослых.

3. Провести заседание президиума НОДГО с участием экспертов, главного внештатного детского специалиста гематолога Министерства здравоохранения РФ и главных специалистов субъектов РФ по обсуждению и согласованию представленных рекомендаций.

Резолюция принята единогласно.

Бойченко Эльмира Госмановна, д.м.н., профессор, заведующая отделением онкогематологии СПб ГБУЗ «Детская городская больница № 1» (Санкт-Петербург), главный внештатный детский гематолог г. Санкт-Петербурга

Голенков Анатолий Константинович, д.м.н., профессор, руководитель отделения клинической гематологии и иммунологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», главный внештатный гематолог Московской области

Инюшкина Евгения Васильевна, к.м.н., заведующая онкологическим детским отделением № 7 ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»

Кулагин Александр Дмитриевич, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии, онкогематологии и ревматологии Клиники ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Масчан Алексей Александрович, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Михайлова Елена Алексеевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-клинической работе — медицинский директор ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Перина Фарида Галимовна, врач-гематолог высшей квалификационной категории Центра детской онкологии и гематологии ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1» (Екатеринбург)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Рябцева Елена Вячеславовна, врач-гематолог отделения гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича» (Хабаровск)

Сметанина Наталия Сергеевна, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по лечебно-консультативной работе ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Тимофеева Валентина Николаевна, к.м.н., заведующая отделением гематологии ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева», главный внештатный детский гематолог Ульяновской области

Шатохин Юрий Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» (Ростов-на-Дону)

Юдина Наталья Борисовна, к.м.н., заведующая онкогематологическим отделением химиотерапии БУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1», главный внештатный детский гематолог Воронежской области



«ВОПРОС–ОТВЕТ: МНЕНИЕ ЭКСПЕРТА»

Сегодня на вопрос врачей Республиканской детской клинической больницы (Симферополь) отвечает д.м.н., заместитель главного врача ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева по клиничко-экспертной работе **Анна Аркадьевна Иванова**.

Вопрос

Территориальный фонд обязательного медицинского страхования при экспертизе истории болезни выставил штраф за отсутствие согласия родителей на каждую гемотрансфузию в течение одной госпитализации. Каким образом решается вопрос в федеральных центрах, например в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева?

Ответ

В ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева практикуется подписание родителями/законными представителями ребенка (для лиц моложе 15 лет) или самим пациентом (для лиц старше 15 лет) одного (общего) информированного добровольного согласия на операцию переливания крови и/или ее компонентов в течение одной госпитализации.

Данная тактика согласуется с Приказом Минздрава России от 20.12.2012 № 1177н (ред. от 10.08.2015) «Об утверждении порядка дачи информированного добровольного согласия на медицинское вмеша-

тельство и отказа от медицинского вмешательства в отношении определенных видов медицинских вмешательств, форм информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство и форм отказа от медицинского вмешательства».

Более того, в разделе «Дефекты оформления первичной медицинской документации в медицинской организации» (приложение № 3 п.4.3) перечня оснований для отказа в оплате медицинской помощи (уменьшение оплаты медицинской помощи и последствия неисполнения договорных обязательств по оказанию медицинской помощи гражданам, застрахованным по ОМС в г. Москве) указано только «отсутствие в первичной документации информированного добровольного согласия застрахованного лица на медицинское вмешательство или отказа застрахованного лица от медицинского вмешательства и (или) письменного согласия на лечение в установленных законодательством Российской Федерации случаях». И ничего не сказано о количестве информированных согласий.

Тандемная трансплантация увеличивает бессобытийную выживаемость у пациентов с нейробластомой группы высокого риска*

Автор перевода: Т.В. Шаманская



Доктор Джули Р. Парк

На пленарной сессии 5 июня 2016 г. Джули Р. Парк представила результаты рандомизированного исследования Детской онкологической группы из США (Children's Oncology Group — COG). В исследовании было показано, что интенсификация миелоаблативной терапии с применением тандемной аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) приводит к увеличению бессобытийной выживаемости (БСВ) у пациентов с нейробластомой группы высокого риска. Особо было отмечено, что тандемная ауто-ТГСК не приводила к повышенной токсичности по сравнению с однократной ауто-ТГСК. Кроме того, преимущества данного вида трансплантации сохранялись у пациентов, которые дополнительно получали терапию с использованием анти-GD2-антител.

Говоря об обоснованности данного исследования, Джули Р. Парк подчеркнула, что несмотря на исполь-

зование мультимодальной терапии, выживаемость пациентов с нейробластомой группы высокого риска не превышает 50 %. На сегодняшний день 3-летняя БСВ составляет $61,4 \pm 3,7$ % в группе больных, получающих тандемную ТГСК, и $48,4 \pm 3,8$ % в группе пациентов, получавших одну ауто-ТГСК ($p = 0,0081$). Однако различия не касались общей выживаемости (ОВ). Она составила $74,0 \pm 3,4$ % у пациентов, получивших 2 процедуры ауто-ТГСК и $69,1 \pm 3,5$ % в группе пациентов, которым была проведена одна трансплантация ($p = 0,1850$).

Было отмечено, что преимущества тандемной ауто-ТГСК сохранялись у пациентов, которые впоследствии получали иммунотерапию. В этой группе больных 3-летняя БСВ после добавления иммунотерапии составила $73,7 \pm 4,2$ % с тандемной ТГСК и $56,0 \pm 4,4$ % с одной ТГСК ($p = 0,0033$), показатели 3-летней ОВ составили $83,7 \pm 3,5$ % и $74,4 \pm 3,9$ % соответственно ($p = 0,0322$).

Обсуждение представленной темы касается не только эффективности тандемной ауто-ТГСК, но и оценки стоимости лечения. Проведение данного протокола в странах с ограниченными ресурсами может быть выполнено, но является затруднительным.

* Оригинальная статья "Tandem ASCT Improves EFS in High-Risk Neuroblastoma" была опубликована в газете «ASCO DAILY NEWS» от 5 июня 2016 г. Выпуск был посвящен очередному Конгрессу ASCO.

Современные подходы к лучевой терапии у детей и подростков*

А.В. Нечеснюк

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Алексей Владимирович Нечеснюк al.nechesnyuk@gmail.com

В обзорной лекции по вопросам современных подходов к лучевой терапии (ЛТ) у детей и подростков даются актуальные понятия об объемах ЛТ, способах их определения и коррекции, возможных путях купирования осложнений радиотерапии. В лекции показаны новые методы ЛТ, включая томотерапию, которая в нашей стране впервые была внедрена для детей в ФНЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, представлены возможности мультицентрового и международного взаимодействия для улучшения ситуации в области радиотерапии для детей и подростков.

Ключевые слова: дети, лучевая терапия, томотерапия, оптимизация помощи

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-30-35

Modern approaches to radiation therapy in children and adolescents

A. V. Nechesnyuk

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

In this review lecture on questions of modern approaches to radiation therapy (RT) at children and adolescents, actual concepts on volumes of RT, ways of its' determination and correction, possible ways of decreasing of side effects are given. Lecture demonstrates new methods of RT including tomotherapy, which was firstly introduced for children in Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, presented the possibilities of multicenter and international collaboration to improve the situation in the field of radiology for children and adolescents.

Key words: children, radiation therapy, tomotherapy, optimization of care

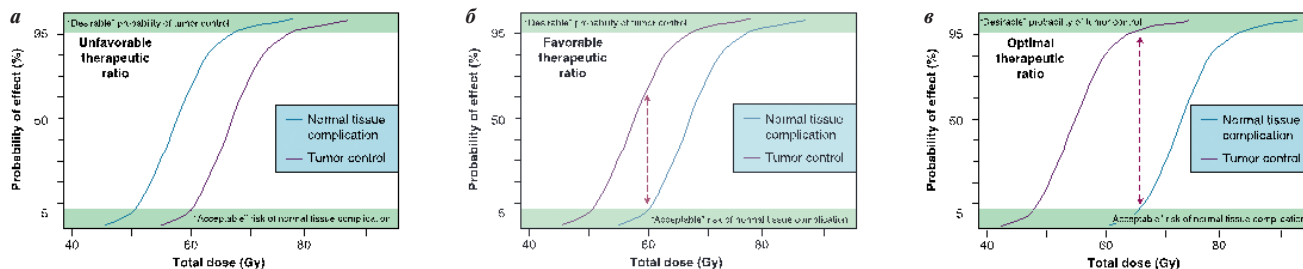
Лучевая терапия (ЛТ) — это метод локального контроля, который основан на подведении ионизирующего излучения к патологическому очагу. Ее эффективность определяется подведенной дозой. Облучение способно уничтожать любые жизненные структуры, и вероятность возникновения осложнений определяется нагрузкой на здоровые органы и ткани. Прежде всего, уменьшение количества и степени выраженности постлучевых осложнений достигается усложнением методик. Современная ЛТ обеспечивается самым дорогостоящим оборудованием в медицине, что диктует необходимость высочайшей квалификации специалистов.

Всем лучевым терапевтам знакомы графики зависимости эффекта облучения от подведенной дозы. Логично себе представить, что они выглядят в виде S-образной кривой. То есть до какого-то момента нарастания дозы вероятность вылечить нашего пациента равна нулю, а начиная с какой-то дозы, у нас возникает вероятность добиться локального контроля, которая

приближается на какой-то дозе к плато 100 %. Далее мы можем наращивать дозу, но все равно со 100 % вероятностью мы вылечим больного от опухоли. Хотя, может быть, он и не будет таким здоровым, получив массу осложнений. Касаемо поздних лучевых осложнений, кривая носит такой же характер. На рис. 6 кривая вероятности достижения локального контроля находится слева, а вероятность развития позднего лучевого осложнения — справа. И при дозе около 66 Гр вероятность получить позднее осложнение равна 5 %, а вероятность вылечить нашего больного — около 95 % и это идеальная ситуация.

На практике эти кривые расположены недалеко одна от другой (рис. б), или хуже того — кривая вероятности развития осложнений лежит левее кривой вероятности контроля над опухолью (рис. а), т. е. вероятность развития осложнений выше, чем вероятность местного излечения. Расстояние между кривыми носит название «терапевтический интервал» (рис. в). Что де-

*Лекция была прочитана 7 февраля 2016 г. в рамках семинара по программе «Дальние регионы» в Томском областном клиническом онкологическом диспансере.



Кривые вероятности

лать лучевым терапевтам, если 2 кривые находятся в непосредственной близости друг от друга?

Для понимания этого необходимо ввести понятия объемов, используемых радиотерапевтами.

Самый первый объем, без которого мы не можем обойтись, — это GTV (Gross Tumor Volume), тот самый объем, который мы видим глазами, на компьютерной томографии (КТ), ультразвуковом исследовании (УЗИ), рентгене, т. е. можем потрогать пальцами и измерить.

Следующий объем — это клинический объем мишени (CTV, Clinical Target Volume). При его создании врач проявляет себя как клиницист, ведь здесь речь идет именно об объеме мишени, а не опухоли. Врач подразумевает что-то, чего для объема облучения будет недостаточно, ведь вероятнее всего опухоль имеет инфильтрирующий рост, возможно опухоль имеет метастазы в лимфатические узлы (ЛУ), которые пока себя клинически не проявляют, но с высокой долей вероятности они есть. В данном случае врач включает в CTV те самые структуры, которые, как он подразумевает, могут быть клинически поражены, т. е. тот самый объем, который мы хотим облучить.

К сожалению, не всегда получается облучать то, что мы хотим, и тогда приходится увеличивать этот объем. PTV (Planning Target Volume) — это планируемый объем мишени. Мы должны предусмотреть, что наша мишень может смещаться во время сеанса лечения или от сеанса к сеансу. Это может быть связано с дыханием или с тем, как наполнены полые органы при облучении мишени в области малого таза. Мы предполагаем, что и пациент будет ложиться не совсем одинаково каждый раз — за счет этого мы увеличиваем объем.

Приведу пример. Сантиметровая опухоль, которая лежит над куполом правого легкого, т. е. объемом меньше 1 см³. Как клиницисты мы предполагаем, что опухоль может иметь инфильтрирующий рост в каждую сторону еще по 1 см, таким образом диаметр увеличился с 1 до 3 см, а зависимость объема — кубическая, т. е. CTV увеличился в 9 раз. Человек во время лечения будет дышать, экскурсия купола диафрагмы 4 см, таким образом мы получаем диаметр 7 (3 + 4) см. 7 × 7 × 7 получается 343. Таким образом, имея опухоль диаметром в 1 см, мы вынуждены облучать объем в 343 раза больший.

PTV — это тот самый объем, который мы не хотим облучать, но вынуждены. Обязательно необходимо предусмотреть то, чтобы CTV всегда находился внутри PTV и всегда получал запланированную дозу.

В чем суть современной ЛТ, если мишень мала, а облучать приходится большой участок? Возможно ли как-то уменьшить перечисленные объемы? К примеру, опухоль молочной железы. При данной опухоли возможно резецировать первичную опухоль и уже не будет необходимости облучать в дозе 70 Гр, достаточно будет дозы 50 Гр на всю молочную железу. Опухоли центральной нервной системы (ЦНС) на КТ практически не видны, и если врач будет задавать контуры опухоли, основываясь только на КТ, то он, скорее всего, будет учитывать больший объем. Если врач выполнит магнитно-резонансную томографию (МРТ) и получит более достоверные контуры, то, скорее всего, у него была бы возможность уменьшить GTV. Хорошим примером по уменьшению GTV является использование позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ)/КТ.

Можем ли мы уменьшить CTV как клиницисты? Иногда — да, применяя химиотерапию (ХТ) или, например, отказываясь от профилактического облучения каких-либо лимфатических коллекторов. Рассмотрим лимфому Ходжкина. Еще 15 лет назад применялась радикальная программа ЛТ, которая включала в себя облучение всех ЛУ — от шеи до паха и селезенки, а сейчас облучаются только зоны поражения и то не всегда. Важно и адекватно вести медицинскую документацию. Достаточно часто мы берем на облучение детей, которым какие-то этапы выполнялись не в нашем Центре. Например, первое МРТ есть только на пленках, которые не сохранились, потом делали МРТ после первого курса ХТ — уже на диске. В итоге пациент приходит не с первичной документацией. Если мы имеем дело с мягкоткаными опухолями, то в CTV мы должны включать всю первичную зону поражения. Но что делать в том случае, если мы ее не знаем? Что, если хирург не промаркировал край во время операции? Что, если нам не предоставили протокол операции? На основании чего мы будем выбирать — CTV или GTV? Если мы будем домысливать — это всегда будет не в пользу ребенка.

Говоря о PTV необходимо понимать то, что это объем, который определяется всеми возможными по-

грешностями в смещении СТВ. Они могут возникнуть из-за того, что сама мишень движется или из-за того, что пациент по-другому ляжет. Если говорить о смещении самой мишени, то мы должны учесть дыхание или же положение простаты в зависимости от наполнения соседних органов в тот или иной день. Каким образом мы можем уменьшить внутренний край или погрешность на смещение органа во время сеанса облучения? Самое простое — попросить пациента не дышать глубоко, не кашлять и не чихать, не двигать руками и тому подобное. И если говорить об облучении органов малого таза, то больному рекомендуется заранее освободить кишечник, выпить 700 мл воды и через 40 мин после этого подойти на процедуру. Я говорю о том, что необходимо создать стандартные условия облучения. Существуют и более сложные способы, которые способствуют уменьшению внутреннего края, например контроль над дыханием. Ускоритель будет включаться в определенные фазы дыхательного цикла. К сожалению, не у всех медицинских центров есть возможность такого облучения. Но можно пойти и другим путем: выполнить 10 низкодозных КТ грудной клетки, на основании которых будет нарисовано 10 контуров мишени и создана какая-то результирующая структура, которую назовут пока еще не РТВ, а ИТВ — структура с внутренним краем, в учет которой вошло только смещение СТВ с учетом дыхания. Но нам необходимо принимать во внимание и то, что каждый день при сеансе облучения пациент будет ложиться по-разному. По поводу внутреннего края добавлю, что на самом деле существует множество работ, в которых говорится о том, на сколько смещается предстательная железа, семенные пузырьки, как смещаются легкие у взрослых в зависимости от локализации и т. д. Но, к сожалению, таких публикаций по детям крайне мало. Мы не знаем, каково физиологическое смещение внутренних органов. Поэтому мы планируем совместные исследования с клиниками Голландии, Дании и Великобритании по изучению этого вопроса.

Уменьшение установочного края — те самые погрешности на смещение самого ребенка. Любой пациент должен быть хорошо мотивирован, неважно, взрослый это или ребенок, самое главное уговорить больного спокойно лежать, не дергаться, не плакать, его укладка должна быть комфортной и однозначной во все дни облучения и самое главное — во время выполнения КТ. Ребенок может быть напряжен, вам будет казаться, что он лежит смирно, но он будет натянут как струна. После 2–3-го сеанса, когда он будет ложиться на линейный ускоритель, он уже будет понимать, что это не страшно. Соответственно он будет ложиться более расслабленно, т. е. совершенно в другом положении. Необходимо применять фиксирующие приспособления, а также использовать визуальный контроль — IGRT (Image-Guided Radiation Therapy).

Прежде чем говорить о том, какие результаты вы представляете, я предлагаю сначала проанализировать то, что вы делаете и создать универсальные протоколы на каждый свой шаг. Есть и другие варианты контроля — ультразвуковые, лазерные. Хотелось бы сказать, что мы участвуем в педиатрическом консорциуме, кроме нашей клиники туда вошли еще 8 центров из США, Австрии, Швеции и Бразилии. В каждой клинике используется свой край на СТВ с помощью фиксирующей маски. Из литературы мы знали, что при использовании термопластичной маски отступ должен быть 5–7 мм, но мы работаем с детьми и у нас свои маски — не такие, как у других. Так какой же нам делать отступ на РТВ? Этого мы абсолютно не знали. Позже я остановлюсь и на этом вопросе.

Уменьшение терапевтического или лечебного объема (TV, Treatment Volume), того самого объема, который мы облучаем. Здесь необходимо усложнение техники и методик. Так, при 3D-конформной ЛТ мы корректируем пучок с помощью многолепесткового коллиматора или индивидуальных блоков. Так, использование 3D-конформной ЛТ позволяет при облучении задней черепной ямки «увести» пучок от маленьких критических структур, например внутреннего уха, что, я надеюсь, позволит избежать развития глухоты у ребенка.

При ЛТ с модулируемой интенсивностью (IMRT, Intensity-Modulated Radiation Therapy) облучение проводится с нескольких направлений и лепестки многолепесткового коллиматора меняют свое положение во время облучения. Таким образом, какие-то участки получают большую дозу, какие-то — меньшую. Это позволяет формировать сложное по конфигурации дозное распределение, соответствующее контуру мишени. Мы же сейчас практически во всех случаях используем объемно модулированную ЛТ (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy). При этом методе облучатель, линейный ускоритель, вращается вокруг пациента и лепестки коллиматора движутся. То есть его можно рассматривать как облучение с модулированной интенсивностью с неограниченного количества полей. Также мы применяем и томотерапию как один из видов IMRT. В частности, перед нами была поставлена задача налаживания тотального лимфоидного облучения, т. е. всех лимфатических коллекторов выше и ниже диафрагмы и селезенки плюс тотального облучения костного мозга. У ребенка тотальное облучение костного мозга предусматривает тотальное облучение всех костей, в том числе и трубчатых, — там, где у взрослых уже нет гемопоэза, а у детей есть. Томотерапия позволяет нам создать такие лечебные планы, где фактически минимальная доза приходится на головной мозг, кишечник хорошо экранируется, легкие и печень не облучаются, снижается доза на почки и в том числе на структуры малого таза. Естественно, это усложнение методик.

Мы первые в России стали применять прибор для томотерапии, эти лечебные планы ни с чем не спутаешь — облучение костного мозга и тотальное облучение всех костей — гениальное инженерное решение. Все представляют себе рентгеновский компьютерный спиральный томограф: пациент лежит на лечебном столе и вокруг него вращается рентгеновская трубка, т. е. человек смещается на этом столе вдоль оси, вокруг которой вращается рентгеновская трубка. На аппарате томотерапии вместо рентгеновской трубки был установлен маленький линейный ускоритель, который выдает веерный пучок, ширину которого можно менять. Для того чтобы облучалось все тело, от этого веера часть пучка перекрывается многолепестковым коллиматором. Таким образом можно получить сложнейшее по форме дозное распределение на мишени протяженностью до 155 см, т. е. протяженность мишени ограничена только механическим перемещением стола. Таким образом при вращении трубки маленького ускорителя особым образом «нарезается» спираль и в это время очень быстро работает многолепестковый коллиматор от пневмопривода — получается очень сложное изодозное распределение. Если на обычном линейном ускорителе максимальный размер поля составляет 40×40 см, а мишень у нас больше 40 см, то мы вынуждены одно поле накладывать на другое. При этом возникают зоны как недооблучения, так и переоблучения.

Вернемся к нашим кривым вероятности локального контроля развития осложнений. Предположим, что у пациента рак предстательной железы (РПЖ) стадии Т3–Т4. Дистанционная ЛТ в такой ситуации — безальтернативный метод локального контроля. Когда мы имели дело с гамма-аппаратами, ни один из центров в России не мог себе позволить лечение в дозе выше 64–66 Гр. Иначе возникали тяжелые ректиты и циститы. При таком уровне доз вероятность локального контроля составляет около 60 %. Таким образом мы рассматриваем РПЖ как радиорезистентную опухоль. Но при использовании современных технологий (томотерапии или других методик IMRT) доза может быть увеличена до 82–84 Гр. И в данном случае вероятность осложнений со стороны мочевого пузыря и прямой кишки — около 5 %, а вероятность локального контроля возрастает до 95 %. Получается, что РПЖ — радиочувствительная опухоль, у нас появились возможности облучать эту опухоль в туморицидной дозе. Говоря о радиочувствительности и радиорезистентности, — все относительно...

В нашем Центре размещены 2 линейных ускорителя Elekta Synergy. В марте 2012 г. мы взяли на лечение первого пациента, через 3 мес мы освоили методики IMRT, через год запустили VMAT и с ноября у нас работает томотерапия.

Говоря об особенностях ЛТ в детском возрасте, необходимо отметить совсем другой спектр патологий.

На возникновение опухоли у взрослых влияют многочисленные факторы (окружающая среда, инфекционные агенты, курение и др.), и эти опухоли зачастую развиваются годами. Возникновение опухолей у детей часто определяется врожденными факторами. Лечение взрослых строится на различии чувствительности к облучению активно делящихся клеток опухоли и клеток нормальных тканей. У детей большинство органов и тканей организма являются радиочувствительными.

Здесь очень важны психологические аспекты. Если создать маленькому пациенту атмосферу дружбы, сотрудничества и доверия, то и 3-летний ребенок сможет лежать во время процедуры без наркоза. Если же такой контакт не наладить, то и 6-летний будет требовать наркоза — это очень важно.

Иная психология врача — иной подход. У подавляющего числа маленьких пациентов лечение куративное — это принципиально! Мы не опираемся на результаты 5-летней безрецидивной выживаемости, как у взрослых. Для нас важно, какова будет 10–15–20-летняя бессобытийная выживаемость, и что будет с ребенком через 40 и более лет. Когда мы говорим о бессобытийной выживаемости, мы говорим не только о возможности развития рецидива, но и о любом событии, в том числе о развитии какого-то осложнения ЛТ. Мы стараемся не перелечивать наших детей, потому что, к сожалению, осложнения от ЛТ очень серьезны. Необходимо не просто хорошо ориентироваться в ситуации, много читать, чувствовать и, самое главное, понимать, что лучше отказаться от ЛТ, чем пытаться лишний раз ее применить.

Примером может служить лимфома Ходжкина: у взрослых важно не только добиться 5-летней или 10-летней выживаемости, но и 5-летней безрецидивной выживаемости, потому что для взрослых лечение рецидивов — это большая проблема и катастрофа. Это опять облучение и опять массивная ХТ. Нет уверенности, что мы сможем вылечить пациента в случае рецидива, потому как мы его уже облучали в дозе 30–40 Гр и какую дозу мы можем подвести 2-й раз? Какую ХТ мы будем ему проводить? С детьми по-другому — это будет адекватная ХТ (2–6 курсов) и минимальное облучение (от полного отказа от радиотерапии до облучения только зон первичного поражения или только пораженных ЛУ) — в дозе не более 20 Гр, в совсем плохих прогностических группах — 30 Гр. После 20 Гр мы не боимся рецидива. Даже если у 5–10 % этот рецидив разовьется в поздние сроки, то мы все равно с высокой долей вероятности его вылечим. Количество осложнений, связанных с облучением, будет гораздо меньше.

У детей выше радиочувствительность здоровых тканей и лучшая репарация быстрореагирующих тканей. Пример: у взрослых мукозиты появляются на 3-й неделе лечения в зависимости от образа жизни и чаще всего эти реакции в процессе лечения только усилива-

ются, и на 4-й или 5-й неделе врач скажет, что необходимо сделать перерыв. Что в итоге? Каждый день незапланированного перерыва в ЛТ для опухолей головы и шеи ухудшает вероятность локального контроля на 1,2 %. У детей мы будем продолжать лечение, детский организм справится с дозовой нагрузкой и может быть к концу курса лечения реакция будет даже меньше, чем на 2-й или 3-й неделе облучения. Но если мы проводим лечение одновременно с ХТ, то зачастую мы превентивно накладываем гастростому.

Толерантные дозы на органы и ткани в процессе развития ребенка меняются. Не существует таблиц толерантных доз для детей. Те самые таблицы QUANTEC абсолютно не работают. В младшем возрасте у ребенка головной мозг будет более чувствителен к облучению, в фазу активного роста — костно-мышечная система и т. д. Критической дозой для щитовидной железы у детей считается 30 Гр, а для взрослых — 50 Гр.

Иногда у детей возникает необходимость увеличить объем облучения. К примеру, мы облучаем при нефробластеме половину брюшной полости и не хотим затрагивать парааортальную зону. При этом в область облучения попадает боковая поверхность позвонков со стороны опухоли и для того чтобы избежать сколиоза, мы вынуждены облучать и правую, и левую поверхности позвонков в равной дозе. Каким образом облучать область спинного мозга при краниоспинальном облучении? Казалось бы, конечно, электронным. У электронов ограниченный пробег и мы можем спокойно облучить спинной мозг с заднего поля. При этом ограничиться энергией пучка таким образом, чтобы она достигала задней поверхности позвонка. Но через 4–5 лет у пациента разовьется лордоз. Передние отделы позвонков будут расти нормально, а задние — отставать. Для исключения этого мы с помощью томотерапии стараемся подвести дозу на позвонки так, чтобы не было большого градиента и мы не получили искривления позвонков.

Требуется и стандартизация этапов в организации работы отделения. Классическая схема работы в нашей стране — работа по системе единого радиолога, т. е. врач ведет пациента в стационаре и он же проводит облучение. В нашем Центре больные находятся в отделениях не лучевого профиля (гематология, онкология, хирургия), и они всегда находятся под контролем врачей детских гематологов-онкологов. Это диктует и адаптированную систему в организации работы.

Наше отделение оборудовано двумя линейными ускорителями и аппаратом томотерапии для облучения, рентгеновским компьютерным томографом для предлучевой подготовки пациентов (разметки). В обязанности врачей входит первичный осмотр пациента, разметка на КТ, оконтуривание мишеней и критических органов на системе планирования, укладка пациента на облучающем аппарате. Один из врачей ежедневно должен общаться с ребенком.

Обязанности врачей разделены: кто-то находится в облучательном каньоне, кто-то на разметке и оконтуривании. Через определенное время происходит ротация.

Точно так же ротация происходит и у медицинских сестер.

В состав отделения входит группа медицинской физики, в которой трудятся 5 физиков и 2 инженера — это люди, которые выполняют одну и ту же работу с небольшим разделением на функции, но в принципе это полностью взаимозаменяемые люди.

Несколько слов о стандартах в ЛТ. Стандарт — это нормативно-технический документ, устанавливающий требования к продукции или производственному процессу. Стандарт должен быть безопасным, актуальным, универсальным, гибким, гарантируемым и реализуемым. В Германии группа по изучению опухолей ЦНС несколько лет работала впустую. Когда они стали анализировать результаты, то поняли, что в каждом центре (не только в Германии, но и во многих странах) существуют какие-то собственные наработанные методики, свои собственные стандарты, и от центра к центру эти стандарты радикально меняются. Цифры, отражающие результаты лечения в одном и другом центрах, несопоставимы. До 30 % всех рецидивов возникло из-за недостатков методик — как правило, это краевые рецидивы (по краю поля) и ошибка выбора метода лечения. То же самое показали и коллеги из Швейцарии и Франции. В конце концов, немецкая группа по изучению опухолей ЦНС организовала пересмотр всего, от чего может зависеть результат, — всех МРТ, есть ли метастазы по ЦНС или их нет, есть остаточная опухоль или нет, данные гистологии с дополнительными необходимыми окрасками, референс цитологии ликвора и ввели обязательное подтверждение планов облучения не позднее 3 дней от начала терапии. Что такое подтверждение планов облучения? С использованием компьютерной сети план пересылается руководителю исследования профессору Кортману в Лейпциг. Он, в свою очередь, знакомится с историей болезни пациента, просматривает визуализацию на этапах терапии и в компьютерной системе планирования начинает по очереди оценивать все критические структуры, все мишени. При подтверждении правильности ввода контуров оценивается план облучения: предписанные дозы, как эти дозы покрывают мишень, что будут получать критические структуры. Отклонения должны быть не более 5 %, в мишени должна получаться доза не менее 95 % от предписанной и не больше 5 % объема может получать больше, чем 107 % от предписанной дозы. Каждый случай может быть обсужден. Профессор Кортман показывал мне цифры — из 100 лечебных планов без изменений было принято только 30, остальные 70 потребовали индивидуализации и уточнения. С некоторыми отклонениями от про-

токола профессор согласился. А были случаи, когда пациент не вошел в протокол и пошел по индивидуальной программе. Проблемы с этим еще имеют место быть.

О фиксации пациента. Когда мы определяем, какую фиксацию будем использовать, мы исходим из того, будет ли наркоз или нет, в каком положении будет лечиться пациент (на животе или на спине), какова длительность курса, понадобится ли нам более плотная маска или нет, какой матрас мы выберем, какова протяженность мишени и др. Пример внутренних стандартов выглядит так. У пациента острый лейкоз и мы планируем тотальное облучение головного мозга в суммарной очаговой дозе 12 Гр за 8 фракций. В такой ситуации мы будем использовать маску с макроперфорацией. Так у нас прописано для большинства локализаций опухоли. Когда мы делаем разметку на КТ, у нас под каждый диагноз уже есть предустановки и необходимо лишь нажать кнопку. Например, «Больной с ОЛЛ — голова» — это значит, что шаг будет 3,75, маска с широкой перфорацией и подголовник. Если это краниоспинальное облучение, то шаг 3,75 на всю краниоспинальную ось и дополнительно 1,25 на голову. Это стандарт! Мы специально приглашали специалистов и совместно с ними прописали под каждую локализацию такие протоколы. Просто нужно выбрать из списка.

Внешние и внутренние стандарты по оконтуриванию. Для оконтуривания мишени в области головы мы всегда применяем МРТ. Что касается ПЭТ. У нас есть свой ПЭТ-сканер, в ближайшее время мы произведем закупку радиофармпрепаратов и будем делать ПЭТ/КТ в том положении, в котором будет лечиться наш пациент. Пока же эти исследования мы берем из других лечебных учреждений. Это не идеальная ситуация, потому что положение больного при ПЭТ не всегда совпадает с тем положением, в котором пациент будет лечиться.

Как формулируется задание для медицинского физика? В отделении разработаны стандарты методик для основных локализаций мишени. В качестве примера —

краниоспинальное облучение. Если облучение маленького пациента проходит под наркозом, он лежит на спине, чтобы можно было нормально подвести наркозную маску, то мы облучаем спину с 3 направлений — одного заднего и двух заднебоковых. В такой ситуации необходимо обязательно оконтурить фиксирующее приспособление, так как доза в определенных участках будет на 15–20 % меньше из-за прохождения луча через фиксирующие приспособления. Поэтому здесь используется методика IMRT, которая позволяет нам эту дозу корректировать. При облучении на животе стандартной является 3D-конформная терапия. При облучении рослых пациентов мы используем томотерапию.

В нашем Центре принята индивидуальная карта пациента для строгого ведения базы данных. Мы документируем все смещения по укладке и по окончании терапии обязательно заполняем форму по токсичности.

Таким образом, внутренний стандарт составляется врачами отделения. Необходимо заранее подумать, на что именно нужно обратить внимание и составить этот стандарт. Тогда можно оценивать результаты терапии внутри Центра, а уже потом можно будет рассчитывать на участие во внешних протоколах.

На сегодняшний день ЛТ нами выполнена 883 пациентам, примерно четверть детей получала облучение под наркозом. Сначала мы работали с конформной ЛТ, методики IMRT запустили в 2012 г., в 2013 г. мы начали работать с VMAT. И в 2015 г. 60 % детей получали облучение с помощью методик IMRT (включая томотерапию и VMAT). В нашей работе важно и международное участие, на постоянной основе нам помогает проф. Норман Виллих (Германия).

Современная детская онкология и гематология по улучшению выживаемости пациентов шагнула далеко вперед. Длительные сроки наблюдения дают нам очень важную информацию о возможных осложнениях терапии, которые могут влиять на качество жизни наших больных. Анализ этих осложнений и определяет направления развития терапии, в том числе и лучевого лечения. Но это уже тема отдельной лекции.



Профессор Торстен Симон закончил Медицинскую школу Университета Лейпцига (Германия) в 1990 г. и проходил ординатуру по педиатрии в Университете г. Эрфурт. В 2001 г. профессор Симон завершил переподготовку в области детской онкологии в Кельнском университете и приступил к работе в отделении детской онкологии и гематологии Университетской детской больницы, которое он возглавил в январе 2014 г.

Торстен Симон — активный участник профессиональных сообществ: SIOP, GPOH, ANRA и др., а также руководитель научных исследовательских групп по вопросам диагностики и лечения солидных опухолей, в частности нейробластомы. Научный и клинический интерес профессора Симона — оптимизация протоколов для ведения пациентов с нейробластомой и герминогенно-клеточными опухолями.

Individualized therapy in neuroblastoma*

T. Simon¹, M. Fischer², B. Hero¹

¹Department for Pediatric Oncology and Hematology, Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany;

²Department for Experimental Pediatric Oncology, Children's Hospital, University of Cologne, Cologne, Germany

Contact details: Thorsten Simon thorsten.simon@uk-koeln.de

Neuroblastoma, a malignant embryonal tumor of early childhood, has the unique feature of regression after mild or even no chemotherapy in low risk patients. In contrast, most high-risk patients die of disease despite intensive multimodality treatments. It is, therefore, an ideal model tumor for establishing individualized therapies. For many years, neuroblastoma patients have undergone risk adapted treatment according to clinical and molecular characteristics of the patient and the tumor, respectively, at the time of diagnosis. Recently, other approaches such as treatment modifications based on response to treatment as well as targeted molecular therapies directed against distinct abnormal pathways are becoming increasingly important. Every approach must rely on prospectively evaluated treatment strategies.

Key words: children, neuroblastoma, treatment individualization

Introduction

Neuroblastoma is one of the most common malignant diseases of early childhood. Depending on the individual risk profile of the patient the disease can either regress with minimal or even no treatment or can lead to death despite intensive multimodality high-risk treatment. Therefore neuroblastoma has been a model for risk adapted therapy for many years. The combination of multiple clinical and molecular variables increasingly allows adapting the treatment according to the individual needs of the patient. Individualized treatment aims to avoid inefficient treatments in refractory disease, to identify patients who benefit from alternative experimental treatments, and to de-escalate treatment

in low risk patients. General strategies for treatment individualization in cancer treatment are (1) risk adapted treatment by precise pre-treatment risk prediction based on clinical and/or molecular characteristics, (2) structured treatment modifications based on the response to treatment, (3) and molecular targeted therapies based on individual molecular characteristic of the tumor (Table 1). It is important to note, that individualized treatment must follow structured guidelines which are either subject to prospective clinical trials or have already been evaluated by prospective clinical trials. Individualized therapy solely based on individual beliefs of physicians are very likely to impair the outcome of patients.

*The original article was prepared based on performances at the Congress SIOP Asia — 2016.

Table 1. General approaches for individualization of neuroblastoma treatment

Stratified treatment by precise initial risk groups assignment
Stratified treatment by molecular prediction of the individual risk
Treatment adaption by individual treatment response
Targeted treatment on individual molecular aberrations

Treatment individualization by precise risk prediction at diagnosis

Neuroblastoma risk groups

During the last decades clinical and molecular risk factors have been identified in order to describe the individual risk of relapse and, as a consequence, the individual need of treatment of each patient. Commonly accepted risk factors are stage of disease, age at diagnosis, and amplification of the proto-oncogene *MYCN* [1, 2]. Some clinical trials have also applied the copy number status of chromosome 1p [3-5] and Shimada histology classification [6-9] as additional criteria for the identification of high-risk patients. Other clinical and molecular factors such as genomic loss of chromosome 11q [10, 11], gain of chromosome 17q [12, 13], expression of Trk receptors [14-16], status of Akt phosphorylation [17], RNA expression profile [18-21], and genomic analyses [22, 23] also distinguish between patients with good and poor prognosis but have not been published as stratifying markers in prospective clinical trials, so far.

Recently, the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) collected clinical and selected molecular data of more than 8,800 neuroblastoma patients which was the foundation for extended analysis of risk factors in neuroblastoma and the development of the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system (INRGSS). Different from the post-surgery INSS system [24], it distinguishes between localized L1 tumors without image defined risk factors, localized L2 tumors that have image defined risk factors making initial complete resection unlikely [25], stage M metastatic disease, and metastatic disease restricted to skin, liver, and bone marrow in children 18 months or younger at diagnosis referred as stage MS [25]. Considering the variables INRG stage, histology, grade of tumor differentiation, *MYCN* status, 11q status, and ploidy, finally 16 different patient subgroups were defined and assigned to one of the risk categories very low, low, intermediate, and high risk. [1]. The INRGSS high-risk category includes all patients with metastatic neuroblastoma ≥ 18 month at diagnosis (5 year event free survival [EFS] $23\% \pm 1\%$, 5 year overall survival [OS] $31\% \pm 1\%$), all patients with localized and MS neuroblastoma with *MYCN* amplification (5 year EFS $46\% \pm 4\%$, 5 year overall survival $53\% \pm 4\%$), and stage M patients < 18 months with *MYCN* amplification (5 year

EFS $26\% \pm 4\%$, 5 year OS $29\% \pm 4\%$). Also, stage MS patients < 18 months with loss of 11q were included in the high-risk category, however, the risk classification of this very small subgroup is still a matter of debate. The INRGSS intermediate risk group included L2 patients < 18 month with aberrations of chromosome 11q excluding ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma intermixed, L2 tumors ≥ 18 months either with differentiating neuroblastoma with aberrations of chromosome 11q or poorly and undifferentiated neuroblastoma regardless of the status of chromosome 11q, and stage M neuroblastoma < 18 months with diploidy. The INRGSS low risk group includes all patients with L2 tumors < 18 months excluding maturing ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma intermixed with normal chromosome 11q, L2 patients Times New Roman 18 months with differentiating nodular ganglioneuroblastoma or neuroblastoma with normal status of chromosome 11q, and stage M < 18 month with hyperdiploid tumors. The INRGSS very low category includes all L1 and L2 patients with maturing ganglioneuroblastoma and ganglioneuroblastoma intermixed, all L1 patients with neuroblastoma other than maturing ganglioneuroblastoma and ganglioneuroblastoma intermixed, and all stage MS patients < 18 months without aberrations of chromosome 11q.

Molecular risk prediction

The majority of low and intermediate risk patients will achieve stable first remission with limited treatment [26-28]. Moreover, most of relapses or progressions are cured with moderate second-line treatment. However, some patients experience sequential relapses or progressions and finally succumb of disease. It is challenge to identify those risk patients early at initial diagnosis in order to apply the adequate first-line therapy. Retrospective studies indicate that molecular analyses of copy number aberrations by array CGH [29] and RNA expression analysis by microarray [18, 30] may allow the identification of these risk patients: In infants, the presence of segmental chromosomal aberrations in the tumor was associated with inferior outcome (5 year EFS $70.7\% \pm 6.6\%$) compared to children whose tumors lacked segmental chromosomal aberrations (5-year EFS $92.0\% \pm 2.1\%$). This impact of segmental chromosomal aberrations was even stronger in the subgroup of stage 4S patients who had not undergone frontline chemotherapy (5 year EFS $25.0\% \pm 15.3\%$ vs. $95.3\% \pm 3.2\%$) [29]. Another approach is based on a gene expression signature which has been developed by the analysis of the RNA expression profiles in neuroblastomas obtained from patients with favorable outcome and unfavorable outcome. The gene expression classifier identified risk patients better than established risk groups definitions: Among patients classified as low risk by stage, age, and *MYCN*, the classifier identified a small group of risk patients with poor outcome (5 year

EFS $29\% \pm 10\%$ vs. $84\% \pm 2\%$, 5 year OS $76\% \pm 11\%$ vs. $99\% \pm 1\%$). Similar results were found among patients classified as intermediate risk (5 year EFS $41\% \pm 10\%$ vs. $88\% \pm 6\%$, 5 year OS $70\% \pm 9\%$ vs. 100%) and high risk (5 year EFS $33\% \pm 3\%$ vs. $63\% \pm 9\%$, 5 year OS $46\% \pm 4\%$ vs. $83\% \pm 7\%$) [30]. Prospective clinical trials are open or will be open soon in order to assess whether the precise identification of risk patients based on molecular findings will improve the outcome. In these trials, treatment may be either intensified for patients with unfavorable risk profile or reduced for patients with favorable characteristics.

Treatment individualization based on response to treatment

Low-and intermediate-risk neuroblastoma

Spontaneous regression of infant neuroblastoma is a well described phenomenon [27, 31-34]. Over-diagnosis of localized neuroblastoma found by screening programs also indicates a substantial number of spontaneous regressions during and after the 1st year of life [35]. In low risk neuroblastoma patients, individualization of treatment first of all aims to de-escalate chemotherapy and to limit operations in patients with favorable risk profile. It also aims to identify those few patients in the low risk group who are at risk for tumor progression finally leading to death despite multiple sequential treatments. The German NB95-S trial demonstrated a high rate of spontaneous regressions in patients <1 year of age at diagnosis with localized neuroblastoma. Some infants required chemotherapy in order to overcome symptomatic transient tumor progression [27]. It has been demonstrated in the trial that limited intensity chemotherapy can induce regression in low risk neuroblastoma. This approach has been further developed and is currently being tested in the NB2004 trial including an extended cohort of low risk neuroblastoma patients (stage 1 neuroblastoma patients aged 0-21 years at diagnosis, stage 2 neuroblastoma aged 0-21 years at diagnosis without aberration of chromosome 1p, stage 3 neuroblastoma patients 0-2 years of age without aberrations of chromosome 1p, and stage 4S patients 0-1 year of age at diagnosis). Patients with tumor associated threatening symptoms or rapid progression, who are otherwise classified as observation patients, are scheduled for chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicin. According to the protocol, the chemotherapy is stopped as soon as the tumor induced symptoms are relieved and/or tumor progression is stopped. Results of the trial NB2004 are not published yet, but interim analysis demonstrated that the burden of chemotherapy was reduced without increase of event and death rate.

High-risk neuroblastoma

The situation is very different in high-risk neuroblastoma. With high-intensive multimodality treatments, about 50% of patients survive at least 5 years

after diagnosis [36]. Long term survivors of high-risk neuroblastoma face several late effects such as hearing impairment [37-40], hypothyroidism [40, 41], focal nodular hyperplasia of the liver [42], pulmonary and cardiac diseases [43], and second malignant disease [44-46]. Early response assessment aims to detect patients in whom conventional induction chemotherapy will most likely fail, and who therefore may require new experimental treatment strategies. Several approaches have been applied in order to identify these ultra-high risk patients: Studies on the prognostic value of residual bone marrow involvement using different techniques such as immuno-cytology and PCR analysis resulted in controversial results [47-49]. Prospective trials on the prognostic value of bone marrow clearance using standardized techniques are still ongoing, but final results are not available yet. Delayed clearance of MIBG positive lesions during induction chemotherapy was found predictive for poor outcome in retrospective analyses [50, 51]. The prognostic value of residual MIBG positive lesions during and after induction therapy has been further improved by the application of semi-quantitative scoring systems such as the Curie and the SIOOPEN system [51-53]. In addition, response of the primary tumor was also found to be prognostic value on outcome in patients with stage 4 neuroblastoma as well as in patients with *MYCN* amplified neuroblastoma regardless of stage. However, only the reduction of the longest tumor diameter >30% but not the reduction of the tumor volume during induction chemotherapy was associated with better EFS and OS [54].

Treatment individualization by molecular targeted therapies

Another promising innovative treatment approach is currently the application of designed compounds which interact with the target of the tumor cells. Serious systemic off-target side effects may be attenuated or even avoided when the molecular target is not expressed or not mutated in normal cells. Examples of several molecular targets in neuroblastoma are found in Table 2. The ganglioside GD2 is the target for GD2-directed immunotherapy [55-58]. It is expressed by most of primary neuroblastoma. Therefore, anti GD2 directed drugs are targeted but not strictly individualized therapies. Angiogenesis is also up-regulated in all high-risk neuroblastoma patients. Pre-clinical data on the effects of anti-angiogenetic treatment are conflicting [59, 60] while phase I clinical trials have given encouraging results [61, 62]. The norepinephrine transporter system is the molecular basis for MIBG therapy [63-66]. High-dose MIBG therapy is commonly applied if MIBG positive lesions are present after induction chemotherapy and is, therefore, an example for response adapted individualized therapy particularly when applied during first-line therapy [65]. In addition, MIBG therapy has also been applied as frontline-therapy [66, 67] and in relapsed MIBG positive neuroblastoma [64, 68, 69]. Furthermore, the RAS/MAPK

Table 2. Examples for molecular targets in neuroblastoma (NB, neuroblastoma)

Target	Agent	Target status in neuroblastoma	Preclinical data	Clinical trials including neuroblastoma patients
Ganglioside GD2	Anti-GD2 antibodies	Expressed in >90% of NB patients	[93]	[55-58]
Vascular endothelial growth factor (VEGF)	Bevacizumab	Expression associated with tumor stage	[94, 95]	[61, 62]
norepinephrine transporter (NET)	MIBG	Expressed in 90% of NB patients	[63]	[64-66]
MEK	Binimetinib, Selumetinib	Active in all NB	[70, 72]	Not available yet
mTOR	Everolimus, Temsirolimus	Active in all NB	[73, 74]	[78, 79]
PI3 kinase	SF1101/LY294002	Overexpressed in 50% of NB patients	[75-77]	Not available yet
ALK	crizotinib, ceritinib, alectinib	Mutated or amplified in 20% of NB patients	[83]	[82, 84]
Aurora A kinase	alisertib	Amplified in 20% of NB patients	[90]	[91, 92]

pathway seems to play an important role in malignant growth particularly in relapsed neuroblastoma [17, 70, 71]. Treatment with selected inhibitors of downstream targets of the pathway is considered a promising approach of targeted treatment [70, 72-77]. However, clinical data on these treatments particularly in combination with chemotherapies with are very limited, so far [78, 79].

The mutation frequency in neuroblastoma is low, and the spectrum of mutations is heterogeneous, resulting in a limited number of potential targets for individualized molecular therapies [80]. More recent studies suggest that the molecular hallmark of high-risk neuroblastoma is activation of telomere maintenance mechanisms, separating it from tumors that will eventually regress [81]. Telomere maintenance may be mediated by either telomerase induction, caused by rearrangements of the telomerase reverse transcriptase encoding gene *TERT* or by *MYCN* amplification, or by activation of the alternative lengthening of telomeres pathway, facilitated by inactivating *ATRX* mutations. In general, targeting aberrant molecular structures is considered as an ideal example of individualized treatment strategies, because such therapies are based on individual molecular characteristics of the tumor. Most of the molecular aberrations observed in neuroblastoma are not specific for this malignancy, such as induction of telomerase, which is present in the vast majority of cancers, or activating *ALK* mutations, which may also occur in lung cancer or lymphomas. Furthermore, most of the molecular targeted treatments are only effective if the aberrant target or target pathway is present in the tumor tissue of the individual patients. Tumor biopsy and tumor tissue banking are, therefore, are mandatory at first diagnosis and at relapse.

One of the most promising targets in neuroblastoma are activating mutations of the tyrosine receptor kinase *ALK*, which are found in about 10% of neuroblastoma patients [82, 83]. One phase I trial on the *ALK* inhibitor crizotinib in refractory pediatric solid tumors demonstrated acceptable toxicity and promising response. Among 11 neuroblastoma patients with known *ALK* mutations one complete remission and two stable diseases were observed [82, 84]. New *ALK* inhibitors, such as ceritinib and alectinib, are expected to be more effective on different types of *ALK* mutations [85-87]. Phase 3 trials on primary neuroblastoma with *ALK* mutations are currently in preparation and will assess the value of *ALK* inhibition as an element in high-intensive multimodality treatment protocols.

Amplification of the oncogene *MYCN* is found in about 20% of neuroblastoma. Effective inhibition of *MYCN* by BET bromodomain inhibitors has been demonstrated *in vitro*, but the compounds are not available for clinical trials, so far [88]. In an alternative approach, the *MYCN* pathway has been identified as a potential target for molecular therapies via inhibition of Aurora kinase A. Aurora kinase A plays a crucial role in stabilization and degradation of *MYCN* and, therefore, is considered as potential target [89, 90]. The Aurora kinase A inhibitor alisertib has recently successfully been tested as single agent [91] as well as in combination with irinotecan and temozolomide [92].

Summary

Neuroblastoma is an ideal model tumor for establishing individualized therapies because of its divergent courses of the disease. Individualization of cancer therapies can either focus on precise initial risk prediction of the patients at the time of diagnosis as prerequisite for risk adapted treatment, on

structured treatment modifications based on the response to treatment, on molecular targeted therapies for patients with distinct molecular aberrations, or combinations of all three strategies. With growing knowledge on the molecular and immunological mechanisms of neuroblastoma, more and more adaptations of treatment meeting the individual needs of the patient are developed. In the near future, patient derived xenograft systems may allow in vivo testing of several

compounds in parallel to the treatment of the patient. However, any strategy on treatment individualization has to be evaluated in controlled prospective clinical trials of neuroblastoma patients. Since the number of patients is small, such clinical trials require international cooperation.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Индивидуализированная терапия нейробластомы*

Т. Симон¹, М. Фишер², Б. Херо¹

¹Отделение детской онкологии и гематологии, Детская больница, Кельнский университет, Кельн, Германия;

²Отделение экспериментальной детской онкологии, Кельнский университет, Кельн, Германия

Контактные данные: Торстен Симон thorsten.simon@uk-koeln.de

Авторы перевода: К.И. Киргизов, Т.В. Шаманская

Нейробластома (НБ) — злокачественная эмбриональная опухоль детского возраста, характеризующаяся возможностью развития спонтанной регрессии у пациентов группы низкого риска или регрессии опухоли после проведения низкодозовой полихимиотерапии. В отличие от больных указанной группы большинство пациентов группы высокого риска имеют крайне неблагоприятный прогноз, несмотря на проведение интенсивной мультимодальной терапии. Поэтому НБ является идеальной моделью для внедрения индивидуализированных терапевтических подходов. В течение многих лет пациентам с НБ проводилось риск-адаптированное лечение в соответствии с клиническими характеристиками заболевания и молекулярными особенностями опухоли на момент постановки диагноза.

В последнее время все большее значение приобретает внедрение подходов терапии, основанных на модификации лечения при проведении оценки ответа на проводимую терапию, а также использование таргетной молекулярной терапии, направленной против определенных молекулярно-генетических аномалий. Однако каждый терапевтический подход должен основываться на проспективных клинических исследованиях.

Ключевые слова: дети, онкология, нейробластома, индивидуализация лечения

Введение

Нейробластома (НБ) является одной из наиболее частых злокачественных опухолей у детей раннего возраста. В зависимости от индивидуальных характеристик опухоли НБ может либо регрессировать после минимальной полихимиотерапии или даже без лечения, либо приводить к смерти, несмотря на проведение комбинированной высокоинтенсивной терапии. Поэтому НБ на протяжении многих лет рассматривалась как модель для риск-адаптированной терапии. Комбинация определенных клинических и молекулярных данных позволяет адаптировать терапию в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Индивидуализированное лечение направлено на то, чтобы избежать неэффективных методов при рефрактерном течении заболевания, вы-

деляя группу пациентов для проведения альтернативных экспериментальных методов лечения, а также для деэскалации терапии для пациентов группы низкого риска. Основная стратегия индивидуализированной терапии злокачественных новообразований основана на риск-адаптированном лечении [1] путем определения факторов риска до начала терапии, основанных на клинических и/или молекулярных характеристиках опухоли [2], модификации терапии в зависимости от ответа на лечение [3] и молекулярной таргетной терапии, основанной на индивидуальных молекулярных характеристиках опухоли (табл. 1). Важно отметить, что индивидуализация терапия должна проводиться на основе четко структурированных рекомендаций, которые являются или предметом изучения в проспективных клинических иссле-

*Оригинальная статья, подготовленная по материалам выступления на Конгрессе SIOP Asia — 2016 25–27 мая 2016 г. (Москва). Публикуются оригинальная статья и ее перевод. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

Таблица 1. Общие подходы к индивидуализации лечения НБ

Стратификация лечения по оценке инициальной группы риска
Стратификация лечения согласно молекулярной оценке индивидуального риска
Адаптация лечения по индивидуальному ответу на терапию
Таргетное лечение согласно индивидуальным молекулярным aberrациям

дованиях, или уже были изучены ранее в подобного рода исследованиях. Индивидуализированная терапия, основанная исключительно на личностном восприятии врачом или его ожиданиях, очень вероятно ухудшает прогноз для пациентов.

Индивидуализация терапии, основанная на точном определении группы риска на момент постановки диагноза. Группы риска при нейробластоме

В течение последних десятилетий были определены клинические и молекулярно-генетические прогностические факторы для определения индивидуальных рисков развития рецидива и, как следствие, оформлены потребности в индивидуальном лечении для каждого больного. Общепринятыми факторами риска являются стадия заболевания, возраст на момент постановки диагноза, а также амплификация в протоонкогене *MYCN* [1, 2]. Некоторые клинические исследования также использовали определение статуса короткого плеча 1-й хромосомы (1p) [3–5] и гистологическую классификацию Shimada [6–9] в качестве дополнительных критериев для выделения пациентов группы высокого риска. Другие клинические и молекулярные факторы, такие как делеция хромосомы 11q [10, 11], увеличение генетического материала в локусе 17Q [12, 13], экспрессия рецепторов Trk [14–16], статус фосфорилирования Akt [17], профиль экспрессии РНК [18–21] и геномный анализ [22, 23] также использовались для выделения групп пациентов с хорошим и плохим прогнозом, однако до настоящего времени результаты проспективных клинических исследований, основанные на изучении данных маркеров, не были опубликованы.

Недавно International Neuroblastoma Risk Group (INRG) обобщила клинические и молекулярные данные более чем 8 800 пациентов с НБ, что стало основой для расширенного анализа факторов риска при НБ и разработке новой системы оценки распространенности процесса при данном заболевании — International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS). В отличие от послеоперационной системы стадирования (INSS) [24], предоперационная система стадирования INRGSS показывает различия между локализованными опухолями L1 без визуализационных факторов риска, локализованными опухолями L2, которые имеют определенные визуализационные факто-

ры риска, что делает первичную резекцию в полном объеме маловероятной [25], стадией M с метастазами, стадией MS для детей в возрасте до 18 месяцев, когда метастазы ограничиваются кожей, печенью и костным мозгом [25].

На основании таких параметров, как INRGSS, гистология, степень дифференцировки опухоли, статус *MYCN*, статус 11q, плоидность, INRG разделяет пациентов на 16 подгрупп, которые в свою очередь могут быть объединены в 4 группы риска: очень низкого, низкого, промежуточного и высокого риска [1].

Группа высокого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов ≥ 18 месяцев на момент постановки диагноза с метастатической формой НБ (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) — $23 \pm 1\%$, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) — $31 \pm 1\%$), всех пациентов с локализованными стадиями и стадией MS НБ с амплификацией *MYCN* (5-летняя БСВ — $46 \pm 4\%$, 5-летняя ОВ — $53 \pm 4\%$) и стадией M пациентов < 18 месяцев с амплификацией *MYCN* (5-летняя БСВ — $26 \pm 4\%$, 5-летняя ОВ — $29 \pm 4\%$). Кроме того, пациенты со стадией MS младше 18 месяцев с делецией 11q также были включены в группу высокого риска, однако выделение этой очень небольшой подгруппы по-прежнему является предметом дискуссий.

Группа промежуточного риска в рамках INRGSS включает в себя пациентов < 18 месяцев со стадией L2 с aberrациями хромосомы 11q, за исключением ганглионейромы и ганглионейробластомы, пациентов ≥ 18 месяцев со стадией L2, либо с дифференцирующейся НБ с aberrацией 11q или низко и недифференцированной НБ независимо от статуса хромосомы 11q, и пациентов со стадией M НБ < 18 месяцев с диплоидным набором хромосом.

Группа низкого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов < 18 месяцев со стадией L2 за исключением созревающей ганглионейромы и смешанной ганглионейробластомы с нормальным статусом 11q, пациентов ≥ 18 месяцев со стадией L2 с дифференцирующейся узловой ганглионейробластомой или НБ с нормальным статусом 11q, и пациентов < 18 месяцев со стадией M и гиперплоидным набором хромосом.

Группа очень низкого риска в рамках INRGSS включает всех пациентов со стадиями L1 и L2 с гистологическим вариантом созревающей ганглионейробластомы и смешанной ганглионейробластомы, всех больных со стадией L1 НБ, кроме созревающей ганглионейробластомы и смешанной ганглионейробластомы и всех пациентов < 18 месяцев со стадией MS без aberrаций 11q.

Молекулярно-генетические прогностические факторы

У большинства пациентов низкой и промежуточной группы риска можно добиться длительной первой ремиссии путем использования ограниченной по объ-

ему терапии [26–28]. Кроме того, большинство рецидивов или прогрессий в этой группе излечивается с использованием средней по интенсивности терапии 2-й линии. Тем не менее у части пациентов развиваются последовательные рецидивы и прогрессия, приводящие в конечном итоге к гибели. Выделение данной группы больных, имеющих повышенный риск развития неблагоприятного течения заболевания, в целях оптимизации терапии 1-й линии в момент постановки диагноза представляется чрезвычайно трудным. Ретроспективные исследования указывают на то, что молекулярные анализы, основанные на оценке хромосомных aberrаций, определяемых методом сравнительной геномной гибридизации [29], и анализ экспрессии РНК на основе технологии микрочипов [18, 30] могут позволить идентифицировать группу риска у этих пациентов. У детей раннего возраста наличие сегментарных хромосомных aberrаций в опухоли было ассоциировано с худшим исходом (5-летняя БСВ — $70,7 \pm 6,6\%$) по сравнению с детьми, у которых в опухоли не было выявлено сегментарных хромосомных aberrаций (5-летняя БСВ — $92,0 \pm 2,1\%$). Влияние на прогноз сегментарных хромосомных aberrаций было еще более выражено в подгруппе пациентов с 4S стадией, которым не проводилась терапия на первом этапе (5-летняя БСВ — $25,0 \pm 15,3\%$ vs. $95,3 \pm 3,2\%$) [29]. Другой подход основан на оценке профиля экспрессии генов, который был получен путем изучения уровня экспрессии РНК у пациентов с НБ, характеризующихся благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Использование классификатора, основанного на оценке уровня экспрессии генов, позволяло более точно выявить пациентов, имеющих повышенный риск развития неблагоприятных событий по сравнению с используемыми стратификационными критериями. Среди пациентов, стратифицированных в группу низкого риска на основании стадии, возраста и статуса гена *MYCN*, классификатор позволял выделить небольшую подгруппу больных с неблагоприятным прогнозом (5-летняя БСВ — $29 \pm 10\%$ vs. $84 \pm 2\%$, 5-летняя ОВ — $76 \pm 11\%$ vs. $99 \pm 1\%$). Аналогичные результаты были получены у пациентов группы промежуточного и высокого риска. Для группы промежуточного риска 5-летняя БСВ составляла $41 \pm 10\%$ vs. $88 \pm 6\%$, 5-летняя ОВ — $70 \pm 9\%$ vs. 100% . Для группы высокого риска 5-летняя БСВ составила $33 \pm 3\%$ vs. $63 \pm 9\%$, 5-летняя ОВ — $46 \pm 4\%$ vs. $83 \pm 7\%$ [30]. Проспективные клинические исследования, направленные на оценку возможности улучшения прогноза на основе изучения дополнительных молекулярно-генетических маркеров, в настоящее время уже открыты или планируются к открытию в самое ближайшее время. В данных исследованиях индивидуализация терапии будет включать интенсификацию лечения у пациентов с неблагоприятным молекулярно-генетическим профилем или наоборот

редукцию терапии у больных с благоприятными характеристиками.

Индивидуализация терапии на основе ответа на терапию. Нейробластома группы высокого и промежуточного риска

Спонтанная регрессия НБ у детей первого года жизни очень хорошо описанный феномен [27, 31–34]. Чрезмерная диагностика локализованной НБ, которая связана с осуществлением скрининговых программ, также показывает определенное число спонтанных регрессий в течение или после первого года жизни [35]. Индивидуализация пациентов с НБ низкого риска связана прежде всего с деэскалацией химиотерапии (ХТ) и лимитированием объема операции у больных с благоприятным профилем риска. Это также ведет к тому, что будет определено то ограниченное число пациентов группы низкого риска, у которых имеется высокая предрасположенность к прогрессии опухоли, которая, в конечном счете, может приводить к смерти, несмотря на применение различных терапевтических подходов. Немецкое исследование NB-95-S показало высокое число спонтанных регрессий в группе пациентов младше 1 года при локализованной форме заболевания. Некоторые дети данной возрастной группы требовали проведения ХТ в связи с необходимостью преодоления временно появившейся прогрессии опухоли [27]. В данном исследовании было продемонстрировано, что ХТ с ограниченной интенсивностью может способствовать регрессии при НБ низкого риска. Этот подход был доработан и в настоящее время протестирован в исследовании NB-2004, включающем расширенную когорту пациентов с заболеванием группы низкого риска (1-я стадия НБ — с включением пациентов в возрасте 0–21 год на момент постановки диагноза; 2-я стадия НБ — возраст 0–21 год на момент постановки диагноза, без aberrации хромосомы 1p; 3-я стадия НБ — пациенты в возрасте 0–2 года, без aberrаций хромосомы 1p и 4S стадия — пациенты в возрасте первого года жизни на момент постановки диагноза). Пациенты с жизнеугрожающими симптомами или с быстрой прогрессией опухоли, которые относятся к группе наблюдения, должны получать терапию винкристином, циклофосфамидом и доксорубицином. Согласно протоколу ХТ прекращается, как только разрешаются симптомы, связанные с опухолью и/или останавливается прогрессия опухоли. Результаты исследования NB-2004 пока не опубликованы, но промежуточный анализ показывает возможность снижения объема ХТ без увеличения числа событий и смертей.

Нейробластома высокой группы риска

Ситуация достаточно сильно отличается в случае НБ группы высокого риска. Широкий спектр высокоинтенсивной мультимодальной терапии позволяет до-

бываться выздоровления 50 % пациентов в течение как минимум 5 лет после постановки диагноза [36]. На отдаленном этапе пациенты с НБ группы высокого риска сталкиваются с поздними эффектами, такими как нарушение слуха [37–40], гипотиреозидизм [40, 41], фокальная узловая гиперплазия печени [42], заболевания легких и сердца [43], а также вторые опухоли [44–46]. Ранняя оценка ответа необходима для определения больных, у которых последующая индукционная ХТ может потерпеть неудачу и которым могут потребоваться новые экспериментальные подходы к терапии. Несколько подходов применялись для определения пациентов группы ультравысокого риска: исследования прогностического значения остаточного вовлечения костного мозга с использованием различных техник, таких как иммуноцитология и метод полимеразной цепной реакции, которые могут давать противоречивые результаты [47–49]. Проспективные исследования по изучению прогностической ценности санации костного мозга с использованием стандартизованных техник по-прежнему находятся в разработке, но финальные результаты пока недоступны. Поздняя санация метайодбензилгуанидин (МЙБГ)-позитивных очагов во время индукционной ХТ была определена как прогноз плохого исхода по ретроспективным данным [50, 51]. Прогностическое значение наличия остаточных МЙБГ-позитивных очагов во время или после индукционной ХТ было увеличено благодаря применению полуоценочных систем, таких как системы Кюри и SIOPEN [51–53]. В дополнение ответ первичной опухоли также был определен как прогностический фактор исхода у пациентов с 4-й стадией НБ, так же как и у пациентов с амплификацией *MYCN* вне зависимости от стадии. Однако только редукция наиболее продолжительного диаметра опухоли более чем на 30 %, но не сокращение объема опухоли во время индукционной ХТ, была связана с лучшими БСВ и ОВ [54].

Индивидуализация терапии с помощью молекулярных таргетных препаратов

Другой многообещающий инновационный подход к терапии в настоящее время — это применение препаратов, которые взаимодействуют на таргетном уровне с опухолевыми клетками. Серьезные системные эффекты на неопухолевые ткани могут быть значительно снижены или даже исключены, когда молекулярная цель не экспрессируется на немутантных или нормальных клетках. Примеры некоторых молекулярных целей при НБ представлены в табл. 2. Ганглиозид GD2 является целью для GD2-направленной иммунотерапии [55–58]. Он в большей степени экспрессируется на клетках первичной НБ. Однако анти-GD2-направленные препараты нацелены на опухолевые клетки, но данный вид терапии не является индивидуализированным. Ангиогенез чрезмерен у всех пациентов с НБ. Преклинические данные

об эффективности антиангиогенных препаратов противоречивы [59, 60], в то время как клинические исследования I фазы показывают обнадеживающие результаты [61, 62]. Норэпинефриновая транспортная система является молекулярной основой МЙБГ-терапии [63–66]. Высокодозная МЙБГ-терапия часто применяется в случае наличия МЙБГ-позитивных очагов после индукционной ХТ, и это является примером ответ-адаптированной индивидуальной терапии в случае применения ее в 1-й линии лечения [65]. В дополнение МЙБГ-терапия также может применяться как продвинутый вариант лечения и в случае рецидивов МЙБГ-позитивных НБ [64, 68, 69]. Более того, патологический путь RAS/MAPK играет важную роль в росте опухоли, в частности при рецидиве НБ [17, 70, 71]. Лечение с использованием выбранных ингибиторов, завершающих элементов патологического пути, расценивается как многообещающий подход в контексте таргетной терапии [70, 72–77]. Однако клинические данные по данному виду терапии, в частности в комбинации с ХТ, в настоящее время крайне ограничены [78, 79].

Частота мутаций при НБ низка, а спектр мутаций гетерогенен, что определяет ограниченное число потенциальных целей для индивидуализированной молекулярной терапии [80]. Наиболее свежие исследования показывают, что молекулярной основой НБ является активация механизма поддержания теломеров, отделяющего их от опухолей, которые в конечном счете регрессируют [81]. Поддержание теломеров может быть вызвано как индукцией теломераз, вызванных перестройкой гена *TERT*, кодирующего теломеразную обратную транскриптазу, или амплификацией *MYCN*, или активацией альтернативного удлиненного пути теломеров, связанного с инактивирующей *ATRX*-мутацией. В общем нацеливание на aberrантные молекулярные структуры расценивается как идеальный пример индивидуализированной стратегии терапии, поскольку подобный подход связан с индивидуальной молекулярной характеристикой опухоли. Большинство молекулярных aberrаций, наблюдаемых при НБ не являются специфическими для данной опухоли, а именно индукция теломеразы, которая может быть найдена при большинстве опухолей, или активирующие *ALK*-мутации, которые могут также возникать у пациентов с лимфомами или раком легкого. Более того, большинство молекулярных таргетных препаратов эффективны только при наличии aberrантной цели или необходимого патологического пути в ткани опухоли у индивидуальных пациентов. Биопсия опухоли и сохранение ткани в биобанке является необходимым условием при первичной диагностике или рецидиве.

Одной из наиболее многообещающих целей при НБ является активирующая мутация тирозинового рецептора киназы *ALK*, которая может быть найдена примерно у 10 % пациентов с НБ [82, 83]. Одно исследование

Таблица 2. Примеры молекулярных целей при НБ

Цель	Агент	Статус при НБ	Преคลินิกеские данные	Клинические исследования, включающие пациентов с НБ
Ганглиозид GD2	Анти-GD2-антитела	Экспрессируются у > 90 % пациентов с НБ	[93]	[55–58]
Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF)	Bevacizumab	Эксперсия зависит от стадии опухоли	[94, 95]	[61, 62]
Переносчик норэпинефрина (NET)	МЙБГ	Экспрессируются у > 90 % пациентов с НБ	[63]	[64–66]
MEK	Binimetinib, Selumetinib	Активен во всех случаях НБ	[70, 72]	Пока недоступны
mTOR	Everolimus, Temsirolimus	Активен во всех случаях НБ	[73, 74]	[78, 79]
PI3-киназа	SF1101/LY294002	Переэкспрессируется у 50 % пациентов с НБ	[75–77]	Пока недоступны
ALK	Crizotinib, Ceritinib, Alectinib	Мутировавший или амплифицируется у 20 % пациентов с НБ	[83]	[82, 84]
Киназа аврора А	Alisertib	Амплифицируется у 20 % пациентов с НБ	[90]	[91, 92]

I фазы по использованию ALK-ингибитора кризотиниба в случае рефрактерных солидных опухолей у детей продемонстрировало приемлемую токсичность и многообещающий ответ. Среди 11 пациентов с НБ с известными мутациями ALK удалось добиться 1 полной ремиссии и 2 стабилизаций состояния [82, 84]. Ожидается, что новые ингибиторы ALK, такие как серитиниб и алектиниб будут более эффективными при различных видах ALK-мутаций [85–87]. В настоящее время проводятся исследования III фазы при первичной НБ с ALK-мутациями, в будущем они позволят оценить влияние ингибиторов ALK в качестве элементов высокоинтенсивных мультимодальных протоколов.

Амплификация онкогена *MYCN* определяется примерно у 20 % пациентов с НБ. Эффективная ингибция *MYCN* с помощью ВЕТ-бромодоменных ингибиторов была продемонстрирована *in vitro*, но препараты для клинических исследований в настоящее время недоступны [88]. Патологический путь *MYCN* был определен потенциальной целью молекулярной терапии через ингибцию киназы аврора А в качестве альтернативного подхода. Киназа аврора А играет решающую роль в стабилизации и деградации *MYCN* и тем самым может рассматриваться как потенциальная цель [89, 90]. Ингибитор киназы аврора А алисертиб был недавно успешно протестирован как в качестве монотерапии [91], так и в комбинации с иринотеканом и темозоломидом [92].

Заключение

НБ является идеальной моделью опухоли для разработки индивидуализированной терапии в связи с гетерогенностью ее течения. Индивидуализация лечения рака также может основываться на точной оценке инициального риска пациента на момент постановки диагноза в качестве предпосылки для риск-адаптированной терапии, структурирования модификации терапии, основываясь на эффективности лечения, внедрения молекулярной таргетной терапии у больных с различными молекулярными абберациями или комбинации всех трех стратегий. С ростом числа знаний по молекулярным иммунологическим механизмам развития НБ разрабатывается все более адаптированная терапия, которая удовлетворяет индивидуальным потребностям пациентов. В ближайшем будущем для лечения будут использоваться ксенографтные системы, которые позволяют проводить *in vivo* параллельное тестирование различных составов препаратов для лечения. Однако любая стратегия индивидуализации терапии должна быть оценена в контролируемых проспективных исследованиях у пациентов с НБ. Так как число больных невелико, такие клинические исследования должны выполняться на базе международного сотрудничества.

Конфликт интересов

Авторы не декларируют конфликта интересов.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. Cohn, S.L., A.D. Pearson, W.B. London, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2): p. 289-97.
2. London, W.B., L. Boni, T. Simon, et al., The role of age in neuroblastoma risk stratification: the German, Italian, and children's oncology group perspectives. *Cancer Lett*, 2005. 228(1-2): p. 257-66.
3. Maris, J.M., M.J. Weiss, C. Guo, et al., Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2000. 18(9): p. 1888-99.
4. Simon, T., R. Spitz, A. Faldum, et al., New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(12): p. 791-6.
5. Caron, H., P. van Sluis, J. de Kraker, et al., Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1996. 334(4): p. 225-30.
6. Shimada, H., I.M. Ambros, L.P. Dehner, et al., Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 1999. 86(2): p. 349-63.
7. Shimada, H., J. Chatten, W.A. Newton, Jr., et al., Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*, 1984. 73(2): p. 405-16.
8. George, R.E., S. Li, C. Medeiros-Nancarrow, et al., High-risk neuroblastoma treated with tandem autologous peripheral-blood stem cell-supported transplantation: long-term survival update. *J Clin Oncol*, 2006. 24(18): p. 2891-6.
9. Matthay, K.K., C.P. Reynolds, R.C. Seeger, et al., Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1007-13.
10. Spitz, R., B. Hero, T. Simon, et al., Loss in chromosome 11q identifies tumors with increased risk for metastatic relapses in localized and 4S neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(11 Pt 1): p. 3368-73.
11. Attiyeh, E.F., W.B. London, Y.P. Mosse, et al., Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*, 2005. 353(21): p. 2243-53.
12. Bown, N., S. Cotterill, M. Lastowska, et al., Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1999. 340(25): p. 1954-61.
13. Lastowska, M., S. Cotterill, N. Bown, et al., Breakpoint position on 17q identifies the most aggressive neuroblastoma tumors. *Genes Chromosomes Cancer*, 2002. 34(4): p. 428-36.
14. Brodeur, G.M., J.E. Minturn, R. Ho, et al., Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(10): p. 3244-50.
15. Nakagawara, A., M. Arima-Nakagawara, N.J. Scavarda, et al., Association between high levels of expression of the TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1993. 328(12): p. 847-54.
16. Brodeur, G.M., TRK-a expression in neuroblastomas: a new prognostic marker with biological and clinical significance. *J Natl Cancer Inst*, 1993. 85(5): p. 344-5.
17. Opel, D., C. Poremba, T. Simon, et al., Activation of Akt predicts poor outcome in neuroblastoma. *Cancer Res*, 2007. 67(2): p. 735-45.
18. Oberthuer, A., B. Hero, F. Berthold, et al., Prognostic impact of gene expression-based classification for neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2010. 28(21): p. 3506-15.
19. Asgharzadeh, S., R. Pique-Regi, R. Spoto, et al., Prognostic significance of gene expression profiles of metastatic neuroblastomas lacking MYCN gene amplification. *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(17): p. 1193-203.
20. Ohira, M., S. Oba, Y. Nakamura, et al., Expression profiling using a tumor-specific cDNA microarray predicts the prognosis of intermediate risk neuroblastomas. *Cancer Cell*, 2005. 7(4): p. 337-50.
21. Oberthuer, A., F. Berthold, P. Warnat, et al., Customized oligonucleotide microarray gene expression-based classification of neuroblastoma patients outperforms current clinical risk stratification. *J Clin Oncol*, 2006. 24(31): p. 5070-8.
22. Janoueix-Lerosey, I., G. Schleiermacher, E. Michels, et al., Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1026-33.
23. Spitz, R., A. Oberthuer, M. Zapatka, et al., Oligonucleotide array-based comparative genomic hybridization (aCGH) of 90 neuroblastomas reveals aberration patterns closely associated with relapse pattern and outcome. *Genes Chromosomes Cancer*, 2006. 45(12): p. 1130-42.
24. Brodeur, G.M., J. Pritchard, F. Berthold, et al., Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*, 1993. 11(8): p. 1466-77.
25. Monclair, T., G.M. Brodeur, P.F. Ambros, et al., The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*, 2009. 27(2): p. 298-303.
26. De Bernardi, B., M. Gerrard, L. Boni, et al., Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol*, 2009. 27(7): p. 1034-40.
27. Hero, B., T. Simon, R. Spitz, et al., Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*, 2008. 26(9): p. 1504-10.
28. Rubie, H., B. De Bernardi, M. Gerrard, et al., Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol*, 2011. 29(4): p. 449-55.
29. Schleiermacher, G., V. Mosseri, W.B. London, et al., Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer*, 2012. 107(8): p. 1418-22.
30. Oberthuer, A., D. Juraeva, B. Hero, et al., Revised risk estimation and treatment stratification of low- and intermediate-risk neuroblastoma patients by integrating clinical and molecular prognostic markers. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(8): p. 1904-15.
31. Carlsen, N.L., Neuroblastoma: epidemiology and pattern of regression. Problems in interpreting results of mass screening. *Am J Pediatr Hematol Oncol*, 1992. 14(2): p. 103-10.
32. Cheung, N.K., B.H. Kushner, M.P. LaQuaglia, et al., Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy: an analysis of clinical and biological markers. *Eur J Cancer*, 1997. 33(12): p. 2117-20.
33. Kushner, B.H., N.K. Cheung, M.P. LaQuaglia, et al., Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol*, 1996. 14(2): p. 373-81.
34. Evans, A.E., J. Gerson, and L. Schnauffer, Spontaneous regression of neuroblastoma. *Natl Cancer Inst Monogr*, 1976. 44: p. 49-54.
35. Schilling, F.H., C. Spix, F. Berthold, et al., Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 2002. 346(14): p. 1047-53.
36. Pinto, N.R., M.A. Applebaum, S.L. Volchenbom, et al., Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for

- Neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2015. 33(27): p. 3008-17.
37. Bertolini, P., M. Lassalle, G. Mercier, et al., Platinum compound-related ototoxicity in children: long-term follow-up reveals continuous worsening of hearing loss. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2004. 26(10): p. 649-55.
38. Simon, T., B. Hero, W. Dupuis, et al., The incidence of hearing impairment after successful treatment of neuroblastoma. *Klin Padiatr*, 2002. 214(4): p. 149-52.
39. Grewal, S., T. Merchant, R. Reymond, et al., Auditory late effects of childhood cancer therapy: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatrics*, 2010. 125(4): p. e938-50.
40. Laverdiere, C., N.K. Cheung, B.H. Kushner, et al., Long-term complications in survivors of advanced stage neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2005. 45(3): p. 324-32.
41. Bhandari, S., N.K. Cheung, B.H. Kushner, et al., Hypothyroidism after 131I-monoclonal antibody treatment of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2010. 55(1): p. 76-80.
42. Benz-Bohm, G., B. Hero, A. Gossmann, et al., Focal nodular hyperplasia of the liver in longterm survivors of neuroblastoma: how much diagnostic imaging is necessary? *Eur J Radiol*, 2010. 74(3): p. e1-5.
43. Laverdiere, C., Q. Liu, Y. Yasui, et al., Long-term outcomes in survivors of neuroblastoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*, 2009. 101(16): p. 1131-40.
44. Rubino, C., E. Adjadj, S. Guerin, et al., Long-term risk of second malignant neoplasms after neuroblastoma in childhood: role of treatment. *Int J Cancer*, 2003. 107(5): p. 791-6.
45. Bhatti, P., L.H. Veiga, C.M. Ronckers, et al., Risk of second primary thyroid cancer after radiotherapy for a childhood cancer in a large cohort study: an update from the childhood cancer survivor study. *Radiat Res*, 2010. 174(6): p. 741-52.
46. Danner-Koptik, K.E., N.S. Majhail, R. Brazauskas, et al., Second malignancies after autologous hematopoietic cell transplantation in children. *Bone Marrow Transplant*, 2013. 48(3): p. 363-8.
47. Stutterheim, J., L. Zappeij-Kannegieter, R. Versteeg, et al., The prognostic value of fast molecular response of marrow disease in patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma. *Eur J Cancer*, 2011. 47(8): p. 1193-202.
48. Cheung, I.Y., Y. Feng, and N.K. Cheung, Early negative minimal residual disease in bone marrow after immunotherapy is less predictive of late or non-marrow relapse among patients with high-risk stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2013. 60(7): p. E32-4.
49. Cai, J.Y., Y.J. Tang, L.M. Jiang, et al., Prognostic influence of minimal residual disease detected by flow cytometry and peripheral blood stem cell transplantation by CD34+ selection in childhood advanced neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 2007. 49(7): p. 952-7.
50. Schmidt, M., T. Simon, B. Hero, et al., The prognostic impact of functional imaging with (¹²³I)-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma >1 year of age on a high-risk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer*, 2008. 44(11): p. 1552-8.
51. Decarolis, B., C. Schneider, B. Hero, et al., Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol*, 2013. 31(7): p. 944-51.
52. Matthay, K.K., V. Edeline, J. Lumbroso, et al., Correlation of early metastatic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 2003. 21(13): p. 2486-91.
53. Matthay, K.K., B. Shulkin, R. Ladenstein, et al., Criteria for evaluation of disease extent by (¹²³I)-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer*, 2010. 102(9): p. 1319-26.
54. Bagatell, R., K. McHugh, A. Naranjo, et al., Assessment of Primary Site Response in Children With High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. *J Clin Oncol*, 2016. 34(7): p. 740-6.
55. Yu, A.L., A.L. Gilman, M.F. Ozkaynak, et al., Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*, 2010. 363(14): p. 1324-34.
56. Simon, T., B. Hero, A. Faldum, et al., Long term outcome of high-risk neuroblastoma patients after immunotherapy with antibody ch14.18 or oral metronomic chemotherapy. *BMC Cancer*, 2011. 11: p. 21.
57. Cheung, N.K., I.Y. Cheung, B.H. Kushner, et al., Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13-cis-retinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol*, 2012. 30(26): p. 3264-70.
58. Siebert, N., C. Eger, D. Seidel, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ch14.18/CHO in relapsed/refractory high-risk neuroblastoma patients treated by long-term infusion in combination with IL-2. *MAbs*, 2016: p. 1-13.
59. Dickson, P.V., J.B. Hamner, T.L. Sims, et al., Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 2007. 13(13): p. 3942-50.
60. Segerstrom, L., D. Fuchs, U. Backman, et al., The anti-VEGF antibody bevacizumab potentially reduces the growth rate of high-risk neuroblastoma xenografts. *Pediatr Res*, 2006. 60(5): p. 576-81.
61. Glade Bender, J.L., P.C. Adamson, J.M. Reid, et al., Phase I trial and pharmacokinetic study of bevacizumab in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(3): p. 399-405.
62. Glade Bender, J.L., A. Lee, J.M. Reid, et al., Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of pazopanib in children with soft tissue sarcoma and other refractory solid tumors: a children's oncology group phase I consortium report. *J Clin Oncol*, 2013. 31(24): p. 3034-43.
63. Streby, K.A., N. Shah, M.A. Ranalli, et al., Nothing but NET: a review of norepinephrine transporter expression and efficacy of 131I-mIBG therapy. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(1): p. 5-11.
64. George, S.L., N. Falzone, S. Chittenden, et al., Individualized 131I-mIBG therapy in the management of refractory and relapsed neuroblastoma. *Nucl Med Commun*, 2016.
65. Schmidt, M., T. Simon, B. Hero, et al., Is there a benefit of 131 I-MIBG therapy in the treatment of children with stage 4 neuroblastoma? A retrospective evaluation of The German Neuroblastoma Trial NB97 and implications for The German Neuroblastoma Trial NB2004. *Nuklearmedizin*, 2006. 45(4): p. 145-51; quiz N39-40.
66. Kraal, K.C., G.A. Tytgat, B.L. van Eck-Smit, et al., Upfront treatment of high-risk neuroblastoma with a combination of 131I-MIBG and topotecan. *Pediatr Blood Cancer*, 2015. 62(11): p. 1886-91.
67. de Kraker, J., K.A. Hoefnagel, A.C. Verschuur, et al., Iodine-131-metaiodobenzylguanidine as initial induction therapy in stage 4 neuroblastoma patients over 1 year of age. *Eur J Cancer*, 2008. 44(4): p. 551-6.
68. Matthay, K.K., K. DeSantes, B. Hasegawa, et al., Phase I dose escalation of 131I-metaiodobenzylguanidine with autologous bone marrow support in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1998. 16(1): p. 229-36.
69. Matthay, K.K., J.P. Huberty, R.S. Hattner, et al., Efficacy and safety of [131I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with refractory neuroblastoma. *J Nucl Biol Med*, 1991. 35(4): p. 244-7.

70. Eleveld, T.F., D.A. Oldridge, V. Bernard, et al., Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nat Genet*, 2015. 47(8): p. 864-71.
71. Schramm, A., J. Koster, Y. Assenov, et al., Mutational dynamics between primary and relapse neuroblastomas. *Nat Genet*, 2015. 47(8): p. 872-7.
72. Woodfield, S.E., L. Zhang, K.A. Scorsone, et al., Binimetinib inhibits MEK and is effective against neuroblastoma tumor cells with low NF1 expression. *BMC Cancer*, 2016. 16: p. 172.
73. Johnsen, J.I., L. Segerstrom, A. Orrego, et al., Inhibitors of mammalian target of rapamycin downregulate MYCN protein expression and inhibit neuroblastoma growth in vitro and in vivo. *Oncogene*, 2008. 27(20): p. 2910-22.
74. Kiessling, M.K., A. Curioni-Fontecedro, P. Samaras, et al., Targeting the mTOR Complex by Everolimus in NRAS Mutant Neuroblastoma. *PLoS One*, 2016. 11(1): p. e0147682.
75. Peirce, S.K., H.W. Findley, C. Prince, et al., The PI-3 kinase-Akt-MDM2-survivin signaling axis in high-risk neuroblastoma: a target for PI-3 kinase inhibitor intervention. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011. 68(2): p. 325-35.
76. Boller, D., A. Schramm, K.T. Doepfner, et al., Targeting the phosphoinositide 3-kinase isoform p110delta impairs growth and survival in neuroblastoma cells. *Clin Cancer Res*, 2008. 14(4): p. 1172-81.
77. Westhoff, M.A., G. Karpel-Massler, O. Bruhl, et al., A critical evaluation of PI3K inhibition in Glioblastoma and Neuroblastoma therapy. *Mol Cell Ther*, 2014. 2: p. 32.
78. Spunt, S.L., S.A. Grupp, T.A. Vik, et al., Phase I study of temsirolimus in pediatric patients with recurrent/refractory solid tumors. *J Clin Oncol*, 2011. 29(21): p. 2933-40.
79. Bagatell, R., R. Norris, A.M. Ingle, et al., Phase 1 trial of temsirolimus in combination with irinotecan and temozolomide in children, adolescents and young adults with relapsed or refractory solid tumors: a Children's Oncology Group Study. *Pediatr Blood Cancer*, 2014. 61(5): p. 833-9.
80. Pugh, T.J., O. Morozova, E.F. Attiyeh, et al., The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet*, 2013. 45(3): p. 279-84.
81. Peifer, M., F. Hertwig, F. Roels, et al., Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature*, 2015. 526(7575): p. 700-4.
82. Mosse, Y.P., Anaplastic Lymphoma Kinase as a Cancer Target in Pediatric Malignancies. *Clin Cancer Res*, 2016. 22(3): p. 546-52.
83. Mosse, Y.P., M. Laudenslager, L. Longo, et al., Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*, 2008. 455(7215): p. 930-5.
84. Mosse, Y.P., M.S. Lim, S.D. Voss, et al., Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*, 2013. 14(6): p. 472-80.
85. Schulte, J.H., S. Schulte, L.C. Heukamp, et al., Targeted Therapy for Neuroblastoma: ALK Inhibitors. *Klin Padiatr*, 2013. 225(6): p. 303-8.
86. Amin, A.D., L. Li, S.S. Rajan, et al., TKI sensitivity patterns of novel kinase-domain mutations suggest therapeutic opportunities for patients with resistant ALK+ tumors. *Oncotarget*, 2016.
87. Wang, Y., L. Wang, S. Guan, et al., Novel ALK inhibitor AZD3463 inhibits neuroblastoma growth by overcoming crizotinib resistance and inducing apoptosis. *Sci Rep*, 2016. 6: p. 19423.
88. Puissant, A., S.M. Frumm, G. Alexe, et al., Targeting MYCN in neuroblastoma by BET bromodomain inhibition. *Cancer Discov*, 2013. 3(3): p. 308-23.
89. Maris, J.M., Unholy matrimony: Aurora A and N-Myc as malignant partners in neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2009. 15(1): p. 5-6.
90. Otto, T., S. Horn, M. Brockmann, et al., Stabilization of N-Myc is a critical function of Aurora A in human neuroblastoma. *Cancer Cell*, 2009. 15(1): p. 67-78.
91. Mosse, Y.P., E. Lipsitz, E. Fox, et al., Pediatric phase I trial and pharmacokinetic study of MLN8237, an investigational oral selective small-molecule inhibitor of Aurora kinase A: a Children's Oncology Group Phase I Consortium study. *Clin Cancer Res*, 2012. 18(21): p. 6058-64.
92. DuBois, S.G., A. Marachelian, E. Fox, et al., Phase I Study of the Aurora A Kinase Inhibitor Alisertib in Combination With Irinotecan and Temozolomide for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma: A NANT (New Approaches to Neuroblastoma Therapy) Trial. *J Clin Oncol*, 2016. 34(12): p. 1368-75.
93. Mujoo, K., D.A. Cheresch, H.M. Yang, et al., Disialoganglioside GD2 on human neuroblastoma cells: target antigen for monoclonal antibody-mediated cytotoxicity and suppression of tumor growth. *Cancer Res*, 1987. 47(4): p. 1098-104.
94. Fakhari, M., D. Pullirsch, K. Paya, et al., Upregulation of vascular endothelial growth factor receptors is associated with advanced neuroblastoma. *J Pediatr Surg*, 2002. 37(4): p. 582-7.
95. Eggert, A., N. Ikegaki, J. Kwiatkowski, et al., High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res*, 2000. 6(5): p. 1900-8.

Ингибиторы гистондеацетилазы и ДНК-метилтрансферазы в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом, их эффективность и место в терапии

А.В. Попа¹, В.С. Немировченко¹, Е.В. Флейшман², О.И. Сокова², Н.Н. Субботина¹,
И.Н. Серебрякова³, Л.Ю. Гривцова³, Г.Л. Менткевич¹

¹Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²Научно-исследовательский институт канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 24;

³Научно-исследовательский институт клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Александр Валентинович Попа apopa@list.ru

Результаты лечения детей, больных острым миелоидным лейкозом (ОМЛ), до сих пор остаются неудовлетворительными. Стандартная химиотерапия (ХТ) обеспечивает достижение полной ремиссии (ПР) у 91–96 % пациентов, но безрецидивная (БРВ) и бессобытийная (БСВ) выживаемость все еще недостаточно высоки. Есть основания надеяться, что применение эпигенетической терапии наряду с интенсивной ХТ позволит увеличить число ПР и выживаемость больных ОМЛ.

Основной целью нового протокола НИИ ДОГ ОМЛ 2012 было исследование эффективности лечения ОМЛ у детей при включении деметилирующего препарата (децитабин) в комплексную схему, в которой ХТ сочетается с ингибитором гистондеацетилазы (HDAC) — вальпроевой кислотой и полностью транс-ретиноевой кислотой (ATRA).

С 01.2013 по 09.2016 в исследование были включены 26 пациентов в возрасте $6,5 \pm 1,24$ года (от 6 месяцев до 16 лет): 15 мальчиков и 11 девочек. Больных со стандартным риском было 2 (7,7 %), средним риском — 7 (26,9 %) и высоким риском — 17 (65,4 %). ХТ состояла из 5 курсов для пациентов, включенных в группы среднего и высокого рисков (AIE, hAM, AI, hAM, hAE), и 4 курсов для больных стандартного риска (AIE, AI, hAM, hAE). Эпигенетическая терапия состояла из вальпроевой кислоты (1–78 нед), ATRA (1–43-й дни и далее 1–14-й дни каждого последующего курса ХТ) и децитабина 20 мг/м^2 в режиме «окна» (5 пациентов). Не было отмечено какой-либо токсичности у 5 детей, получивших децитабин в режиме «окна»: у 1 больного развился рецидив заболевания (13 мес), 1 пациент умер от тяжелой инфекции после индукции (17-й день), 3 — живы в полной ремиссии (35, 38 и 43 мес), причем 2 больных подверглись гаплоидентичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В процессе исследования введение децитабина было сдвинуто на 16-й день. Такое лечение было проведено 21 больному. У всех была достигнута ПР, причем 2 пациента не ответили на терапию AIE, и ремиссия была получена только после децитабина. Трехлетние БРВ и БСВ у этой группы больных были одинаковыми: БРВ — $67,9 \pm 12$ %, средняя продолжительность наблюдения составила $28,1 \pm 3,1$ мес; ОВ — $81,6 \pm 9,6$ %, средняя продолжительность наблюдения — $31,6 \pm 2,6$ мес. Ни один больной не получил ТГСК.

Таким образом, включение децитабина в комплексную терапию ОМЛ у детей повышает число ПР, БРВ и ОВ. Деметилирующий препарат целесообразно вводить после индуктивного курса терапии в период аплазии.

Ключевые слова: острый миелоидный лейкоз у детей, эпигенетическая терапия, ингибиторы гистондеацетилазы, ингибиторы метилтрансферазы, лечение, выживаемость

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-48-54

Inhibitors of histon deacetylase (HDAC) and DNA methyltransferase in treatment children with acute myeloid leukemia, effectiveness and place

A.V. Popa¹, V.S. Nemirovchenko¹, E.V. Fleyshman², O.I. Sokova², N.N. Subbotina¹, I.N. Serebryakova³,
L.J. Gritsova³, G.L. Mentkevich¹

¹Pediatric Oncology and Hematology Research Institute of "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia; ²Institute of Cancerogenesis of "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia; ³Institute of Clinical Oncology of "N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center", Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Sh., Moscow, 115478, Russia

The results of treatment children with acute myeloid leukemia (AML) are not satisfied yet. The standard chemotherapy allows achieve complete remission in 92–96 % of patients, but disease free survival (DFS) and event free survival (EFS) are not good yet.

In a new study — NII DOG AML 2012 — the specific aim was to explore effectiveness demethylating drug (Decitabine) and inhibitors of histon deacetylase (HDAC) to find the place in standard chemotherapy.

From 01.2013 to 09.2016 26 patients were enrolled into NII DOG AML 2012 study. The average was 6.5 ± 1.24 years (6 mo — 16 years): 15 males and 11 females, standard (SR) — 2 (7.7 %), intermediate (IR) — 7 (26.9 %) and high (HR) — 17 (65.4 %) risk groups. Chemotherapy consisted on 5 courses for HR and IR (AIE, HAM, AI, hAM, HAE) and 4 courses for SR (AIE, HAM, hAM, HAE). Epigenetic therapy consisted of Valproic acid (VA) weeks 1–78, All Trans Retinoic Acid (ATRA) 1–43 days and from the day one to day 14 of the every course chemotherapy and Decitabine in "window" regime before induction (5 pts) and on day 16 after beginning of induction. Decitabine was given as a demethylating drug 20 mg/m² for 5 days in "window" regime before induction (AIE). There were no any toxicity and we did not check decrease of blasts in BM and peripheral blood after Decitobine, one of them developed relapse and one died from severe infection, 3 pts are alive, but two of them underwent haploidentical HSCT. Decitobine was moved on the day 16. Now, 21 pts got this therapy, all of them achieved CR after AIE with VA, ATRA and Decitobine, two pts did not respond to induction and achieved CR just after Decitobine. Three years DFS and EFS were the same — 67.9 ± 12 % with median follow up 28.1 ± 3.1 mo, OS — 81.6 ± 9.6 % with median follow up 31.0 ± 2.6 mo. None of the patients underwent HSCT.

Thus, epigenetic therapy increases rate of CR, DFS and EFS in children with AML. Demethylating drug has to be used during aplasia and HDAC inhibitors — during the whole chemotherapy program.

Key words: acute myeloid leukemia in children, epigenetic therapy, histon deacetylase inhibitors, methyltransferase inhibitors, treatment, survival

Введение

Острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) у детей — опухолевое заболевание кроветворной системы, которое характеризуется выраженной гетерогенностью. Хорошо известны и описаны множественные хромосомные аномалии и генные мутации, определяемые у больных ОМЛ [1]. Среди генных аномалий отмечено 2 типа генов: тип I — гены, индуцирующие неконтролируемую пролиферацию опухолевых клеток и их выживаемость (*FLT3*, *KIT*, *NRAS*, *KRAS*), и тип II — гены, изменяющие дифференцировку лейкоэмической стволовой клетки и образующиеся в результате хромосомных аномалий (*AML/ETO*, *AF9/MLL*, *AF10/MLL* и др.) или мутации (*NPM1*, *CEBPa*) [2, 3]. Кроме аномальных генов типов I и II существует еще множество генов, которые довольно трудно отнести к названным типам, но они участвуют в лейкемогенезе [4].

Выживаемость детей с ОМЛ, получавших интенсивную химиотерапию (ХТ), не столь высока, как при остром лимфобластном лейкозе, и не превышает 60 % [5–7]. За последние 15–20 лет результаты интенсивной ХТ достигли своего предела, и это диктует необходимость поиска других способов эрадикации бластов.

Возможно, более эффективным окажется воздействие на опухолевые клетки не только посредством химиопрепаратов, но и лекарствами, влияющими на активность генов, участвующих в развитии ОМЛ. Изменение активности генов можно производить посредством деметилирования ДНК и ингибирования гистондеацетилазы. В исследовании НИИ ДОГ ОМЛ 2007 была показана эффективность ингибиторов гистондеацетилазы (вальпроевая и полностью транс-ретиноевая кислоты) в сочетании с ХТ [8, 9]. Добавление препаратов с прямым деметилирующим действием (децитабин, 5-азациитидин) к стандартной терапии в сочетании с ингибиторами гистондеацетилазы может увеличить выживаемость больных. В данной работе представлены результаты терапии детей, больных ОМЛ, получавших лечение по протоколу, основанному на сочетании ХТ и эпигенетической терапии.

Характеристика больных и методы исследования

С 2012 по сентябрь 2016 г. в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено лечение 26 детей, больных ОМЛ, по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012.

Стратификация по группам риска была основана на данных морфоцитохимического (классификация FAB) и цитогенетического исследований. В группу стандартного риска были включены больные с t(8;21), inv(16) и t(16;16). В группу промежуточного риска были отнесены пациенты с морфологическими вариантами M1, M2, M4 по FAB в сочетании с нормальным кариотипом бластов, утратой одной из половых хромосом, аномалиями длинного плеча хромосомы 11 (района 11q23) за исключением транслокаций t(10;11), t(6;11) и t(9;11) в сочетании с дополнительными хромосомными изменениями, больные с трисомией 8-й пары. В группу высокого риска были включены дети с морфологическими вариантами ОМЛ M0, M5, M6, M7 по FAB, t(6;9), t(10;11), t(6;11), t(9;22), del(7q), del(5q), -7, -5, перестройками длинного плеча хромосомы 3 кроме транслокации t(3;5), больные, у которых был обнаружен сложный кариотип (3 аномалии или более), а также пациенты, у которых было более 5 % бластов на 15-й день от начала лечения. Характеристика больных представлена в табл. 1 и 2. Возраст пациентов составлял от 10 месяцев до 16 лет ($5,8 \pm 1,0$ год), мальчиков — 15 (57,7 %), девочек — 11 (42,3 %) (см. табл. 1 и 2).

Из 26 больных только 2 (7,7 %) пациента были включены в группу стандартного риска, 7 детей — в группу среднего риска и 17 — в группу высокого риска. Следует отметить, что 4 пациента были переведены в группу высокого риска (1 — из-за ответа М-2 на 15-й день в группе, получавшей Дакоген в режиме «окна», и 3 в группе, получавшей Дакоген после индуктивного курса, в связи с ответом М-2 и М-3 на 15-й день).

Для больных со стандартным риском лечение состояло из 4 курсов: А1Е (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), А1 (цитозинарабинозид, идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² № 6, митоксантрон) и hAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6, этопозид). ХТ сочеталась с эпигенетической терапией: вальпроевая кислота (депакин) 50 мг/кг ежедневно на протяжении всей терапии и полностью транс-ретиноевая кислота (ATRA) 45 мг/м², дни 1–43-й, далее со дня

начала каждого последующего курса терапии до 14-го дня. Поддерживающая терапия состояла из постоянного приема пури-нетола, 4-дневных курсов цитозинарабинозида 1 раз в 28 дней, постоянного приема депакина и 14-дневных курсов ATRA в сочетании с курсами цитозинарабинозида.

У пациентов с высоким риском ХТ состояла из 5 курсов: А1Е (цитозинарабинозид, идарубицин, этопозид), hAM (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6, митоксантрон), А1 (цитозинарабинозид 500 мг/м² 1–5-й дни и идарубицин), hAM (цитозинарабинозид 1000 мг/м² и митоксантрон) и hAE (цитозинарабинозид 3000 мг/м² № 6 и этопозид). Эпигенетическая терапия ингибиторами деацетилазы была такой же, как и для лечения детей группы стандартного риска. Поддерживающая терапия была такой же, как и у больных со стандартным риском. Деметилирующий препарат — децитабин (Дакоген) 5 больным назначался в режиме «окна» — с –5-го по –1-й дни и 21 пациенту — с Д+16 по Д+20.

Аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) подверглись только 2 пациента с М-3-ответом на 15-й день и моносомией 7-й пары хромосом (пациенты № 4, № 5 в табл. 1).

Ответ на лечение оценивался на 15-й день от начала 1-го курса индукции А1Е и после восстановления кроветворения. Ответ (М-1) считался полным при уровне бластов в миелограмме менее 5 %, частичным (М-2) — > 5 % и < 25 %, отсутствие ответа при уровне бластов > 25 % в пунктате костного мозга. Ремиссию констатировали при количестве бластов в пунктате костного мозга менее 5 % и восстановлении кроветворения — абсолютное количество нейтрофилов более $0,5 \times 10^9$ /л, тромбоцитов — более 100×10^9 /л.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS 16.0. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана–Майера (1958 г.). Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от начала лечения до возникновения рецидива заболевания или до даты последнего наблюдения, общую выживаемость (ОВ) — от

Таблица 1. Характеристика больных ОМЛ, получивших децитабин в режиме «окна» (–5 — –1-й дни)

№	Пол	Возраст (годы)	Риск	Кариотип	Количество хромосомных аномалий	Ответ на 15-й день	Состояние ремиссии (мес)
1	м	15	Высокий	45,X(-Y), t(4;11)(q36;q23),t(5;6)(p11;q11), t(der8;21)(p?q?:q22) [40], 46,XY [10]	4	М-2	13
2	м	12	Высокий	48,XY,del(7)(q31),t(8;21)(q22;q22), +(21q+),+M [9], 46,XY [1]	4	М-1	0,6
3	м	1	Высокий	46,XY,t(9;11)(p22;q23) [18], 56,XY [2]	1	М-1	35+
4	д	3	Высокий	46,XX [11]	0	М-3	43+
5	м	1	Высокий	45,XY,-7 [24]	1	М-1	38+

Таблица 2. Характеристика больных ОМЛ, получивших децитабин на Д+16

№	Пол	Возраст (годы)	Риск	Кариотип	Количество хромосомных аномалий	Ответ на 15-й день	Состояние ремиссии (мес)
1	д	5	Высокий	46,XX,t(8;17)(q24;q21), add7(q32) [20]	2	М-3	36+
2	д	12	Средний	46,XX [39]	0	М-1	27+
3	д	1	Средний	47,XX,+8 [13], 46,XX [13]	1	М-1	22+
4	м	2	Высокий	47,XY,del(10)(p12),der(11)(q23),+19 [28]	3	М-1	21+
5	м	15	Высокий	46,XY [25]	0	М-1	27+
6	м	16	Высокий	46,XY [20]	0	М-1	21+
7	д	9	Средний	46,XX [20]	0	М-1	18+
8	м	1	Высокий	49,XY,+21,+21,+21 [11] 49,XY,idem,add(17)(p12?) [15]	4	М-1	17+
9	м	0,9	Высокий	46,XY,t(10;11)(p13;q23) [10], 46,XY [3]	1	М-1	8
10	м	3	Средний	45,XY,der(14)t(14;17)(p11;q11),-17 [20]	2	М-1	9
11	д	1,2	Высокий	46,XX,t(10;11)(q11;q23) [25]	1	М-1	16+
12	д	12	Средний	46,XX [36]	0	М-1	8
13	д	5	Стандартный	46,XX,t(8;21)(q22;q22),del(9)(q22) [15]	2	М-1	15
14	д	14	Высокий	46,XX [28]	0	М-3	10+
15	м	7	Высокий	46,XY,+t(1;17)(p12;q11),-17[4], 47,XY,+22 [1], 46,XY [21]	2	М-2	9+
16	м	1	Высокий	46,XY,t(9;11)(p22;q23) [12], 48,XY,+6,t(9;11),+22 [3], 46,XY [1]	3	М-1	10
17	м	1,6	Высокий	46,del(X)(q24),Y,-17,-17,+der(17)t(2;17)(q21;p11),+der(17)t(17;?)(p11;?) [14], 46,XY [13]	3	М-1	7+
18	д	2	Средний	53,XX,+del(2)(p16),+der(?)t(?;3)(?;q13),+6,+7,+8,+19,+19,der(21)t(1;21)(q23;p11) [11], 46,XX [2]	8	М-1	11+
19	м	2	Средний	46,XY [18]	0	М-1	3+
20	д	5	Высокий	46,XX,t(8;21)(q22;q22) [69] 46,XX,idem,t(9;22)(q34;q11) [1]	1	М-2	6+
21	м	4	Стандартный	46,XY,t(8;21)(q22;q22) [20]	1	М-1	3+

начала лечения до даты построения кривых (01.09.2016) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили по методу log-rank. Во всех случаях разница между группами считалась достоверной при $p < 0,05$.

Результаты

С 2012 по 2013 г. в исследование были включены 5 детей, которым деметилирующий препарат (децитабин) вводили в режиме «окна» с —5-го по —1-й дни с последующей оценкой миелограммы на Д0. В 2013 г. в отделение поступила больная в возрасте 5 лет (№ 1 в табл. 2), которой по данным клинического осмотра (выраженный геморрагический синдром), морфохимического исследова-

ния и иммунофенотипирования бластных клеток костного мозга был установлен диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз» (ОПЛ), и начата терапия согласно протоколу для лечения детей, больных ОПЛ. На 10-й день от начала лечения был получен результат цитогенетического исследования — установлена хромосомная аномалия t(8;17)(q24;q21), при исследовании FISH t(15;17) не была выявлена, таким образом, диагноз ОПЛ не был подтвержден. В миелограмме на 15-й день было такое же количество бластов, как и до начала лечения, — 74 %. Кроме того, состояние девочки было в это время довольно тяжелым и обусловлено в первую очередь течением инфекции, что не позволяло начать терапию НАМ

на Д+16. Было решено провести терапию децитабином в дозе 20 мг/м²/день инфузионно 1 ч в течение 5 дней на Д+16. На Д+21 у девочки по данным миелограммы было 5 % бластов, а через неделю, после восстановления кроветворения, — 2,4 %. Таким образом, было принято решение в дальнейшем проводить терапию децитабином в Д+16 — Д+20. Начиная с 2013 г., 21 больному проводилась терапия децитабином именно в эти дни.

Из 5 больных, получивших децитабин до начала лечения, 1 умер на 17-й день от сепсиса, до восстановления кроветворения. У 1 пациента развился рецидив заболевания на 13-й месяц ремиссии, и повторную ремиссию получить не удалось. У 3 детей, 2 из которых подверглись гаплоидентичной ТГСК, сохраняется ремиссия (35, 38 и 43 мес) (см. табл. 1).

На 15-й день после 1-го курса индукции АИЕ полный ответ был получен у 17 (81 %) из 21 больного, получившего децитабин, частичный — у 2 (9,5 %) и не было ответа на лечение у 2 (9,5 %) пациентов. После проведения терапии децитабином и восстановления кроветворения у всех больных (100 %) была достигнута ремиссия. Ни одному пациенту не была проведена алло-ТГСК.

БРВ всей группы больных составила 66,2 ± 10 %, средняя продолжительность наблюдения — 31,9 ± 3,4 мес; ОВ — 76,5 ± 9,2 %, средняя продолжительность наблюдения — 35,0 ± 3,1 мес (рис. 1 и 2).

БРВ группы больных, получавших децитабин в Д+16 — Д+20, составляла 67,9 ± 0,12 %, средняя продолжительность наблюдения — 28,1 ± 3,1 мес; ОВ — 81,6 ± 9,3 %, средняя продолжительность наблюдения — 31,4 ± 2,6 мес (рис. 3 и 4).

Обсуждение

ОМЛ у детей — генетически гетерогенная группа заболеваний, для лечения которой в настоящее время применяется интенсивная ХТ, а часть больных подвергается алло-ТГСК. В результате такой стратегии лечения 5-летняя ОВ достигается у 60–70 % больных, а количество рецидивов все равно остается на уровне 45–55 % [10]. Химиотерапевтические режимы практически не изменяются последние 15–20 лет. Основными препаратами остаются цитозинарабинозид и различные антрациклины. Увеличение выживаемости в последнее время обусловлено снижением уровня смертности за счет улучшения сопроводительной терапии, алло-ТГСК стала применяться только у пациентов группы высокого риска. Кроме того, снизилась смертность от токсичности после проведения алло-ТГСК.

Одним из современных направлений в лечении больных ОМЛ является разработка таргетной или целенаправленной терапии, которая блокирует только 1 или 2 гена, участвующих в развитии ОМЛ. В частности, у 15–20 % детей, больных ОМЛ, отмечается соматическое внутреннее тандемное удвоение *Fms*-подоб-

ного рецептора-3 тирозинкиназы (*FLT3-ITD*) [11]. *FLT3-ITD*-перестройка нарушает регуляторную функцию белка FLT3 и приводит к ингибированию апоптоза [12, 13]. Применение одного из ингибиторов тирозинкиназы — сорафениба — в сочетании с ХТ позволило увеличить бессобытийную выживаемость в исследовании COG AAML1031, но при этом больные, отнесенные к высокой группе риска, получили алло-ТГСК [14].

При ОМЛ также отмечена мутация генов, участвующих в метилировании и деметилировании ДНК, например *DNMT3A*, *IDH1*, *IDH2* и *TET2*. Ингибиторы ДНК-метилтрансферазы (децитабин, азацитидин/5-азацитидин), а также ингибиторы гистондеацетилазы позволяют регулировать активность генов, участвующих в пролиферации и дифференцировке опухолевых клеток [15]. Судя по результатам этого исследования *in vitro*, в регулировании пролиферации и дифференцировке бластов участвует огромное количество генов. Скорее всего, мы даже не знаем всего набора генов и микро-РНК, включающихся в эти процессы в разные периоды терапии. Кроме того, при использовании таргетной терапии, направленной на блокирование ограниченного числа путей регуляции опухолевых клеток, эпигенетическая терапия позволяет блокировать практически все гены, участвующие в данном процессе.

В представляемом нами исследовании наряду с интенсивной ХТ проводилась эпигенетическая терапия ингибиторами гистондеацетилазы (вальпроевая кислота и АТРА) и ингибитором ДНК-метилтрансферазы (децитабин). Была достигнута ремиссия у всех больных, получивших Дакоген после терапии индукции. Также были достигнуты высокая БРВ и ОВ, что указывает на повышение эффективности терапии при включении децитабина в схему лечения. Как оказалось, децитабин был более эффективен в режиме “timing”, чем “priming”, т. е. на меньшем количестве опухолевых клеток после проведенной ХТ. Из 4 больных, у которых развился рецидив заболевания, у 3 были удлинены интервалы между курсами терапии и редуцирована ХТ в связи с тяжелым сепсисом (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*).

Таким образом, при предварительном анализе результатов лечения детей, больных ОМЛ, по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, состоящему из сочетания ХТ и эпигенетической терапии (децитабин, вальпроевая кислота и АТРА), у всех больных получена ремиссия заболевания, а 3-летняя БРВ и ОВ оказались довольно высокими, при условии, что ни один пациент не был подвергнут алло-ТГСК.

Промежуточные же результаты экспериментального исследования требуют раздельного анализа в группах М-1 и М-2 ОМЛ у детей.

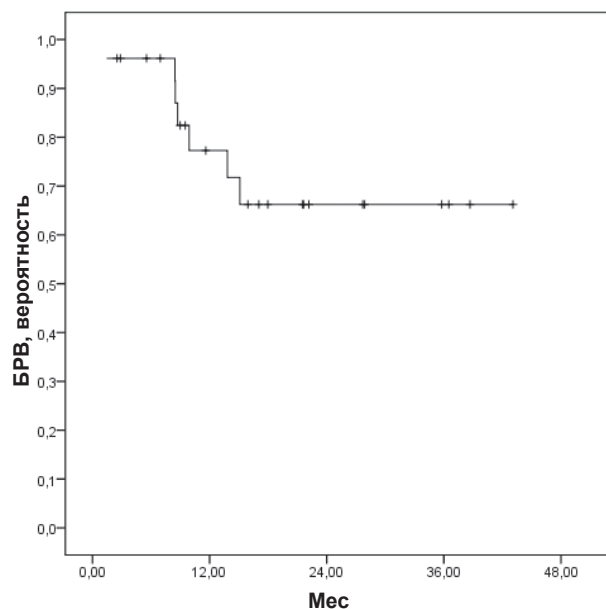


Рис. 1. БРВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, составила $66,2 \pm 10\%$, средняя продолжительность наблюдения — $31,9 \pm 3,4$ мес, $n = 26$

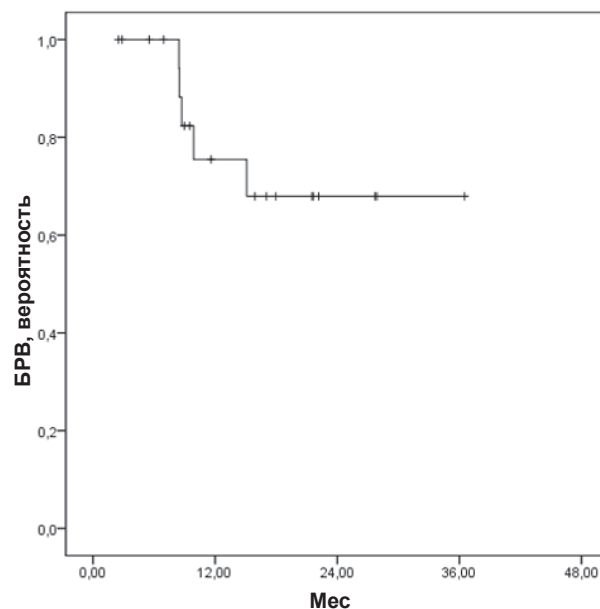


Рис. 3. БРВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (децитабин в 16–20-й дни), составила $67,9 \pm 0,12\%$, средняя продолжительность наблюдения — $28,1 \pm 3,1$ мес, $n = 21$

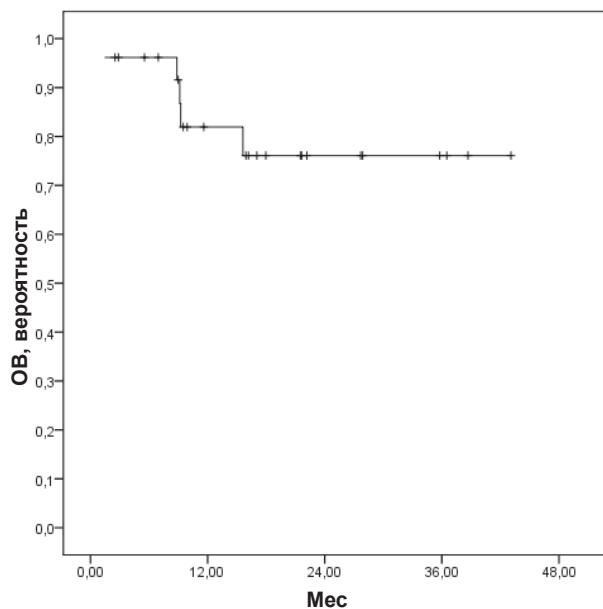


Рис. 2. ОВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012, составила $76,5 \pm 9,2\%$, средняя продолжительность наблюдения — $35,0 \pm 3,1$ мес, $n = 26$

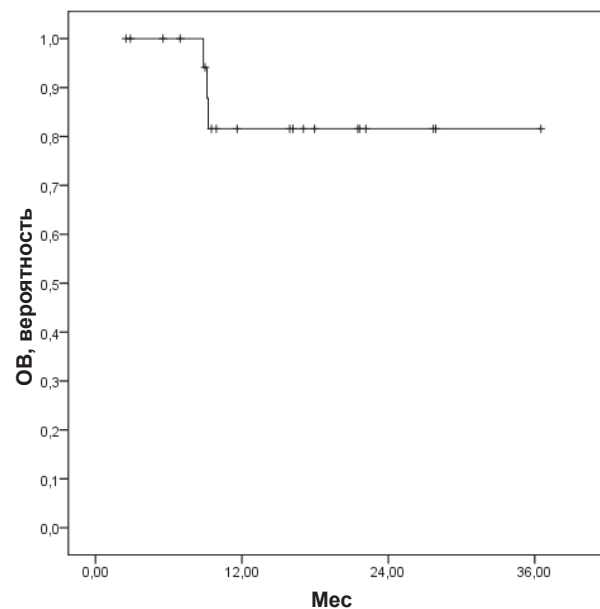


Рис. 4. ОВ детей, получивших лечение по протоколу НИИ ДОГ ОМЛ 2012 (децитабин в 16–20-й дни), составила $81,6 \pm 9,3\%$, средняя продолжительность наблюдения — $31,4 \pm 2,6$ мес, $n = 21$

ЛИТЕРАТУРА

1. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Balgobind B.V., Hollink I.H., Arentsen-Peters S.T. et al. Integrative analysis of type-I and type-II aberrations underscores the genetic heterogeneity of pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2011;96(10):1478–87.
3. de Rooij J.D., Zwaan C.M., van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management. *J Clin Med* 2015;4(1):127–49.
4. Valerio D.G., Katsman-Kuipers J.E., Jansen J.H. et al. Mapping epigenetic regulator gene mutations in cytogenetically normal pediatric acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2014;99(8):e130–2.
5. Creutzig U., Zimmermann M., Bourquin J.P. et al. Randomized trial comparing liposomal daunorubicin with idarubicin as induction for pediatric acute myeloid leukemia: Results from Study AML-BFM 2004. *Blood* 2013;122(1):37–43.
6. Cooper T.M., Franklin J., Gerbing R.B. et al. AAML03P1, a pilot study of the safety of gemtuzumab ozogamicin in combination with chemotherapy for newly diagnosed childhood acute myeloid leukemia: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer* 2012;118(3):761–9.
7. Gibson B.E., Webb D.K., Howman A.J. et al.; United Kingdom Childhood Leukaemia Working Group; the Dutch Childhood Oncology Group. Results of a randomized trial in children with Acute Myeloid Leukaemia: Medical research council AML12 trial. *Br J Haematol* 2011;155(3):366–76.
8. Попа А.В., Горохова Е.В., Флейшман Е.В. и др. Эпигенетическая терапия — важная составляющая в лечении детей, больных острым миелоидным лейкозом. Клиническая онкогематология 2011;4(1):20–6. [Popa A.V., Gorohova E.V., Fleishman E.V. et al. Epigenetic therapy is an important component in treating children with acute myeloid leukemia. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2011;4(1):20–6. (In Russ.)].
9. Немировченко Н.В. Роль вальпроевой и полностью транс-ретиноевой кислот в лечении детей с острым миелоидным лейкозом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. [Nemirovchenko N.V. The role of valproic acid and all-trans-retinoic acid in the treatment of children with acute myeloid leukemia. Dissert. PhD. M., 2014. (In Russ.)].
10. Moore A.S., Kearns P.R., Knapper S. et al. Novel therapies for children with acute myeloid leukaemia. *Leukemia* 2013;27(7):1451–60.
11. Meshinchi S., Alonzo T.A., Stirewalt D.L. et al. Clinical implications of FLT3 mutations in pediatric AML. *Blood* 2006;108(12):3654–61.
12. Sallmyr A., Fan J., Datta K. et al. Internal tandem duplication of FLT3 (FLT3/ITD) induces increased ROS production, DNA damage, and misrepair: implications for poor prognosis in AML. *Blood* 2008;111(6):3173–82.
13. Gu T.L., Nardone J., Wang Y. et al. Survey of activated FLT3 signaling in leukemia. *PLoS One* 2011;6(4):e19169.
14. Pollard J.A., Chang B.H., Cooper T.M. et al. Sorafenib treatment following hematopoietic stem cell transplant in pediatric FLT3/ITD+ AML. *Blood* 2013;122(21):3969.
15. Trus M.R., Yang L., Suarez Saiz F. et al. The histone deacetylase inhibitor valproic acid alters sensitivity towards all trans retinoic acid in acute myeloblastic leukemia cells. *Leukemia* 2005;19(7):1161–8.

ОТ РЕДАКЦИИ



На Конгрессе SIOP Asia – 2016 в Москве одно из наиболее важных выступлений было сделано представителем Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Андреасом Ульрихом, который рассказал о мерах ВОЗ по совместным усилиям в развитии помощи детям с онкологическими заболеваниями. Одним из элементов данной работы является взаимодействие с НОДГО и ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, о чем мы уже рассказывали в нашем журнале – № 2 за 2015 г. и № 2 за 2016 г.



Олег Честнов — помощник генерального директора ВОЗ по неинфекционным болезням и психическому здоровью.

Доктор Честнов был назначен на должность помощника генерального директора ВОЗ в феврале 2012 г. До этого с 2005 г. он занимал пост заместителя министра здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Во время своей работы в Министерстве доктор Честнов заслужил авторитет эксперта в общественном здоровье на национальном и международном уровнях. Во время работы заместителем министра он на высшем уровне координировал работу по изучению здоровья в рамках заседаний стран «большой восьмерки» и являлся председателем экспертных групп, связанных с организацией здравоохранения. Доктор Честнов вместе с ВОЗ принимал участие в организации первой глобальной конференции ВОЗ, где собрались министры здравоохранения многих стран. На конференции обсуждались вопросы неинфекционных заболеваний и здорового образа жизни, что привело к подписанию специальной декларации, одобренной Всемирной ассамблеей ВОЗ в мае 2011 г.

Доктор Честнов является выпускником Саратовского медицинского института, который он закончил в 1979 г., затем он работал в течение 10 лет в качестве врача первичного звена в различных регионах СССР. В 1987 г. он присоединился к движению Красного Креста и Красного Полумесяца и работал в ряде стран, в которых происходили стихийные бедствия (Армения, Беларусь, Грузия, Российская Федерация, бывшая Республика Югославия и Украина), по предоставлению населению гуманитарной помощи.



Андреас Ульрих — советник помощника генерального директора ВОЗ по неинфекционным болезням и психическому здоровью.

Андреас Ульрих является выпускником медицинского факультета Университета Мюнхена (Германия), после чего проходил ординатуру в Институте психиатрии Макса Планка в Мюнхене, а затем работал в качестве терапевта в нескольких медицинских учреждениях (Берлин, Дрезден, Мюнхен). Затем он окончил Школу общественного здоровья в Билефельде и работал доцентом в области эпидемиологии рака.

Доктор Ульрих начал работу в ВОЗ в Женеве в 2001 г. в программе контроля рака, целью которой стала помощь странам-членам ВОЗ в создании системы планирования контроля онкологических заболеваний. Доктор Ульрих принимал активное участие в создании программ по профилактике и контролю рака с учетом потребностей стран с низким и средним уровнем дохода. Работа велась совместно с Международным агентством по изучению рака, которое является подразделением ВОЗ и располагается в Лионе (Франция). Доктор Ульрих работает в области объединения усилий правительств стран, неправительственных организаций и содружественных центров. Одно из основных направлений деятельности доктора Ульриха — связь профессиональных организаций (например, SIOP) и некоммерческих партнерств (например, CCI) для поддержки детской онкологии на национальном уровне, особенно в странах с ограниченными ресурсами.



Карен Вартанян — технический офицер в офисе помощника генерального директора по неинфекционным болезням и психическому здоровью ВОЗ в штаб-квартире в Женеве.

Доктор Вартанян окончил Российский государственный медицинский университет и с 2004 г. работал профессором на кафедре радиологии РМАПО. Как технический офицер в штаб-квартире ВОЗ доктор Вартанян координирует совместную работу ВОЗ, ее европейского подразделения и IARC с Минздравом России и странами-участницами ВОЗ в Европе в области профилактики рака и его ранней диагностики.

WHO struggle against childhood cancer*

O. Chestnov, A. Ullrich, K. Vartanyan
World Health Organization, Geneva, Switzerland

This article presents modern situation in childhood cancer treatment in high- and low/middle-income countries and position of WHO on this question. Authors suggest that it is very important to collaborate to reach success. Work of WHO on improvement of care and treatment for children with cancer presented. WHO strategy to control childhood cancer presented and to improve access to essential medicine for all affected children

Key words: children, pediatric oncology, WHO, cancer control, strategy

Childhood cancer is a major global health issue. Every year, almost 100 000 children die from cancer before the age of 15 years, more than 90% of them in resource-limited countries [1].

We are all aware that progress over the past four decades in cure and care for children with cancer have resulted in the approximately 80% of children with cancer in high-income countries survive [2]. The prognosis is much lower for children diagnosed with cancer in low- and middle-income countries. With continued socioeconomic development, the proportion of deaths from cancer is likely to increase in developing countries, especially in young people. Mortality is high in developing countries — 80% of young cancer patients in Africa die. Factors explaining this include: the late diagnosis of cancer leading to lower levels of effective treatment; poorly equipped hospitals without the appropriate medicines and equipment; other diseases that children might have; and lack of knowledge about cancer among primary health care providers. In addition, treatment is simply not affordable for many parents in low-resource settings who would be required to pay for the cost themselves. Majority of children with cancer in the world, in the literature estimated to be more than 60%, have a little or no access to treatment. The main reason of these factors is poverty. As well as the direct effect of poverty, low-

income countries have poor health-care provision, which means that few special cancer centres are available, and if they are likely to be a long and expensive journey away. 80% of people in Africa have no access to radiotherapy, cancer surgery, or the infrastructure needed for the basic delivery of cancer care [3]. In order to bridge the gaps in access to adequate cure and care for children with cancer, we are joining our efforts at WHO across technical departments and with International Agency on Research of Cancer (IARC) to provide our Member States guidance and support to scale up national health care delivery systems. Child health care programs are instrumental to raise awareness about the specific needs of children for adequate care and to educate providers to address child health needs. Essential medicines and technologies programs are supportive in assisting country to develop the key elements for management and treatment of childhood cancer.

There is a historical moment that childhood cancer together with cancers in general and other non-communicable diseases (NCDs) will get more attention than in the past. In 2011, world leaders assembled at the first United Nations (UN) High-level Meeting on NCD agreed on a road map of national commitments on how governments will develop national plans to prevent and control cancer and other NCDs. In 2014, Ministers

*The original article was written based on the report of the Congress SIOP Asia — 2016, first published in our journal.

assembled at the second UN High-level Meeting on NCDs agreed to prioritize four time-bound commitments for implementation in 2015 and 2016: to set national targets for NCDs, to develop national multisectoral NCD policies and plans, to start reducing risk factors for NCDs and to enable health systems to respond. Ministers also agreed that a third High-level Meeting on NCDs would take place in 2018 to review progress made.

In order to accelerate the implementation of this road map of national commitments to fight cancer including childhood cancer, governments need the best evidence about the burden of cancer, the strategies to detect the disease early, and to reduce the avoidable cancer deaths, in order to achieve the ambitious target to reduce premature mortality of cancer and other NCDs by 25% by the year of 2025. This becomes even more important, when world leaders adopted a target as a part of the Sustainable Development Goals to, by 2030, reduce premature mortality from cancers and other NCDs by one third.

With making progress towards this ambitious NCD target we are coming closer to the goal that every child affected by cancer has not only the right to have access to quality treatment and services, regardless of geography or financial situation but also has access to services that are provided in a way that responds to his/her preferences, are coordinated around his/her needs and are safe, effective, timely and efficient.

WHO has a strategy to control childhood cancer:

- setting the standard of a comprehensive approach from (1) early detection (2) diagnosis (3) treatment to (4) palliative care is needed;
- develop robust service delivery systems through investing in health system building blocs;
- collect data for Evidence based decision making;
- access to essential medicines (EM). Global NCD Framework increase availability of EM;

- 22 cytotoxic and adjuvant medications listed on updated WHO model Essential Medicines List for children (2015).

Criteria for selection of EM:

- evidence of clinical efficacy and safety;
- comparative costs and cost-effectiveness.

Purpose of EM:

- to be available within the context of functioning health;
- with assured health, and at a price the individual and the community can afford.

Key developments:

- WHO guidelines on pain management in children;
- section on children's palliative care medicines included in WHO Model EML;
- side-event at WHA 2015 on pediatric palliative care;
- supporting Members States by working across the organization and IARC and through regional and country offices;
- collaboration with SIOP/CCI and others to facilitate knowledge and access to information for LMC;
- UN Joint Action on Cancer Control.

Conclusion

We know that the majority of children with potentially curable cancers can get cured even in low-resource settings, and all children with advanced cancer can benefit from pain relief and palliative care wherever they live. We know that effort for health system strengthening required is not going to be trivial, it would need a strategic expansion of treatment. Children's rights cannot be fulfilled and protected unless preventing and treating cancers is included as a priority within national cancer control programs.

Борьба Всемирной организации здравоохранения с детским раком*

О. Честнов, А. Ульрих, К. Вартамян

Всемирная организация здравоохранения, Женева, Швейцария

Контактные данные: Карен Вартамян, vartanyank@who.int

Статья представляет собой современный взгляд на проблему детского рака в странах с высоким и средним/низким уровнем дохода и позицию Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по данному вопросу. Авторы считают, что очень важно наладить сотрудничество для достижения успеха. Представлена работа ВОЗ по улучшению помощи и лечения детям с раком. Сообщено о стратегии ВОЗ для контроля рака и улучшения доступа заболевших детей к необходимой помощи.

Ключевые слова: дети, детская онкология, Всемирная организация здравоохранения, контроль рака, стратегия

Детский рак является одной из важнейших проблем общественного здравоохранения. Каждый год около 100 000 детей в возрасте до 15 лет умирают от рака и более 90 % из них в странах с ограниченными ресурсами [1].

Нам известно, что за прошедшие четыре десятилетия прогресс в лечении и уходе за детьми с раком позволил добиться выздоровления около 80 % больных в странах с высоким уровнем доходов [2]. Гораздо хуже прогноз у детей, диагноз «рак» которым был установлен в странах с низким и средним уровнем дохода. В связи с продолжающимся социально-экономическим развитием доля смертей от рака будет возможно возрастать в развитых странах, особенно среди молодых людей. Смертность высока в развивающихся странах — 80 % молодых пациентов с раком в Африке умирают. Факторы, объясняющие это, следующие: поздняя диагностика рака ведет к снижению возможности проведения эффективного лечения; плохо оснащенные больницы без необходимых лекарств и оборудования; другие заболевания, которые может иметь ребенок; отсутствие знаний о раке среди врачей первичного звена. В дополнение к этому, лечение просто недоступно для многих пациентов в условиях ограниченности финансовых ресурсов, которые они должны самостоятельно вкладывать в лечение. Большинство детей с раком в мире, в литературе дается оценка в 60 %, имеют ограниченный доступ или вовсе не имеют доступа к лечению. Основная причина этих факторов — бедность. Как прямой эффект бедности, страны с низким уровнем дохода имеют плохое обеспечение здравоохранения, это означает, что хотя специализированные центры по лечению рака и доступны, но чтобы попасть в них на лечение, требуется проделать долгий и затратный

путь. Большинство населения Африки (80 %) не имеют доступа к лучевой терапии, онкохирургии или инфраструктура основана лишь на базовой помощи пациентам с онкологическими заболеваниями [3]. С целью объединить усилия в улучшении доступности адекватной помощи и ухода для детей, страдающих раком, мы объединяем усилия технических отделов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (International Agency on Research of Cancer — IARC) для того, чтобы предоставить участвующим государствам рекомендации и поддержку для улучшения национальных систем здравоохранения. Детские программы в области здравоохранения ответственны за увеличение знаний в области специальных потребностей детей в адекватной помощи и улучшение знаний медицинского персонала в удовлетворении этих потребностей. Программы по получению необходимых препаратов и технологий поддерживаются в стране, которой оказывается помощь для развития базовых элементов диагностики и лечения детского рака.

Сегодня настал исторический момент, когда детский рак наряду с онкологическими заболеваниями у взрослых и другими неинфекционными заболеваниями (НИЗ) завоевывают все больше внимания, чем в предыдущие годы. В 2011 г. мировые лидеры собрались на первую в Организации объединенных наций (ООН) встречу на высшем уровне по НИЗ и согласовали «дорожную карту» национальных обязательств по развитию правительствами национальных планов по предотвращению и контролю рака и других НИЗ. В 2014 г. министры встретились на второй подобной встрече и договорились о приоритете 4 обязательств для реализации в 2015 и 2016 гг.: определить национальные приоритеты по НИЗ, создать национальные

*Оригинальная статья, написанная по материалам доклада на Конгрессе SIOP Asia — 2016, публикуется впервые в нашем журнале. Стиль и оформление англоязычной версии статьи сохранены.

политики и планы для НИЗ, реализуемых в различных секторах, начать сокращение факторов риска НИЗ и заставить здравоохранение отвечать за это. Министры также согласились, что третья встреча по НИЗ на высшем уровне должна быть организована в 2018 г. в целях оценки достигнутого прогресса.

Для того чтобы ускорить внедрение данной национальной «дорожной карты» по борьбе с раком, включая злокачественные новообразования (ЗНО) у детей, правительствам необходимы наиболее точные данные о распространенности ЗНО, стратегии по ранней диагностики в целях уменьшения предотвратимых случаев смерти от рака, которые возможно избежать, для того чтобы достичь амбициозной цели по снижению преждевременной смертности от рака и других НИЗ на 25 % к 2025 г. Это становится еще более важным, когда мировые лидеры приняли данную цель в качестве элемента устойчивого развития, направленную на снижение преждевременной смертности от ЗНО и других НИЗ на одну треть к 2030 г. Дальнейший прогресс по достижению данной амбициозной задачи в области НИЗ приближает нас к тому, чтобы каждый ребенок, страдающий ЗНО, имел не только право получить доступ к качественной онкологической службе и лечению, независимо от региона проживания или финансовых возможностей, но также получить доступ к специализированной помощи, которая бы осуществлялась таким образом, что отвечала бы его/ее предпочтениям, координировалась бы вокруг нужд пациента, была безопасной, эффективной, квалифицированной и своевременной.

Стратегии ВОЗ в борьбе с детским раком

- установление стандартов комплексного подхода от раннего обнаружения (1), диагностики (2), лечения (3) до потребности в паллиативной помощи (4);
- разработка надежных систем предоставления услуг через инвестиции в системы здравоохранения;
- получение информации для принятия решений, основанных на доказательной базе;
- доступ к жизненно важным лекарственным средствам (ЖВЛС). Глобальная система помощи при НИЗ повышает доступность ЖВЛС;
- 22 цитотоксических и адъювантных лекарственных препарата указаны в обновленном списке ЖВЛС ВОЗ для детей (2015).

Критерии отбора ЖВЛС

- доказательства клинической эффективности и безопасности;
- сравнительные расходы и соотношение цена—эффективность.

Цели ЖВЛС

- доступность в рамках системы здравоохранения;
- гарантии обеспечения по ценам, доступным для каждого индивидуума и для общества в целом.

Ключевые моменты развития

- рекомендации ВОЗ по обезболиванию у детей;
- включение в модель ЖВЛС ВОЗ лекарственных препаратов для обеспечения паллиативной помощи у детей;
- проведение мероприятий по педиатрической паллиативной помощи в рамках Всемирной ассамблеи здравоохранения по специальной помощи — 2015;
- поддержка участвующих государств с помощью совместной работы в рамках ВОЗ и IARC через региональные и национальные штаб-квартиры;
- взаимодействие с SIOP/CCI и другими организациями для распространения знаний и доступа к информации в страны с ограниченными ресурсами;
- взаимодействие с ООН в области контроля рака.

Заключение

Мы знаем, что большинство детей с потенциально излечимыми ЗНО могут быть вылечены даже в условиях ограниченных ресурсов, и все дети с распространяемыми стадиями ЗНО могут получить преимущества от обезбоживания и паллиативную помощь, где бы они не жили.

Мы знаем, что усилия по укреплению системы здравоохранения не должны быть тривиальными, миру требуется развитие лечебных технологий. Детские права не могут реализовываться и быть защищенными, если профилактика и лечение рака не включены в качестве приоритета в рамки национальных программ по контролю над ЗНО.

REFERENCES / ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Globocan 2008: cancer incidence and mortality worldwide. <http://globocan.iarc.fr> (accessed Jan 2, 2013).

2. Pui C.H., Gajjar A.J., Kane J.R. et al. Challenging issues in pediatric oncology. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(9):540–9.

3. Barton M.B., Frommer M., Shafiq J. Role of radiotherapy in cancer control in low-income and middle income countries. *Lancet Oncol* 2006;7(7):584–95.

Анти-CD19-моноклональные антитела при острой лимфобластной лейкемии у детей

А.И. Карачунский¹, Ю.В. Румянцева¹, А. фон Штакельберг²

¹ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

²Университетская клиника педиатрии, специализирующаяся в онкологии и гематологии, Университетского медицинского комплекса Шарите, Берлин, Германия

Контактные данные: Александр Исаакович Карачунский aikarat@mail.ru

Разработка моноклональных антител для лечения гемобластозов является быстро развивающейся областью науки. Ряд соединений оказался эффективен при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей. В то время как неконъюгированные гуманизированные антитела хорошо переносятся и могут быть легко объединены с химиотерапией, иммуноконъюгаты, доставляющие токсические соединения прямо в клетки-мишени, имеют более серьезные побочные эффекты. Антигены с высокой и селективной экспрессией являются идеальными мишенями для использования антител и подходят для исследований фазы I/II и III при ОЛЛ у детей. Антигены, стабильно экспрессирующиеся на поверхности клетки, подходят как для неконъюгированных антител, вызывающих антитело-зависимую клеточную и комплемент-зависимую цитотоксичность, так и для биспецифических антител с участием Т-клеток. Моноклональные антитела обладают совершенно иным механизмом действия по сравнению с таковым обычной химиотерапии и, безусловно, способны существенно изменить стратегию лечения ОЛЛ в будущем.

Ключевые слова: острый лимфобластный лейкоз, иммунотерапия, анти-CD19, блинатумомаб, биспецифические моноклональные антитела

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-60-72

Anti-CD19 monoclonal antibodies in acute lymphoblastic leukemia in children

A.I. Karachunskiy¹, Yu. V. Rumyantseva¹, A. von Shtakelberg²

¹Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitriy Rogachev, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; 1 Augustenburger Platz, Berlin, 13353, Germany

Creation of monoclonal antibodies for leukaemia treatment is rapidly developing area of science. A number of compounds were effective for treatment of acute lymphoblastic leukaemia (ALL) at children. While unconjugated humanized antibodies have good tolerability and can be combined with chemotherapy, immunoconjugates, delivering the toxic compounds directly to the target cells, have more serious adverse effects. Antigens with high and selective expression are the ideal targets for usage with antibodies and suitable for studies of phases I/II and III in case of pediatric ALL. Antigens with stable expression on the cells surfaces, suitable both for unconjugated antibodies, leading to antibodies-dependent cell and complement-dependent cytotoxicity, and for bispecific antibodies with participation of T-cells. Monoclonal antibodies have quite different mechanism of action in comparison with routine chemotherapy and, of course, can change the strategy of ALL treatment in future.

Key words: acute lymphoblastic leukemia, immunotherapy, anti-CD19, blinatumomab, bispecific monoclonal antibody

Введение

Технология получения гибридом — клеток, продуцирующих моноклональные антитела, впервые была описана в 1975 г. Келером и Милштейном [1]. Это открытие определило бурный прогресс в использовании антител как для исследовательских, так и для практических целей, и в настоящее время «гибридомная технология» является одним из основных направлений в биотехнологии.

Гибридомы являются бессмертными клеточными клонами, производящими антитела одной специфичности. Гибридомы получают при слиянии нормальных лимфоцитов, продуцирующих антитела, с подходящей

опухолевой линией В-клеток. Затем гибридомы отбирают в культуральной среде, неспособной поддерживать рост родительских клеток. Путем последовательных разведений и пересевов получают одиночные клоны, которые можно выращивать в ролирных культурах или в форме асцита в брюшной полости мышей. В последнем случае удается получать особенно высокие титры моноклональных антител. При этом, естественно, все молекулы иммуноглобулинов, продуцируемые определенной гибридомой, идентичны: они относятся к одному классу и одному аллотипу, имеют одинаковые переменные области, структуру, идиотип, аффинность и специфичность к данному эпитопу.

Вначале, так как лимфоциты были мышинные и синтезировали мышинный иммуноглобулин, введение таких моноклональных антител человеку вызывало иммунную реакцию отторжения вследствие выработки антител против иммуноглобулинов мыши, проявлявшуюся в виде тяжелых аллергических реакций и приводящую к инаktivации моноклональных антител. В 1988 г. Грэг Винтер разработал специальную методику химеризации и гуманизации моноклональных антител, что в основном снимало проблему иммунного ответа на введение антител больному с терапевтическими или диагностическими целями [2]. Антитела, в которых некоторая часть белков животного происхождения заменялась белковыми компонентами человека, получили название химерных антител. В химерных антителах антиген-связывающие части (вариабельные области) — мышинного происхождения, эффекторная часть (константная или Fc-область) представляет собой фрагменты из иммуноглобулина человека. В случае же не просто химерных, а гуманизированных моноклональных антител, мышинный фрагмент антиген-связывающей области еще более редуцирован непосредственно до антиген-связывающего сайта (гипервариабельный участок или локус). В настоящее время химеризация или гуманизация моноклональных антител осуществляется с помощью инновационной рекомбинантной ДНК-технологии, принципиально улучшающей их переносимость и позволяющей использовать естественные эффекторные механизмы иммунной системы для разрушения клеточных мишеней, покрытых моноклональными антителами [3]. Методические подходы к созданию и проектированию различных композиций моноклональных антител представляют собой широко и интенсивно развивающуюся область человеческого знания.

На современном этапе созданы десятки тысяч высокоаффинных антител, связывающихся с белками, углеводами, нуклеиновыми кислотами, а также низкомолекулярными антигенами. На их основе получены конъюгаты с различными функциональными соединениями, токсинами, ферментами, магнитными частицами, радиоактивными и рентгеноконтрастными атомами и т. п. Эти конъюгаты находят широчайшее применение в научных исследованиях, медицине, ветеринарии. Описаны примеры получения с помощью указанной технологии антител, обладающих каталитической активностью, так называемых «абзимов» (*abzyme* от англ. *antibody* и *enzyme*).

Для противоопухолевого или антилейкемического лечения моноклональные антитела могут использоваться непосредственно, как ни с чем неконъюгированные молекулы или как иммуноконъюгаты. В обоих случаях антитела связываются с определенным антигеном, в случае острой лимфобластной лейкемии (ОЛЛ) — с антигенами типичными для предшествен-

ников В-лимфоцитов или Т-лимфоцитов. В случае применения неконъюгированных антител за антилейкемическую активность ответственны индуцированные антителами физиологические иммунные механизмы. Иммуноконъюгаты доставляют токсичные вещества непосредственно в презентующую антиген клетку-мишень. Несколько токсинов уже были использованы в качестве таких цитостатических препаратов, в частности бактериальные токсины и радионуклиды [4]. Очевидно, что оптимальная активность неконъюгированных антител будет в том случае, если комплекс антиген-антитело остается на поверхности клеток-мишеней и соответственно будет подвергнут воздействию иммунных эффекторных механизмов. Напротив антилейкемическая активность иммуноконъюгатов будет значительно выше, если комплекс быстро усваивается клеткой (интернализирован), вызывая максимальные токсические эффекты непосредственно внутри клетки. Был проверен цитотоксический эффект иммуноконъюгатов анти-CD19 в сравнении с анти-CD22. Анти-CD22-комплекс был интернализован в намного более высокой степени и вызвал намного более высокую цитотоксичность. Следовательно, CD22 — наиболее подходящая мишень для технологии иммуноконъюгатов, тогда как CD19 — лучший выбор для неконъюгированных антител, эксплуатирующих физиологические механизмы иммунной системы [5, 6]. Выбор соответствующего антигена-мишени зависит, кроме того, от уровня и интенсивности экспрессии антигена на клетке-мишени и экспрессии на других неопухолевых клетках и тканях.

Среди изотипов иммуноглобулинов класса G (IgG) антитела IgG1 и IgG3 вызывают наилучшую активацию антитело-зависимой клеточной цитотоксичности (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity — ADCC) и комплемент-зависимой цитотоксичности (complement dependent cytotoxicity — CDC) и поэтому наиболее предпочтительны для создания неконъюгированных цитотоксических моноклональных антител. Напротив, IgG2 и IgG4 — подходящие изотипы для блокирования связывающего эпитопа, индуцируя интернализацию комплекса или показывая агрессивную активность [7].

Множество антигенов экспрессируется на поверхности и в цитоплазме лимфобластных лейкемических клеток и определяют иммунологическую характеристику лейкемии [8]. Среди антигенов, специфичных для предшественников В-лимфоцитов, высокий уровень экспрессии наблюдается для CD79a, CD19 и CD22 при всех вариантах В-линейной ОЛЛ. В то же время CD10 и CD21 присутствуют в более чем 95 % случаев common и пре-В-ОЛЛ, но не в случае про-В-лейкемии. CD20 экспрессируются только в 10–35 % случаев В-линейной лейкемии. Среди антигенов Т-клеточной линии только CD2, CD5 и CD7 рассматриваются как пан-Т-клеточные маркеры, экспресси-

руемые на всех стадиях созревания от про-Т-клеточных стадий в костном мозге и затем от промежуточных тимусных фаз развития до зрелых Т-лимфоцитов. Проблема в том, что CD3 как часть Т-лимфоцитарного рецепторного комплекса экспрессируется на цитоплазматическом уровне во время всех стадий Т-клеточной дифференцировки, и только в зрелых Т-лимфоцитах этот антиген презентуется на поверхности. При Т-ОЛЛ CD7 и цитоплазматический CD3 можно было бы рассматривать как надежно экспрессируемые антигены при всех подтипах Т-клеточной лейкемии, тогда как CD1, CD2, CD5, CD4, CD8 и CD25 непостоянно экспрессируются среди различных подтипов и клонов и поэтому менее подходящи для системной иммунотерапии [9]. Теоретически CD3, CD5, CD7 и CD25 быстро интернализуются после связывания с антителами и поэтому эти клетки являются наиболее подходящими мишенями. CD4, CD8 и частично CD2 едва интернализуются и таким образом являются особенно подходящей мишенью для неконъюгированных антител, вызывающих ADCC и CDC [10]. CD52, CD45 и HLA-DR высоко экспрессируются на почти всех лейкоэмических клетках. Но они также презентуются на многих других гемопоэтических клетках и таким образом не могут считаться селективными для антилейкемической терапии (рис. 1 и 2).

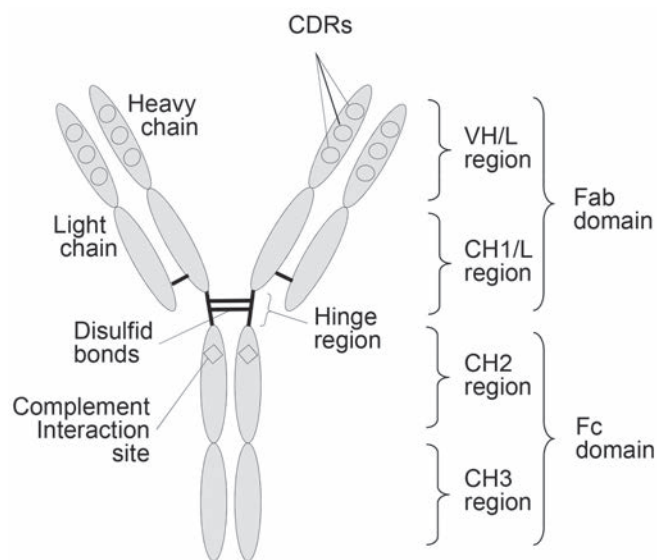
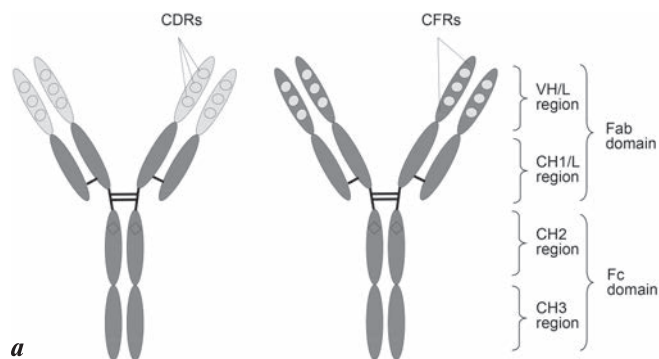


Рис. 1. Структура IgG-антитела. Легкая цепь состоит из вариабельной (VL) и константной (CL) областей. Тяжелая цепь состоит из вариабельной области (VH) и 3 константных областей (C1–3). C2-регион содержит места взаимодействия с комплементом. C2- и C3-домены 2 тяжелых цепей формируют Fc-домен. Вариабельные области содержат антиген-специфичные определяющие комплементарность регионы (CDR) или так называемые гипервариабельные области. V- и CL/C1-области формируют Fab-домен, который связывается с Fc-доменом с помощью гибкого шарнирного участка. Две пары тяжелых и легких цепей связаны между собой дисульфидными связями



Создание моноклональных антител

химерные(мышь/человек—chi/xi) гуманизированные(—hu/zu)

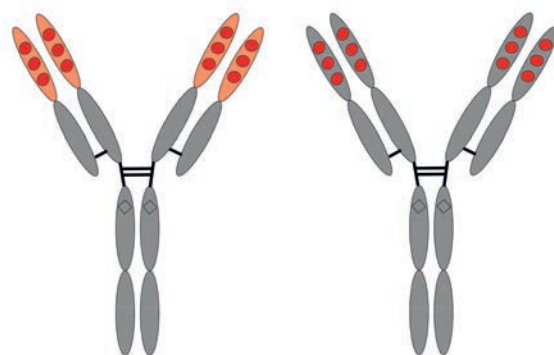


Рис. 2. а — химерное антитело: константная область человеческая (темно-серый), вариабельный регион мышиный (светло-серый); б — гуманизированное антитело: константная область и сохраняющиеся каркасные области (CFRs) вариабельного региона человеческие. Только определяющая комплементарность область (CDR) или так называемые гипервариабельные области, мышиные

Механизмы действия эффекторных клеток иммунной системы

Эффекторные клетки иммунной системы, экспрессирующие антитела к Fcγ-рецепторам и способные индуцировать антитело-зависимый противоопухолевый эффект, включают натуральные киллеры (НК-клетки), моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки (DC). Это происходит с помощью множества антитело-зависимых функций, включая прямое уничтожение покрытых антителами клеток-мишеней путем лизиса, апоптоза и фагоцитоза, или опосредованные эффекты, такие как выделение цитокинов/хемокинов и поддержка адаптивного иммунного ответа [11]. В то время как FcγRIIIa и FcγRIIa способствуют развитию активирующих эффектов, FcγRIIb, экспрессирующиеся на нейтрофильных гранулоцитах и моноцитах, опосредуют ингибирование активности. Высокое соотношение FcγRIIa/b имеет важное значение для оптимальной активности антител [12, 13]. Имеется много доказательств, полученных на экспериментальных

моделях, что цитокины могут модулировать FcγR-опосредованную противоопухолевую активность. В попытке избежать системных побочных эффектов исследуются возможности локального применения цитокинов [14].

НК-клетки

НК-клетки лучше всех оценены среди противоопухолевых эффекторов, вероятно, потому, что их активность легко измерить с помощью наиболее часто используемых ADCC-анализов. НК-клетки имеют уникальное отличие в том, что они обычно экспрессируют только активирующий рецептор FcγRIIIa и не подлежат регулированию ингибирующим рецептором FcγRIIb. Основными проявлениями FcγR-индуцированной активности НК-клеток являются цитоллиз клеток-мишеней посредством выделения литических гранул или апоптоз, связанный с секрецией лигандов семейства TNF (например, TNF, FasL) [15]. Они также являются мощными производителями других цитокинов, таких как интерферон-γ. НК-клетки регулируются рядом активирующих рецепторов, таких как NKG2D, и ингибирующих рецепторов семейства Ig-подобных рецепторов киллерных клеток (killer Ig-like receptor (KIR)). KIRs подавляют уничтожение при взаимодействии с аутологичными (собственными) молекулами класса I главного комплекса гистосовместимости (МНС) на нормальных клетках. Клетки-мишени, лишенные совместимых МНС, могут быть атакованы НК-клетками путем связывания с активирующими НК-рецепторами, создавая так называемую парадигму «отсутствия своего» функции НК-клеток. Наличие активирующего рецептора FcγRIIIa (CD16a) на опсонизированных клетках-мишенях может частично перекрывать ингибирующий сигнал KIR, приводя к уничтожению даже аутологичных клеток. Интересно отметить, что дополнительное уничтожение можно наблюдать при сочетании анти-KIR- или анти-МНС-антител с противоопухолевыми антителами [11].

Макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки

Все клетки миелоидной линии, включая моноциты/макрофаги, нейтрофилы и дендритные клетки, экспрессируют FcγRIIa и, по крайней мере, один сплайс-вариант ингибирующего рецептора FcγRIIb. Моноциты/макрофаги и дендритные клетки также экспрессируют FcγRIIIa и FcγRI в зависимости от их источника и состояния активации [13, 16]. Нейтрофилы экспрессируют FcγRIIIb скорее, чем FcγRIIIa и FcγRI, при активации G-CSF [17–19]. Макрофаги и нейтрофилы являются классическими фагоцитами и могут фагоцитировать опсонизированные клетки-мишени с помощью вовлечения FcγRs. Они также могут индуцировать апоптоз клеток-мишеней путем выделения промежуточных соединений химически

активных азота и кислорода или лизировать их, выделяя содержимое цитолитических гранул. Кроме того, макрофаги и дендритные клетки действуют как профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК). FcγR-опосредованный фагоцитоз, приводя к деструкции клеток-мишеней, может также способствовать потенциально более мощному противоопухолевому эффекту, известному как «кросс-прайминг» (cross-priming). Эти клетки представляют опухолевые антигены на поверхности класса I МНС, тем самым приобретая способность активировать Т-клетки. Кросс-прайминг может активировать цитотоксические Т-лимфоциты (CTLs), которые распознают комплекс МНС/опухолевый антиген, в конечном итоге приводя к атаке на опухолевые клетки. Этот эффект, катализируемый противоопухолевыми антителами, может теоретически приводить к долговременному адаптивному противоопухолевому иммунитету и длительной ремиссии. Действительно, такими эффектами иногда объясняется долговременный ответ, наблюдаемый у пациентов с лимфомой после терапии анти-CD20-антителами (ритуксимаб) [20, 21].

Цитотоксические Т-клетки

Цитотоксические Т-клетки являются важными эффекторными клетками иммунной системы для контроля опухоли. Они могут распознавать чужеродные антигены, представленные молекулами МНС класса I, и индуцировать лизис подозрительной клетки-мишени путем продукции перфорина, повреждающего клеточную мембрану, или путем экспрессии про-апоптотического Fas-лиганда и TNF-α. Однако они не участвуют в опосредованном антителами иммунном ответе, так как не имеют Fc-рецептора. Биспецифические антитела, направленные против специфического антигена Т-клеток (например, CD3) и специфического антигена-мишени (например, CD19), связывают Т-клетки с клетками-мишенями и тем самым могут индуцировать клеточную гибель, опосредованную Т-клетками, и, возможно, Т-опосредованный опухолевый иммунитет (рис. 3).

Активность неконъюгированных антител

Как правило, антитело само по себе не вызывает гибель клеток-мишеней, а маркирует клетки, которые другие компоненты или эффекторные клетки иммунной системы должны атаковать, или оно может инициировать сигнальные механизмы в клетках-мишенях, что приводит к саморазрушению клеток. Первые два атакующих механизма называются антитело-опосредованной CDC, ADCC и антитело-зависимым клеточно-опосредованным фагоцитозом (ADCP). ADCC предполагает распознавание антител иммунными клетками и либо путем прямого взаимодействия, либо через привлечение других типов клеток уничтожение

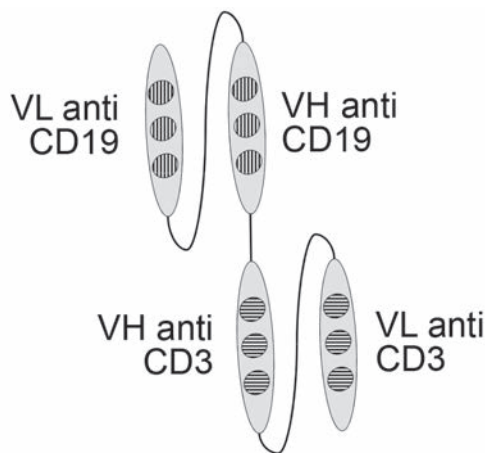


Рис. 3. Биспецифическое антитело MT103 (Blinatumomab). Соединение состоит из одноцепочечного антитела, 2 Fv-доменов с переменными регионами легкой (VL) и тяжелой (VH) цепей, специфичными к CD19 и CD3, которые связаны через глицин-сериновый «мостик»

клеток-мишеней. Эффективность ADCC и ADCP зависит от иммунного статуса реципиента и наличия макрофагов и NK-клеток.

CDC представляет собой процесс, при котором активируется каскад различных белков системы комплемента, как правило, когда несколько IgG находятся в непосредственной близости друг от друга, или с прямым цитотоксическим, осуществляемым мембрано-атакующим комплексом (MAC), или с непрямым цитотоксическим эффектом, вовлекающим другие эффекторные иммунные клетки в этом месте. Имеются успешные работы по оптимизации взаимодействий моноклональное антитело/комплемент и активности комплемента в целях усиления противоопухолевого потенциала моноклональных антител [22, 23]. Однако точная роль CDC в противоопухолевой активности моноклональных антител нуждается в уточнении.

Актуальными являются работы по модификации Fc-домена в целях повышения сродства антитела к Fcγ-рецепторам эффекторных клеток иммунной системы, чтобы улучшить противоопухолевое действие неконъюгированных моноклональных антител [11, 24]. Лучшая аффинность может быть достигнута селективно для специфического Fcγ-IIIa-рецептора NK-клеток (CD16), что приводит к прямому увеличению NK-опосредованной цитотоксичности, или для специфического Fcγ-IIa-рецептора макрофагов (CD32), что увеличивает активацию АПК и, возможно, адаптивный T-клеточный иммунитет [25, 26]. Например, CD20-моноклональные антитела с увеличенной аффинностью к CD16 вызывают ADCC при более низких концентрациях и большую ADCC и активацию NK-клеток на уровне насыщения антител, чем немодифицированные антитела [27].

Биспецифические антитела

Биспецифические антитела — это искусственно созданные соединения с переменными регионами против 2 различных специфических антигенов. Создание таких антител основывается на элементах моноклональных антител, включая переменную и неизменную части легких и тяжелых цепей, связанных друг с другом различным образом. В частности, привлекаемыми являются так называемые биспецифические T-клеточные антитела (bispecific T-cell engaging antibodies (BiTEs)). Они связывают цитотоксические T-клетки через анти-CD3-часть с опухолевым антигеном и индуцируют цитотоксическую активность против клеток-мишеней [28]. Этот эффект может быть продемонстрирован и для МНС класса I-позитивных и негативных клеток-мишеней, отражая механизм, обходящий механизмы ускользания опухолевых клеток от иммунного контроля. Наличие иммунологических синапсов может быть продемонстрировано во время цитолитического процесса, доказывающего скорее физиологическую иммунную реакцию, опосредованную антителами [29]. Биспецифическое антитело против CD19 и CD3 способно связывать CD3-позитивные T-клетки с CD19-позитивными клетками неходжкинской лимфомы (НХЛ) или лейкемии и индуцировать существенную цитотоксичность и T-опосредованный противоопухолевый иммунитет (см. рис. 3) [30, 31].

Были предприняты и некоторые другие подходы с биспецифическими антителами, а именно: биспецифическое антитело против 2 антигенов В-клеточных НХЛ/лейкемии (CD19/CD22) имеет более высокую активность против В-клеточных неоплазий, чем одиночные моноклональные антитела [32].

Номенклатура моноклональных антител

Номенклатура моноклональных антител была установлена организацией Adopted Name Council США (<http://www.ama-assn.org>). Все названия моноклональных антител (moAbs) начинаются с переменного префикса, определяющего отдельный препарат, такого как *ри-* для ритуксимаба или *эпра-* для эпратумумаба; далее следует аффикс, определяющий клиническую мишень (*-ту(м)* — для опухоли, *-ли(м)* — для иммунной системы, *-ци(р)* — для сердечно-сосудистой системы); далее аффикс, определяющий происхождение антитела (*-о-* — мышинное, *-у-* — человеческое, *-хи-* — химерное, *-цу-* — гуманизированное), далее суффикс *маб* для моноклональных антител. Конъюгат, такой как токсин или радионуклид, добавляется в качестве второго слова; например, *озогамицин* для токсина калихеамицина (гемтузумаб озогамицин — *Mylotarg®*), или *тиуксидан* как хелатор для иттрия-90 (⁹⁰Y-Ибритумомаб тиуксидан — *Zevalin®*) [33].

**В-линейно специфические антитела
CD10**

CD10, общий антиген острой лимфобластной лейкемии (CALLA), в контексте других тканей называемый неприлизин (Neprilysin), является цинк-зависимой металлопротеиназой, которая разрушает ряд небольших секретируемых пептидов. Одним из них является амилоид бета-пептид, чье anomальное сворачивание и агрегация в нервной ткани рассматривается как причина болезни Альцгеймера. CD10 синтезируется в виде мембранного белка, ectодомен которого транспортируется из аппарата Гольджи на поверхность клетки. Неприлизин экспрессируется на различных органах и тканях, включая почки, легкие, нервные и стромальные клетки. Поэтому он не подходит в качестве мишени специфической антилейкемической терапии. Некоторые исследователи используют анти-CD10-антитела для *ex vivo* очистки аутологичных клеток перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [34].

CD19*Биологические характеристики антигена CD19*

CD19 представляет собой 95-кДа трансмембранный гликопротеин суперсемейства иммуноглобулинов, содержащий 2 внеклеточных иммуноглобулин-подобных домена и цитоплазматический «хвост». CD19 экспрессируется на В-клетках, дендритных и фолликулярных клетках. В В-клеточной линии CD19 определяется на ранних пре-В-клетках от момента реаранжировки гена тяжелых цепей до дифференцировки в плазматические клетки, исчезая на стадии зрелых плазматических клеток. CD19 взаимодействует с CD77, участвуя в образовании герминативных центров, хоуминге В-клеток и апоптозе. Он специфичен для В-линии и выполняет роль позитивного регулятора передачи сигналов В-клеточного рецептора вместе с CD21 и CD81. CD19 является критической молекулой сигнальной трансдукции, которая регулирует развитие В-лимфоцитов, их активацию и дифференцировку. Сигнальный комплекс, состоящий из антигенов CD19/CD21/CD81/CD225 (Leu-13) модулирует пороговое значение для рецептора В-клеточного антигена (BCR). CD21 с помощью активации комплемента позволяет CD19 перекрестно связываться с BCR после предварительного распознавания иммуногена системой комплемента, уменьшая таким образом количество молекул В-клеточного рецептора, которые должны быть связаны для активации В-клеток. Следовательно, CD19 действует как BCR-ко-рецептор. Интернализация CD19 после связывания антитела, вероятно, является умеренной и существенно не уменьшает подавление опухолевых клеток эффекторными клетками [35–38].

Доклиническое и клиническое использование анти-CD19-моноклональных антител

CD19 является привлекательной мишенью для терапии опухолей лимфоидного происхождения из-за своей высокой экспрессии на большинстве (> 90 %) клеток ОЛЛ из В-клеток предшественников и НХЛ. Экспрессия CD19 на мембране ниже по сравнению с CD20, но в процессе созревания В-клеток начинается раньше и сохраняется дольше [39]. На протяжении более 20 лет CD19 изучался в качестве мишени для иммунотерапии, и несколько CD19-специфических антител были опробованы для лечения В-линейных злокачественных опухолей *in vitro*, на мышиных моделях и в клинических испытаниях (табл. 1).

Неконъюгированные анти-CD19-моноклональные антитела

В исследованиях на трансгенных мышиных моделях была показана эффективная деплеция немодифицированными анти-CD19-антителами CD19-позитивных В-клеток и клеток злокачественных CD19-позитивных В-клеточных лимфом/лейкемий главным образом за счет Fc-receptor-γ (FcRγ)-опосредованной активации макрофагов (ADCP). При этом подавление В-клеток было в 2 раза более длительным, чем при использовании анти-CD20-моноклональных антител, приводя к потенциально более серьезному дефициту иммуноглобулинов после эффективной терапии анти-CD19 [40, 41]. При использовании мышиных анти-CD19-моноклональных антител был достигнут кратковременный положительный эффект в лечении пациентов с рефрактерными В-клеточными лимфомами [42]. Было предпринято несколько попыток улучшения ADCC и ADCP путем модификации Fc-домена анти-CD19-моноклональных антител, при которой клеточная цитотоксичность может быть повышена в 100–1000 раз по сравнению с обычными антителами [36]. Гуманизированное антитело с модифицированным Fc-доменом XmAb®5574 разработано фирмой Хенсог и находится на доклинической фазе испытаний.

Лекарственные конъюгаты CD19-антител

CD19 используется в качестве мишени для комплекса антитело–лекарственное средство. Попытка использования мышиного анти-CD19 mAb, связанного с ингибитором синтеза белка рибосом, у пациентов с CD19-позитивными рецидивирующими/рефрактерными НХЛ, хроническими лимфолейкозами (ХЛЛ) и ОЛЛ показала выполнимость и клиническую эффективность в I фазе исследований как при болюсном, так и при непрерывном введении. Однако во II фазе этот эффект не наблюдался. Это объясняется

Таблица 1. Моноклональные антитела, направленные против CD19. Характеристики и стадия разработки

Соединение	Мишени	Вид	Характеристики	Исследования	Ссылки
Неконъюгированные					
XmAb5574 (Xencor Inc.)	CD19	Мышиное гуманизированное	Fc-модифицированное, гуманизированное анти-CD19, индуцирует ADCC, CDC	Ксенотрансплантационные модели	36
Биспецифические					
DT2219	CD19, CD22	Мышиное	Одноцепочечное, биспецифическое анти-CD19/CD22, связанное с дифтерийным токсином	Ксенотрансплантационные модели	32
Sctb ds [19 × 16 × 19]	CD19, CD16	Мышиное	Тройное одноцепочечное Fv, 2 дистальных Fv анти-CD19, 1 центральное анти-CD16	Ксенотрансплантационные модели	55
Blinatumomab (Amgen®)	CD19, CD3	Мышиное	Одноцепочечное, биспецифическое анти-CD19/CD3	Клинические исследования фазы I/II	30
Иммуноконъюгаты					
Анти-В4-рицин	CD19	Мышиное	Анти-CD19 + ризин	Клинические испытания фазы I/II	43, 44
Ida-anti-CD19	CD19	Мышиное	Анти-CD19 + идарубицин	Ксенотрансплантационные модели	45
Anti-CD19-липосомальный DNR	CD19	Мышиное	Анти-CD19 + липосомальный даунорубицин	Ксенотрансплантационные модели	6, 46
Anti-CD19 Pseudomonas toxin A	CD19	Мышиное	Анти-CD19 одноцепочечное Fv + экзотоксин А синегнойной палочки	Ксенотрансплантационные модели	47
scFvCD19: sTRAIL	CD19	Мышиное	Анти-CD19 одноцепочечное Fv + TRAIL. Индукция апоптоза	Ксенотрансплантационные модели	50

Примечание. Fv — переменный регион; TRAIL — связанный с TNF апоптоз-индуцирующий лиганд.

использованием чистого мышиного антитела и формированием человеческих антимышних антител (НАМА) у значительной части пациентов [43, 44]. Конъюгат анти-CD19-идарубицин на мышинной модели оказывал более выраженный антилейкемический эффект и был менее токсичен, чем при введении аналогичной дозы неконъюгированного идарубицина [45]. Кроме того, было продемонстрировано, что липосомальная форма даунорубицина (DNR) проявляет более высокую антилейкемическую активность у мышей при конъюгации с анти-CD19 по сравнению с анти-CD20. Это связано с более быстрой интернализацией CD19 и высвобождением препарата главным образом внутри клетки. Этот эффект не характерен для липосомального винкристина (VCR), а комбинация конъюгатов анти-CD19-липосомальный DNR и анти-CD20-липосомальный VCR приводит к наилучшему антилейкемическому эффекту [46]. В другом доклиническом испытании был использован комплекс одноцепочечного Fv-фрагмента анти-CD19 с производным токсина А синегнойной палочки, что

позволило добиться существенного противоопухолевого действия при В-клеточных новообразованиях на мышинных моделях и *in vitro* [47]. Однако интернализация комплексов CD19-антитело по-прежнему ниже по сравнению с CD22 и отрицательно коррелирует с ко-экспрессией CD21 [48]. Другая комбинация из агента дестабилизирующего микротрубочки (монометилловый ауристатин Е (MMAE)), конъюгированного с гуманизированным анти-CD19-антителом hBU12 с помощью протеаза-чувствительных валин-цитруллин-связей смогла преодолеть ингибирующее влияние CD21 на активность анти-CD19 и продемонстрировала хороший противоопухолевый эффект в клетках лимфомы, рефрактерной к терапии ритуксимабом [49]. С целью инициировать выборочный апоптоз в CD19-позитивных клетках-мишенях TNF-связанный апоптоз-индуцирующий лиганд (TRAIL) был соединен с CD19-специфичным одноцепочечным Fv-антительным фрагментом (scFv), что привело к образованию соединения scFvCD19: sTRAIL. Оно было способно индуцировать апоптоз

в нескольких CD19-позитивных опухолевых клеточных линиях, не затрагивая нормальные клетки крови. Эффект может быть усилен за счет одновременного применения вальпроевой кислоты (VPA) или циклоспорина А. Воздействие на клетки острой В-лимфобластной лейкемии и хронической В-лимфоцитарной лейкемии, полученных от пациентов, привело к выраженному противоопухолевому эффекту [50].

Однако было показано, что внутриклеточная доставка токсических соединений с помощью CD22 является гораздо более эффективной, чем с помощью CD19. Таким образом, приоритетным стало развитие неконъюгированных анти-CD19-антител, тогда как CD22 был выбран в качестве более подходящей мишени для иммунотоксинов [4].

Биспецифические антитела, включающие анти-CD19

Биспецифические анти-CD19/анти-CD22-антитела, связанные с дифтерийным токсином (DT2219), более эффективны в терапии В-клеточной лейкемии/лимфомы на мышинной модели в сравнении с воздействием каждого антитела, связанного с токсином, по отдельности [32]. Биспецифическое антитело MT103 (blinatumomab, AMGEN), имеющее мишенью CD19 и CD3, тем самым вовлекая в процесс Т-клетки, имеет высокую активность против клеток В-клеточной лимфомы/лейкемии при использовании в низких дозах *in vitro* и *in vivo* [51]. Соединение состоит из одной цепи антитела, двух Fv-доменов, связанных через Gly-Seg мостик (см. рис. 3). В клинических исследованиях оно применялось внутривенно в виде продолженной инфузии в течение нескольких недель, что обеспечивает постоянную концентрацию активной субстанции [30, 31]. При его применении противоопухолевый эффект был выше, чем при терапии ритуксимабом и не уменьшался при добавлении дексаметазона [52, 53]. Кроме того, блинатумомаб вызывал редукцию лейкоэмических клеток ниже предела обнаружения у взрослых пациентов с ОЛЛ, у которых сохранялась минимальная остаточная болезнь (MRD) после химиотерапии [54]. По аналогии было разработано антитело, взаимодействующее с NK-клетками, на основе цепи связанной с двумя анти-CD19-доменами и одним центральным анти-CD16-доменом. Авидность к CD19 была в 3 раза больше и сопоставимая ADCC могла быть достигнута при концентрации в 10–40 раз ниже, чем при применении биспецифического CD19/CD16-антитела, содержащего только один анти-CD19-домен [55].

Блинатумомаб

Блинатумомаб представляет собой 55 кДа белок, который состоит из 2 одноцепочечных антител (scFvs) к CD19 и CD3, которые соединены с помощью гибко-

го «мостика» [56, 57]. Блинатумомаб был разработан фирмой Micromet, а его клинические исследования I фазы при НХЛ начались в 2004 г. [58]. Он был одобрен FDA для лечения ОЛЛ из В-клеток-предшественников 3 декабря 2014 г. Это биспецифическое антитело может соединять поликлональные Т-клетки и CD19-экспрессирующие В-клетки и удерживать Т-клетки и злокачественные В-клетки в непосредственной близости. Как следствие, это вызывает уничтожение злокачественных В-клеток [57]. Было обнаружено, что цитотоксичность, модулируемая как блинатумомабом, так и ритуксимабом, приводит к мощной активации прокаспаз 3 и 7 в клетках-мишенях, что может привести к индукции гранзим-опосредованной апоптотической гибели клеток [53]. Хотя сравнительные исследования показали, что цитотоксическая активность, вызванная блинатумомабом с Т-клетками, значительно больше, чем ADCC, вызванная ритуксимабом, сочетание ритуксимаба и блинатумомаба повышает активность ритуксимаба, особенно при низких соотношениях клетки-эффекторы/клетки-мишени и при низкой концентрации антител [53]. В исследованиях *in vitro* блинатумомаб был культивирован совместно с NALM-6 — CD19-экспрессирующей клеточной линией пре-В-лимфомы и CD8-экспрессирующими Т-клетками. В результате он увеличивал клеточный контакт между Т-клетками и NALM-6-клетками и увеличивал апоптоз и лизис клеток NALM-6 [56, 57]. Лизиса клеток не наблюдалось в CD19-негативных злокачественных новообразованиях, в частности в клеточной линии 28 эритролейкемии и клеточной линии 29 рака кишечника, что говорит о том, что, связывания блинатумомаба с CD самого по себе недостаточно для активации Т-клеток. При отсутствии экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости класса I, Т-клеточно-опосредованный лизис клеток сохранялся [56, 57]. Блинатумомаб привлекает все цитотоксические Т-клетки для лизиса опухолевых клеток. Описана элиминация клеток-мишеней из крови у пациентов с НХЛ, получавших низкие дозы препарата — 0,005 мг/м²/сут. И парциальная, и полная регрессии опухоли впервые обнаружены при дозе 0,015 мг, и опухоль регрессировала во всех 7 случаях, в которых доза была 0,06 мг. Кроме того, блинатумомаб может вызывать клиренс опухолевых клеток из костного мозга и печени [30]. Было доказано, что “blinatumomab-expanded” Т-клетки (BET), т. е. Т-клетки, несущие на своей поверхности молекулу блинатумомаба, имеют нормальную экспрессию синаптических ингибиторов CD272 и CD279 по сравнению с исходными Т-клетками и могут быть цитотоксичными против CD19-положительных мишеней в присутствии блинатумомаба *in vitro*. Было обнаружено, что комбинация BET и блинатумомаба имеет заметный терапевтический эффект на модели человеческой диффузной В-крупноклеточной лимфомы

у NOD-SCID мышей. Таким образом, ВЕТ могут быть определены в качестве терапевтического инструмента для иммунной реконституции в случаях сильно иммуносупрессированных пациентов с ХЛЛ и в комбинации с блинатумомабом могут рассматриваться в качестве противоопухолевой иммунотерапии [59]. У пациентов после начала инфузии блинатумомаба было описано быстрое падение количества периферических Т-клеток, а также экспансия выше базового количества в процессе терапии. Вдобавок связывание блинатумомаба с клетками Т- и Raji лимфомы может приводить к положительной регуляции CD69 на поверхности активированных Т-клеток [60]. У пациентов с ОЛЛ из В-клеток-предшественников, рецидивировавших после трансплантации, которым блинатумомаб вводился в виде 4-недельной продленной внутривенной инфузии в дозе 5–15 мкг/м²/сут, бессобытийная выживаемость составила 30 % с медианой наблюдения в 398 дней. При этом главной отмеченной токсичностью были судороги III степени в 1 случае и синдром высвобождения цитокинов III степени в 2 случаях. Было обнаружено, что блинатумомаб может вызывать молекулярную ремиссию у детей с ОЛЛ из В-предшественников, рецидивировавших после трансплантации [61]. В исследованиях II фазы у пациентов с В-линейным ОЛЛ с персистенцией MRD было показано, что блинатумомаб может вызывать ответ в 80 % случаев [62]. В исследовании Torp et al. было показано, что при медиане наблюдения 33 мес, безрецидивная выживаемость всей исследуемой когорты из 20 случаев составила 61 %. Вдобавок безрецидивная выживаемость в 9 случаях, когда пациентам проводилась аллогенная ТГСК после терапии блинатумомабом, составила 65 %. Таким образом, было впервые показано, что блинатумомаб может индуцировать долговременную полную ремиссию в случаях В-линейного ОЛЛ с персистирующей или рецидивирующей MRD. Кроме того, блинатумомаб известен как эффективная и хорошо переносимая терапия при MRD-позитивном В-линейном ОЛЛ после интенсивной химиотерапии. Совместное действие Т-клеток и блинатумомаба могут уничтожать резистентные к химиотерапии опухолевые клетки, которые приводят к клиническому рецидиву (рис. 4) [62].

Эффективность и безопасность блинатумомаба

Эффективность и безопасность блинатумомаба у взрослых больных с рецидивным/рефрактерным ОЛЛ изучалась в 2 исследованиях: исследовании MT103 206 — открытом однокрупном исследовании II фазы у взрослых больных, включавшем 36 пациентов, в том числе несколько больных с Ph⁺-лейкозом [64], и пилотном открытом однокрупном исследовании II фазы у взрослых больных с Ph-негативным ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов, включавшем 189 больных — MT103 211 [65].

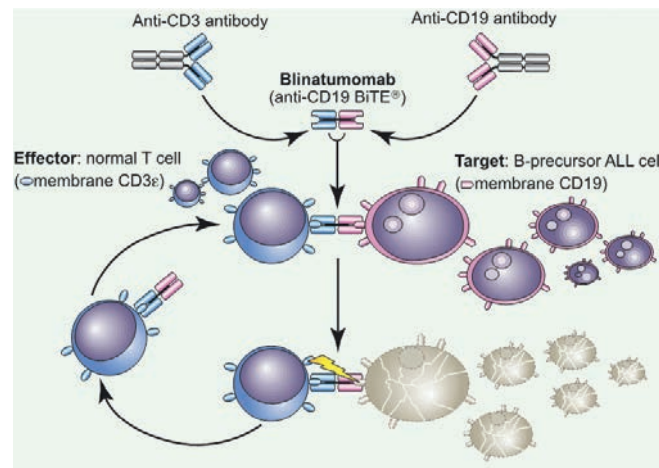


Рис. 4. Механизм действия блинатумомаба. Блинатумомаб является новым биспецифическим соединением, которое связывается одновременно с нормальными CD3-Т-клетками и CD19-клетками ОЛЛ, создавая плотное межклеточное соединение с развитием в последующем Т-опосредованной цитотоксичности, направленной на CD19-бластные клетки (BiTE-механизм). Препарат активен при очень низкой концентрации, и как только лизис лейкозных клеток-мишеней завершается, комплекс эффектор–блинатумомаб освобождается для того, чтобы начать работать заново. Молекулярная ремиссия наблюдается примерно у 70 % взрослых пациентов с персистенцией MRD при ОЛЛ при использовании блинатумомаба в качестве монотерапии [62], и такие же данные получены при рецидивах ОЛЛ. Профессиональные иллюстрации Paulette Dennis [63]

Исследование MT103 206

В эксплоративное исследование блинатумомаба II фазы включались взрослые пациенты, страдавшие рецидивным или рефрактерным ОЛЛ.

Блинатумомаб вводился посредством длительной внутривенной инфузии в течение 28 дней с последующим перерывом длительностью 14 дней. Пациенты, ответившие на данную терапию, имели возможность получить 3 дополнительных цикла терапии либо аллогенную ТГСК.

Основной конечной точкой являлась частота гематологических полных ремиссий (CR) или полных ремиссий с частичным гематологическим восстановлением (CRh). CRh: ≤ 5 % бластов в костном мозге, отсутствуют признаки циркулирующих бластов или экстрамедуллярного поражения, частичное восстановление параметров периферической крови: как минимум тромбоциты > 50 000/мкл; гемоглобин ≥ 7 г/дл и абсолютное количество нейтрофилов > 500/мкл) в течение 2 циклов приема блинатумомаба. Дополнительными конечными точками являлись общая выживаемость и безопасность.

В общей сложности лечение получали 36 пациентов, у 42 % из которых отмечался рецидив заболевания, несмотря на ранее выполненную трансплантацию костного мозга (ТКМ), 6 % пациентов являлись Ph⁺.

В исследовании показана исключительно высокая частота гематологических ремиссий: у 25 (69 %) из 36 пациентов, получавших терапию, были достигнуты CR/CRh. Хотя наибольшие значения частоты ответов отмечались у пациентов с первым рецидивом, противоопухолевые ответы также имели место у 40 % пациентов со вторым рецидивом, либо рефрактерных к терапии 1-й линии, а также у 53 % пациентов, у которых рецидив отмечался после ТКМ. У 22 (88 %) из 25 пациентов с полной ремиссией была достигнута полная молекулярная ремиссия (отсутствие опухолевых клеток по данным полимеразной цепной реакции); при этом 84 % молекулярных ответов отмечалось в течение первых 2 циклов терапии.

Исследование MT103 211

Пригодными для включения в пилотное исследование MT103 211 были взрослые больные с Rh-негативным ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов, удовлетворявшие одному из следующих критериев: рецидивный или рефрактерный ОЛЛ, первично-рефрактерный ОЛЛ после индукционной терапии или с продолжительностью первой ремиссии менее 12 мес, или с рецидивом заболевания в течение 12 мес после ТКМ.

Эти подгруппы пациентов с ОЛЛ являются очень тяжелыми для лечения, поскольку больные уже рефрактерны к предшествующему лечению, и к тому же большинство из них уже имеет нарушения функции внутренних органов, связанные с токсичностью предшествующей лучевой терапии или химиотерапии. Продолжение химиотерапии в этой подгруппе пациентов является малоперспективной и сложной задачей.

Исследование MT103 211 явилось наиболее крупным проспективным исследованием блинатумомаба при рецидивном/рефрактерном ОЛЛ из проведенных до настоящего времени. В нем подтверждена высокая антилейкемическая активность блинатумомаба в монотерапии при Rh-негативном рецидивном/рефрактерном В-клеточном ОЛЛ: показана высокая частота (43 %) полных гематологических ремиссий (CR/CRh) в популяции пациентов, отобранных по наличию негативных прогностических факторов. У значительной доли больных, ответивших на терапию, появилась возможность выполнения ТКМ.

Наиболее серьезные нежелательные реакции, которые возникали во время лечения блинатумомабом более чем у 2 % пациентов, включали: неврологические явления, инфекции, синдром высвобождения цитокинов, синдром лизиса опухоли и нейтропению/фебрильную нейтропению. Наиболее распространенными нежелательными реакциями (возникающими у > 20 % пациентов из данных клинических исследований) были: гипертермия, головная боль, утомляемость, тошнота, тремор, гипокалиемия, диарея и озноб. Се-

рьезные нежелательные явления возникали у 65 % больных. Примерно для 50 % пациентов сообщалось о развитии одной или нескольких неврологических нежелательных реакций (включая психические расстройства), в первую очередь с вовлечением центральной нервной системы. Большинство неврологических явлений (> 90 %) были клинически обратимыми.

Учитывая высокую социальную важность и базируясь на данных по эффективности и безопасности, полученных в исследовании MT103 211, препарат блинатумомаб был зарегистрирован в приоритетном порядке регуляторными органами США и ЕС для терапии больных с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток предшественников В-клеток, отрицательным по филадельфийской хромосоме.

Исследование III фазы TOWER

В рандомизированном, открытом сравнительном исследовании блинатумомаба и стандартной химиотерапии у взрослых больных с рецидивным/рефрактерным ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов III фазы (исследование TOWER) были получены данные о преимуществах блинатумомаба по показателям общего объективного эффекта и безрецидивной выживаемости, в связи с чем исследование было досрочно прекращено по этическим причинам. Первые результаты этого исследования представлены на Европейском гематологическом конгрессе (ЕНА) в июне 2016 г. (табл. 2).

Таблица 2. Первые результаты исследования TOWER

Показатель	Блинатумомаб	Химиотерапия	p
Полная ремиссия	39 %	19 %	< 0,001
Общий ответ (CR/CRh/CRi)	46 %	28 %	0,001
Медиана общей выживаемости	7,8 мес (95 % ДИ: 5,7–10,0)	4,0 мес (95 % ДИ: 2,9–5,4)	0,001

Блинатумомаб является первым внедренным в клиническую практику представителем BiTE-антител, которые вовлекают в противоопухолевый ответ собственные Т-клетки пациента, соединяя их со злокачественными В-лимфоцитами. Программа клинических исследований включала больных ОЛЛ из клеток предшественников В-лимфоцитов, а также больных НХЛ. В первых же исследованиях II фазы был показан высокий противоопухолевый ответ, который выражался также в полной эрадикации MRD у 82–88 % пациентов с CR. Эффективность блинатумомаба в отношении MRD явилась крайне важным открытием клинических исследований, поскольку больным с полным молекулярным ответом (MRD-негативным) возможно и рекомендуется выполнение ТКМ, результаты

которой в таком случае значительно более успешны и дают пациентам реальный шанс на полное излечение.

Высокая эффективность блинатумомаба в отношении MRD-позитивного ОЛЛ была продемонстрирована в подтверждающем, мультицентровом исследовании II фазы, в которое включались пациенты с уровнем MRD менее 10⁻⁴ по данным полимеразной цепной реакции. Частота полных молекулярных ремиссий составила в этом исследовании 80 %, при этом 67 % пациентов была проведена ТКМ.

Кроме того, по данным анализа результатов отдаленной выживаемости пациентов, достигших полной молекулярной ремиссии (MRD-негативности) в исследовании MT103 206, пациенты с рецидивным/рефрактерным ОЛЛ, достигшие полного молекулярного ответа на терапии блинатумомабом, имели длительную общую выживаемость (более 30 мес).

Таким образом, у больных с полным молекулярным ответом блинатумомаб может служить так называемым мостиком к трансплантации (bridge to transplant), выполнение которой на текущий момент дает пациентам с рецидивом ОЛЛ максимальный шанс на излечение.

Большие перспективы имеет применение блинатумомаба в подгруппе пациентов с Ph⁺ ОЛЛ, имеющих наиболее неблагоприятный прогноз. По данным мультицентрового исследования II фазы ALCANTARA, частота полных ремиссий (CR/CRh) составила 36 % у больных с Ph⁺ ОЛЛ, рецидивом или рефрактерных к ингибиторам тирозинкиназы, из них у 88 % больных достигнута полная молекулярная ремиссия.

С учетом полученных в пилотных исследованиях блинатумомаба данных о высокой эффективности и удовлетворительной переносимости, обширная программа клинических исследований блинатумомаба продолжается. В детской популяции больных с рецидивным или рефрактерным ОЛЛ получены сопоставимые со взрослой популяцией данные по эффективности, что открывает большие перспективы для исследований блинатумомаба в ранних линиях терапии детей с ОЛЛ, в комбинациях с химиотерапией, а также с другими препаратами, воздействующими на иммунные противоопухолевые механизмы (check-point inhibitors etc) у детей и взрослых.

Поиск новых подходов к лечению рецидивов острых лейкозов является важным направлением клинических исследований, назрела необходимость в кардинально новых лечебных подходах, таких как иммунотерапия. Создание инновационных препаратов, воздействующих на различные звенья противоопухолевого иммунитета человека, является новым, перспективным направлением в современной онкоиммунологии.

Препарат блинатумомаб является биспецифическим активатором Т-клеток, первым представителем нового класса препаратов BiTE® и представляет собой

антитело-конструкт, селективно связывающееся с антигеном CD19, экспрессируемым на поверхности В-клеток, и антигеном CD3, экспрессируемым на поверхности Т-клеток. Он активирует эндогенные Т-клетки, соединяя CD3 в комплексе Т-клеточного рецептора с CD19 на доброкачественных и злокачественных В-клетках. Опосредованное блинатумомабом образование цитолитического синапса между Т-клеткой и опухолевой клеткой приводит к высвобождению протеолитических ферментов, разрушающих как пролиферирующие, так и покоящиеся клетки-мишени. Блинатумомаб транзитивно активирует повышение экспрессии молекул клеточной адгезии, выработку цитолитических белков, высвобождение воспалительных цитокинов и пролиферацию Т-клеток, и приводит к ликвидации злокачественных CD19⁺-клеток.

В рамках пилотных клинических исследований препарат продемонстрировал высокую эффективность в различных популяциях пациентов с ОЛЛ, в том числе в самых прогностически неблагоприятных подгруппах, что открывает большие перспективы применения в клинической практике, а пациентам с этим тяжелым, до недавнего времени неизлечимым заболеванием, дарит надежду на полное излечение.

Обсуждение

Моноклональные антитела представляют собой новый терапевтический подход в лечении злокачественных опухолей. Механизм действия классической химиотерапии неспецифичен, антипролиферативный эффект или индукция апоптоза происходят не только в злокачественных, но и в нормальных клетках. Соответственно, должны быть приняты во внимание побочные эффекты. В отличие от этого моноклональные антитела проявляют активность против клеток, экспрессирующих специфический антиген. Чем более избирательно антиген экспрессируется на опухолевых клетках, тем более направленным является цитотоксический эффект. Побочные эффекты зависят от степени экспрессии антигена на здоровых клетках. Для лечения детей с ОЛЛ антитела могут применяться у значительной части пациентов. Предпочтительно, чтобы целевые антигены экспрессировались на всех клонах лейкоэмических клеток одной иммунологической линии, позволяя проводить систематические проспективные контролируемые исследования.

Неконъюгированные антитела

Идеальной мишенью для терапии ОЛЛ неконъюгированными моноклональными антителами был бы антиген, который селективно экспрессируется на большинстве лейкоэмических клонов и не обладает быстрой интернализацией. Лучшее всего этим критериям соответствует CD19, определяющийся на высоком уровне почти на всех В-линейных клонах при

ОЛЛ и достаточно долго остающийся на поверхности клетки. В качестве очень многообещающего подхода биспецифическое мышиное одноцепочечное антитело анти-CD19/CD3 MT103 (Blinatumomab, Amgen, Inc.) оказалось весьма эффективным в терапии В-клеточной лимфомы и В-линейных ОЛЛ у детей и взрослых. При монотерапии препарат способен индуцировать продолжительную полную ремиссию у пациентов с IV стадией В-клеточной лимфомы и MRD-негативную ремиссию у больных ОЛЛ, имевших MRD-титр после обычных режимов химиотерапии [30, 54, 62]. Блинатумомаб представляется наиболее перспективным иммунотерапевтическим соединением, завершившим фазу клинических испытаний, для лечения ОЛЛ у детей.

Заключение

Разработка моноклональных антител для лечения гемобластозов является быстро развивающейся областью науки в основном за счет их применения у взрослых с В-клеточной или периферической Т-клеточной лимфомами. Ряд соединений оказался эффективен так-

же при лечении ОЛЛ у детей. Неконъюгированные гуманизированные антитела обычно не имеют тяжелых острых побочных эффектов и могут использоваться в сочетании с химиотерапией. Терапия иммуноконъюгатами сопряжена с более серьезными осложнениями, и поэтому предпочтительно их применение в виде отдельных агентов или при тщательном подборе комбинаций. Наиболее перспективным соединением для ОЛЛ у детей является биспецифическое Т-клеточное/анти-CD19-антитело блинатумомаб.

Для разработки панели моноклональных антител, эффективных при ОЛЛ у детей и исследования их значения в контексте современных мультимодальных подходов к лечению необходимы хорошо организованные многонациональные исследования I/II и III фаз. В рамках этих исследований предстоит определить оптимальные сроки, дозы и продолжительность лечения при использовании различных моноклональных антител. Моноклональные антитела обладают совершенно иным механизмом антилейкемического действия по сравнению с обычной химиотерапией и, конечно, существенно изменят стратегию лечения детей с ОЛЛ в будущем.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kohler G., Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495–7.
2. Riechmann L., Clark M., Waldmann H., Winter G. Reshaping human antibodies for therapy. *Nature* 1988;332:323–7.
3. Lazar G.A., Desjarlais J.R., Jacinto J. et al. A molecular immunology approach to antibody humanization and functional optimization. *Mol Immunol* 2007;44:1986–98.
4. Kreitman R.J. Recombinant immunotoxins containing truncated bacterial toxins for the treatment of hematologic malignancies. *Bio Drugs* 2009;23:1–13.
5. Du X., Beers R., Fitzgerald D.J., Pastan I. Differential cellular internalization of anti-CD19 and -CD22 immunotoxins results in different cytotoxic activity. *Cancer Res* 2008;68:6300–5.
6. Sapra P., Allen T.M. Internalizing antibodies are necessary for improved therapeutic efficacy of antibody-targeted liposomal drugs. *Cancer Res* 2002;62:7190–4.
7. Labrijn A.F., Aalberse R.C., Schuurman J. When binding is enough: nonactivating antibody formats. *Curr Opin Immunol* 2008;20:479–85.
8. Gudowius S., Recker K., Laws H.J. et al. Identification of candidate target antigens for antibody-based immunotherapy in childhood B-cell precursor ALL. *Klin Padiatr* 2006;218:327–33.
9. Bene M.C. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett* 2005;98:9–21.
10. Preijers F.W., Tax W.J., De Witte T. et al. Relationship between internalization and cytotoxicity of ricin A-chain immunotoxins. *Br J Haematol* 1988;70:289–94.
11. Desjarlais J.R., Lazar G.A., Zhukovsky E.A., Chu S.Y. Optimizing engagement of the immune system by anti-tumor antibodies: an engineer's perspective. *Drug Discov Today* 2007;12:898–910.
12. van Mirre E., Breunis W.B., Geissler J. et al. Neutrophil responsiveness to IgG, as determined by fixed ratios of mRNA levels for activating and inhibitory FcγRII (CD32), is stable over time and unaffected by cytokines. *Blood* 2006;108:584–90.
13. Pricop L., Redecha P., Teillaud J.L. et al. Differential modulation of stimulatory and inhibitory Fcγ receptors on human monocytes by Th1 and Th2 cytokines. *J Immunol* 2001;166:531–7.
14. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:11–22.
15. Kashii Y., Giorda R., Herberman R.B. et al. Constitutive expression and role of the TNF family ligands in apoptotic killing of tumor cells by human NK cells. *J Immunol* 1999;163:5358–66.
16. Boruchov A.M., Heller G., Veri M.C. et al. Activating and inhibitory IgG Fc receptors on human DCs mediate opposing functions. *J Clin Invest* 2005;115:2914–23.
17. Michon J.M., Gey A., Moutel S. et al. *In vivo* induction of functional FcγRI (CD64) on neutrophils and modulation of blood cytokine mRNA levels in cancer patients treated with G-CSF (rMetHuG-CSF). *Br J Haematol* 1998;100:550–6.
18. Rech J., Repp R., Rech D. et al. A humanized HLA-DR antibody (hu1D10, apolizumab) in combination with granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma: a pilot study. *Leuk Lymphoma* 2006;47:2147–54.
19. Dechant M., Bruenke J., Valerius T. HLA class II antibodies in the treatment of hematologic malignancies. *Semin Oncol* 2003;30:465–75.
20. Selenko N., Majdic O., Jager U. et al. Cross-priming of cytotoxic T cells promoted by apoptosis-inducing tumor cell reactive antibodies? *J Clin Immunol* 2002;22:124–30.
21. Selenko N., Majdic O., Draxler S. et al. CD20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells. *Leukemia* 2001;15:1619–26.
22. Idusogie E.E., Wong P.Y., Presta L.G. et al. Engineered antibodies with increased activity to recruit complement. *J Immunol* 2001;166:2571–5.
23. Dall'Acqua W.F., Cook K.E., Damschroder M.M. et al. Modulation of the effector functions of a human IgG1 through engineering of its hinge region. *J Immunol* 2006;177:1129–38.
24. Nimmerjahn F., Ravetch J.V. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science* 2005;310:1510–2.
25. Richards J.O., Karki S., Lazar G.A. et al. Optimization of antibody binding to FcγRIIa enhances macrophage phagocytosis of tumor cells. *Mol Cancer Ther* 2008;7:2517–27.
26. Lazar G.A., Dang W., Karki S. et al. Engineered antibody Fc variants with enhanced effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:4005–10.

27. Bowles J.A., Wang S.Y., Link B.K. et al. Anti-CD20 monoclonal antibody with enhanced affinity for CD16 activates NK cells at lower concentrations and more effectively than rituximab. *Blood* 2006;108:2648–54.
28. Kufer P., Lutterbuse R., Baeuerle P.A. A revival of bispecific antibodies. *Trends Biotechnol* 2004;22:238–44.
29. Offner S., Hofmeister R., Romaniuk A. et al. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol* 2006;43:763–71.
30. Bargou R., Leo E., Zugmaier G. et al. Tumor regression in cancer patients by very low doses of a T cell-engaging antibody. *Science* 2008;321:974–7.
31. Löffler A., Kufer P., Lutterbuse R. et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 × CD3, induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood* 2000;95:2098–103.
32. Vallera D.A., Todhunter D.A., Kuroki D.W. et al. A bispecific recombinant immunotoxin, DT2219, targeting human CD19 and CD22 receptors in a mouse xenograft model of B-cell leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:3879–88.
33. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *World Health Organ Tech Rep Ser* 2008;1–138.
34. Uckun F.M., Kersey J.H., Haake R. et al. Autologous bone marrow transplantation in high-risk remission B-lineage acute lymphoblastic leukemia using a cocktail of three monoclonal antibodies (BA-1/CD24, BA-2/CD9, and BA-3/CD10) plus complement and 4-hydroperoxycyclophosphamide for ex vivo bone marrow purging. *Blood* 1992;79:1094–104.
35. Hasegawa M., Fujimoto M., Poe J.C. et al. CD19 can regulate B lymphocyte signal transduction independent of complement activation. *J Immunol* 2001;167:3190–200.
36. Horton H.M., Bennett M.J., Pong E. et al. Potent *in vitro* and *in vivo* activity of an Fc-engineered anti-CD19 monoclonal antibody against lymphoma and leukemia. *Cancer Res* 2008;68:8049–57.
37. Anderson K.C., Bates M.P., Slaughenhaupt B.L. et al. Expression of human B cell-associated antigens on leukemias and lymphomas: a model of human B cell differentiation. *Blood* 1984;63:1424–33.
38. Uckun F.M., Jaszcz W., Ambrus J.L. et al. Detailed studies on expression and function of CD19 surface determinant by using B43 monoclonal antibody and the clinical potential of anti-CD19 immunotoxins. *Blood* 1988;71:13–29.
39. Tedder T.F., Inaoki M., Sato S. The CD19-CD21 complex regulates signal transduction thresholds governing humoral immunity and autoimmunity. *Immunity* 1997;6:107–18.
40. Yazawa N., Hamaguchi Y., Poe J.C., Tedder T.F. Immunotherapy using unconjugated CD19 monoclonal antibodies in animal models for B lymphocyte malignancies and autoimmune disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:15178–83.
41. Vlasveld L.T., Hekman A., Vyth-Dreese F.A. et al. Treatment of low-grade non-Hodgkin's lymphoma with continuous infusion of low-dose recombinant interleukin-2 in combination with the B-cell-specific monoclonal antibody CLB-CD19. *Cancer Immunol Immunother* 1995;40:37–47.
42. Hekman A., Honselaar A., Vuist W.M. et al. Initial experience with treatment of human B cell lymphoma with anti-CD19 monoclonal antibody. *Cancer Immunol Immunother* 1991;32:364–72.
43. Grossbard M.L., Lambert J.M., Goldmacher V.S. et al. Anti-B4-blocked ricin: a phase I trial of 7-day continuous infusion in patients with B-cell neoplasms. *J Clin Oncol* 1993;11:726–37.
44. Multani P.S., O'Day S., Nadler L.M., Grossbard M.L. Phase II clinical trial of bolus infusion anti-B4 blocked ricin immunoconjugate in patients with relapsed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Cancer Res* 1998;4:2599–604.
45. Rowland A.J., Pietersz G.A., McKenzie I.F. Preclinical investigation of the antitumor effects of anti-CD19-idarubicin immunoconjugates. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:195–202.
46. Sapra P., Allen T.M. Improved outcome when B-cell lymphoma is treated with combinations of immunoliposomal anticancer drugs targeted to both the CD19 and CD20 epitopes. *Clin Cancer Res* 2004;10:2530–7.
47. Schwemmlein M., Stieglmaier J., Kellner C. et al. A CD19-specific single-chain immunotoxin mediates potent apoptosis of B-lineage leukemic cells. *Leukemia* 2007;21:1405–12.
48. Ingle G.S., Chan P., Elliott J.M. et al. High CD21 expression inhibits internalization of anti-CD19 antibodies and cytotoxicity of an anti-CD19-drug conjugate. *Br J Haematol* 2008;140:46–58.
49. Gerber H.P., Kung-Sutherland M., Stone I. et al. Potent antitumor activity of the anti-CD19 auristatin antibody drug conjugate hBU12-vcMMAE against rituximab-sensitive and -resistant lymphomas. *Blood* 2009;113:4352–61.
50. Stieglmaier J., Bremer E., Kellner C. et al. Selective induction of apoptosis in leukemic B-lymphoid cells by a CD19-specific TRAIL fusion protein. *Cancer Immunol Immunother* 2008;57:233–46.
51. Molhoj M., Crommer S., Brischwein K. et al. CD19-/CD3-bispecific antibody of the BiTE class is far superior to tandem diabody with respect to redirected tumor cell lysis. *Mol Immunol* 2007;44:1935–43.
52. Brandl C., Haas C., d'Argoues S. et al. The effect of dexamethasone on polyclonal T cell activation and redirected target cell lysis as induced by a CD19/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Cancer Immunol Immunother* 2007;56:1551–63.
53. d'Argoues S., Wissing S., Brandl C. et al. Combination of rituximab with blinatumomab (MT103/MEDI-538), a T cell-engaging CD19-/CD3-bispecific antibody, for highly efficient lysis of human B lymphoma cells. *Leuk Res* 2009;33:465–73.
54. Topp M., Goekbuget N., Kufer P. et al. Treatment with Anti-CD19 BiTE Antibody Blinatumomab (MT103 / MEDI-538) Is Able to Eliminate Minimal Residual Disease (MRD) in Patients with B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL): First Results of An Ongoing Phase II Study. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2008;112:1926.
55. Kellner C., Bruenke J., Stieglmaier J. et al. A novel CD19-directed recombinant bispecific antibody derivative with enhanced immune effector functions for human leukemic cells. *J Immunother* 2008;31:871–84.
56. Hoffmann P., Hofmeister R., Brischwein K. et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells redirected with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer* 2005;115:98–104.
57. Portell C.A., Wenzell C.M., Advani A.S. Clinical and pharmacologic aspects of blinatumomab in the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Pharmacol* 2013;5:5–11.
58. <http://tabs.craic.com/>. antibodies. Therapeutic antibody database 2015.
59. Golay J., D'Amico A., Borleri G. et al. A novel method using blinatumomab for efficient, clinical-grade expansion of polyclonal T cells for adoptive immunotherapy. *J Immunol* 2014;193:4739–47.
60. Klinger M., Brandl C., Zugmaier G. et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood* 2012;119:6226–33.
61. Schlegel P., Lang P., Zugmaier G. et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica* 2014;99:1212–9.
62. Topp M.S., Kufer P., Gökbuget N. et al. Targeted therapy with the T-cell-engaging antibody blinatumomab of chemotherapy-refractory minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia patients results in high response rate and prolonged leukemia-free survival. *J Clin Oncol* 2011;29:2493–8.
63. Bassan R., Dell'Angelo O., Paolo G.E. Toward victory in adult ALL: blinatumomab joins in. *Blood* 2012;120:5094–5.
64. Topp M.S., Gökbuget N., Zugmaier G. et al. Phase II trial of the anti-CD19 bispecific T cell-engager blinatumomab shows hematologic and molecular remissions in patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2014;32:4134–40.
65. Topp M.S., Gökbuget N., Stein A.S. et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:57–66.

Ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов в Российскую Федерацию: законодательные основы

Д.Ю. Петров¹, К.И. Киргизов²

¹Благотворительный фонд «Подари жизнь»; Россия, 119048, Москва, ул. Доватора, 13;

²Национальное общество детских гематологов и онкологов; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Дмитрий Юрьевич Петров dpetrov_2010@mail.ru

В статье представлена актуальность вопроса ввоза незарегистрированных лекарственных препаратов на территорию Российской Федерации и даны четкие пошаговые инструкции по организации получения подобных препаратов. Показаны основные сложности и особенности организации процесса, дано приложение. Материал подготовлен по результатам симпозиума, прошедшего в рамках II Петербургского онкологического форума «Белые ночи» 22–24 июня 2016 г.

Ключевые слова: дети, онкология, гематология, незарегистрированные лекарственные препараты, ввоз

Import unregistered drugs in the Russian Federation: legislative framework

D. Yu. Petrov¹, K. I. Kirgizov²

¹Charitable Foundation "Gift of Life"; 13 Dovatora St., Moscow, 119048, Russia;

²National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Manuscript presents actuality of question of import of unregistered drugs on the territory of Russian Federation, clear step-by-step instructions to get these medications given. Main complexity and features of process organization presented, supplement is presented. This manuscript was prepared by the materials of symposia held during the 2nd Petersburg Oncological Forum "White nights" June 22–24 2016.

Key words: children, oncology, hematology, unregistered drugs, import

В настоящее время организация помощи детям с гематологическими и онкологическими заболеваниями требует совместных усилий мультидисциплинарной команды и привлечения большого объема лекарственных препаратов [1, 2]. Ряд препаратов имеют уникальный характер и предназначены для проведения высокотехнологичной продвинутой терапии [3]. К сожалению, не все лекарства в настоящее время доступны для приобретения в Российской Федерации (РФ) в связи с отсутствием их регистрации на территории страны. Однако в случае необходимости в применении такого препарата требуется организация его ввоза по индивидуальным показаниям.

Ввоз незарегистрированных лекарственных средств (ЛС) для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента осуществляется на основании 61-ФЗ «Об обращении ЛС» (глава 9, пункт 3) и постановления Правительства от 29.09.2010 № 771 (пункт 10).

Ввоз конкретной партии незарегистрированных ЛС на территорию РФ, предназначенных для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента, допускается на основании разрешения выданного Минздравом России. Данное разре-

шение могут получить Министерства (Департаменты) здравоохранения субъектов РФ, клиники федерального подчинения и прочие юридические лица, поименованные в Постановления правительства от 29.09.2010 № 771.

Чтобы получить разрешение Минздрава России на ввоз незарегистрированного ЛС и ввести его в страну, нужно следовать следующему алгоритму.

Получение разрешения на ввоз лекарственного средства

Список документов, который необходим для получения разрешения, определен постановлением Правительства от 29.09.2010 № 771 (статья 11, пункт г):

- заключение консилиума врачей клиники, в которой лечится пациент;
- копия паспорта или свидетельства о рождении пациента;
- обращение (заявление) Министерства (Департамента) здравоохранения субъекта РФ (или клиники федерального подчинения).

Указанные документы сканируются (формат PDF или JPG) и заверяются электронной цифровой подписью (ЭЦП). Для того чтобы правильно использовать ЭЦП, необходимо самостоятельно приобрести компьютерные программы «КриптоПро» и «КриптоАРМ».

Для подписания может быть использована любая ЭЦП, выданная (или признаваемая) Минздравом России. Например, ключи доступа к информационным базам Минздрава России (по высокотехнологичной медицинской помощи и др.).

Оригиналы документов (копия паспорта или свидетельства о рождении пациента заверяется печатью клиники и подписью ответственного лица) направляются в Минздрав России почтой.

Оригинал разрешения на ввоз ЛС необходимо получить в Министерстве здравоохранения РФ по адресу: 127944, Москва, Рахмановский пер., дом 3, подъезд 3.

Инструкция по получению Разрешения на ввоз ЛС представлена в Приложении 1.

Обратите внимание! В настоящий момент система ЭЦП не работает. Можно сканы документов не заверять!

Процедура ввоза лекарственного средства

Наиболее простой и доступный способ ввоза ЛС — через курьерскую службу, например с помощью компании DHL Экспресс (DHL Express). Это удобно по ряду причин:

- DHL Express осуществляет таможенную очистку груза, выступая таможенным брокером;
- компания DHL Express принимала непосредственное участие в подготовке рекомендаций Федеральной таможенной службы (ФТС) по ввозу незарегистрированных ЛС;
- ФТС одобряет привлечение курьерских компаний к ввозу незарегистрированных ЛС на территорию страны.

Для того чтобы работать таким образом, необходимо заключить договор между клиникой и курьерской компанией, а также брокерский договор. В случае привлечения какого-либо благотворительного фонда к спонсорству (оплате услуг по договору), необходимо заключать трехсторонний договор.

При таможенном оформлении груза (ввозимых ЛС) необходимо предоставлять следующие документы:

- копии уставных документов клиники (предоставляются 1 раз);
- оригинал разрешения на ввоз ЛС;
- информированное согласие пациента (родителей) на применение данного препарата;
- счет из аптеки, продающей данный препарат;
- подтверждение оплаты.

В настоящий момент при ввозе незарегистрированных ЛС налог на добавленную стоимость, таможенная пошлина и таможенные платежи не взимаются. Необходимо оплачивать только услуги курьерской компании и брокерские услуги.

Приложение 1. Инструкция по получению разрешения на ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов по жизненным показаниям

Для федеральных медицинских учреждений

Для получения разрешения Минздрава России на ввоз на территорию страны незарегистрированных ЛС, необходимых пациентам по жизненным показаниям, необходимо подготовить следующие документы:

- заявление для получения разрешения (приложение 2);
- заключение консилиума врачей, подписанное главным врачом (директором) или лицом, исполняющим его обязанности, о назначении данному пациенту незарегистрированного лекарственного препарата для оказания ему медицинской помощи по жизненным показаниям и необходимости его ввоза;
- копия паспорта или свидетельства о рождении пациента, которому назначен незарегистрированный лекарственный препарат, заверенная подписью главного врача (директора) или лица, исполняющего его обязанности.

Перечисленные выше документы сканируются, и каждый заверяется ЭЦП. После этого их необходимо отправить в Минздрав России по электронной почте на адрес: vozlekpreparatov@rosminzdrav.ru.

Оригиналы заявления, консилиума и копию паспорта или свидетельства о рождении необходимо с сопроводительным письмом направить в Минздрав России почтой или привезти в экспедицию Министерства по адресу: 127944, Москва, Рахмановский пер., дом 3.

ВНИМАНИЕ! При отправке нескольких заявок на получение разрешения на ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов сопроводительное письмо делается на каждую заявку отдельно.

ЭЦП не нужна!

Для медицинских учреждений регионального подчинения

Для получения разрешения Минздрава России на ввоз на территорию страны незарегистрированных лекарственных препаратов, необходимых пациентам по жизненным показаниям, необходимо подготовить следующие документы:

- заявление для получения разрешения от Департамента (Министерства) здравоохранения субъекта РФ (приложение 2);
- заключение консилиума врачей учреждения субъекта РФ, в котором оказывается медицинская помощь данному пациенту, подписанное главным врачом (директором) или лицом, исполняющим его обязанности, о назначении данному пациенту незарегистрирован-

ного лекарственного препарата для оказания ему медицинской помощи по жизненным показаниям и необходимости его ввоза;

- копия паспорта или свидетельства о рождении пациента, которому назначен незарегистрированный лекарственный препарат, заверенная подписью главного врача (директора) или лица, исполняющего его обязанности.

Перечисленные выше документы передаются в Департамент (Министерство) здравоохранения субъекта РФ. Там все документы сканируются, и каждый заверяется ЭЦП. После этого их необходимо отправить в Минздрав России по электронной почте на адрес: vozlekpreparatov@rosminzdrav.ru.

Оригиналы заявления, консилиума и копию паспорта или свидетельства о рождении необходимо с сопроводительным письмом направить в Минздрав России почтой или привезти в экспедицию Министерства по адресу: 127944, Москва, Рахмановский пер., дом 3.

ВНИМАНИЕ! При отправке нескольких заявок на получение разрешения на ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов сопроводительное письмо делается на каждую заявку отдельно.

В Минздраве России вопросом выдачи разрешений на ввоз незарегистрированных лекарственных препаратов занимается Департамент государственного регулирования обращения ЛС (исполнитель Северцева Ольга Владимировна, тел. +7 (495) 627-24-00, доб. 20-22).

Настоятельно рекомендуем делать консилиум в 2 экземплярах, а также оформлять информированное согласие пациента (родителей пациента) на проведение лечения данным незарегистрированным препаратом. Эти документы должны оставаться в медицинском учреждении, они понадобятся при ввозе лекарства на территорию РФ.

В случае, если запрос делает региональный Департамент (Министерство) здравоохранения, в графе 1 Заявления необходимо указывать как Департамент (Министерство), так и лечебное учреждение, где лечится пациент.

ВНИМАНИЕ! Сейчас Минздрав России принимает заявки на получение Разрешения на ввоз незарегистрированных ЛС непосредственно от лечебных учреждений без посредничества Департаментов (Министерств).

Приложение 2. Заявление для получения разрешения от Департамента (Министерства) здравоохранения субъекта РФ (бланк организации-заявителя)

**В Министерство здравоохранения
Российской Федерации**

Заявление

для получения разрешения на ввоз на территорию РФ незарегистрированного лекарственного препарата для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента

1.	Наименование и адрес организации-заявителя	
2.	Наименование лекарственного препарата (торговое и (или) международное непатентованное)	
3.	Лекарственная форма	
4.	Доза, концентрация, фасовка	
5.	Наименование организации-производителя лекарственного препарата	
6.	Страна производства лекарственного препарата	
7.	ФИО пациента, дата рождения, паспортные данные (серия, номер, кем выдан, дата выдачи)	
8.	Наименование и адрес учреждения, в котором оказывается медицинская помощь	
9.	Диагноз	
10.	Количество лекарственного препарата, необходимое для оказания медицинской помощи	
11.	Страна, из которой будет осуществляться ввоз на территорию РФ	
12.	Способ ввоза	
13.	Дата предполагаемого ввоза	
Прилагаемые документы: 1. Консилиум 2. Паспорт (свидетельство о рождении) пациента		
Руководитель организации-заявителя		Подпись
Исполнитель Ф.И.О., телефон		ФИО

ЛИТЕРАТУРА

1. Blatt J., Corey S.J. Drug repurposing in pediatrics and pediatric hematology oncology. Drug Discov Today 2013;18(1–2):4–10.

2. Horton T.M., Berg S.L. Educational paper. The development of new therapies for pediatric oncology. Eur J Pediatr 2011;170(5):555–9.

3. Rossig C., Juergens H., Berdel W.E. New targets and targeted drugs for the treatment of cancer: an outlook to pediatric oncology. Pediatr Hematol Oncol 2011;28(7):539–55.

Диагностика и лечение пароксизмальной ночной гемоглобинурии у детей: клинические наблюдения

В.Н. Тимофеева

ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени общественного и политического деятеля Ульяновской области Ю.Ф. Горячева»; Россия, 432011, Ульяновск, ул. Радищева, 42

Контактные данные: Валентина Николаевна Тимофеева vntimob68@mail.ru

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) у детей встречается реже, чем у взрослых, однако для клинической картины характерны те же симптомы и осложнения, что и у взрослой популяции пациентов. У детей наблюдаются хронический гемолиз, тромбозы, боли в животе, инфекционные осложнения, утомляемость, снижение качества жизни. При этом особенностью ПНГ у детей является преимущественное сочетание заболевания с нарушениями функции костного мозга (чаще всего апластической анемией) и относительная редкость гемоглобинурии, что может затруднять своевременную постановку диагноза. Исследование крови методом проточной цитометрии позволяет установить точный диагноз, а группы риска для выявления ПНГ определены в международных рекомендациях. Своевременная диагностика заболевания важна для выбора тактики лечения и прогноза заболевания, и приобретает особое значение с появлением возможности назначения патогенетической терапии лекарственным препаратом экулизумаб. Экулизумаб является гуманизированным моноклональным антителом, которое ингибирует активность системы комплемента и предотвращает развитие хронического внутрисосудистого гемолиза при ПНГ. В клинических исследованиях подтверждены эффективность и безопасность экулизумаба для лечения ПНГ как у взрослых, так и у детей. В статье представлен собственный опыт выявления и лечения 2 пациентов детского возраста с ПНГ на базе Областной детской клинической больницы г. Ульяновска.

Ключевые слова: пароксизмальная ночная гемоглобинурия, апластическая анемия, дети, ингибитор комплемента, экулизумаб

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-77-80

Diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children: clinical cases

V.N. Timofeeva

Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after a public and political figure of the Ulyanovsk region Yu.F. Goryachev; 42 Radishcheva St., Ulyanovsk, 432011, Russia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) at children presents at children rarely in comparison with adults, but clinical presentation characterized by the same symptoms and complications like at the adult population of patients. Children present with chronic hemolysis, thrombosis, abdominal pain, infection complications, fatigue, decreasing of quality of life. In this case, the feature of PNH at children is predominant combination of diseases with bone marrow failure (most common, aplastic anemia) and relatively rare hemoglobinuria, what can complicate in-time diagnosing. Blood testing with the help of flow cytometry allows establishing diagnosis and risking groups for PNH determination presented in the international guidelines. In-time diagnostics of diseases is very important for treatment tactics chosen and prognosis, and gain the high importance with the appearance of possibility of pathogenetic therapy by eculizumab medication. Eculizumab is the humanized monoclonal antibody which inhibits the activity of complement system and prevents development of chronic intravascular hemolysis in case of PNH. Effectiveness and safety of eculizumab were proven in clinical studies both for children and adults. This article presents own experience of treatment of 2 children with PNH on the base of Ulyanovsk Regional Clinical Hospital.

Key words: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, aplastic anemia, children, complement inhibitor, eculizumab

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое приобретенное клональное заболевание крови, распространенность которого составляет 8–16 случаев на 1 млн населения, а заболеваемость — 1,3 случая на 1 млн в год [1]. Причиной ПНГ является клональная экспансия гемопоэтических стволовых клеток с приобретенной соматической мутацией гена *PIG-A*, в норме кодирующего синтез углеводной части гликозилфосфа-

тидилинозитолового (ГФИ) якоря, который фиксирует ГФИ-связанные белки, в частности CD55 и CD59, на поверхности эритроцитов [2]. Выполняя роль ингибиторов комплемента, эти белки защищают эритроциты от комплемент-опосредованного гемолиза, блокируя формирование мембраноатакующего комплекса на поверхности клеток [3]. Отсутствие в результате мутации ГФИ-якорей и соответственно CD55 и CD59 на поверх-

ности эритроцитов приводит к развитию хронического комплемент-опосредованного внутрисосудистого гемолиза: для ПНГ характерны анемия, ретикулоцитоз, повышение уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и непрямого билирубина, низкая концентрация сывороточного гаптоглобина, отрицательная проба Кумбса. Факторы, усиливающие активацию комплемента, — инфекции, хирургические вмешательства, интенсивная физическая нагрузка, трансфузии крови, могут провоцировать нарастание гемолиза и приводить к ухудшению состояния пациента [4].

Одним из наиболее опасных осложнений ПНГ являются тромбозы (венозные и артериальные) самой разнообразной, часто нетипичной локализации: вены нижних конечностей, печеночные, мезентериальные и другие вены, тромбоэмболия легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения и инфаркт миокарда. Частота развития тромбоэмболических осложнений при ПНГ составляет 29–44 % [5, 6], а доля в структуре смертности достигает 67 % [7]. Тромбоз различных вен (печеночной, брыжеечной, портальной и др.) нередко предшествует развитию других проявлений заболевания [8]. Причины повышенного риска тромбообразования при ПНГ включают в себя активацию тромбоцитов, опосредованную комплементом, истощение уровня монооксида азота (NO) под действием свободного гемоглобина, эндотелиальную дисфункцию и активацию тромбина [7]. Падение концентрации NO, который связывается со свободным гемоглобином, также сопровождается дистонией гладких мышц и вазоконстрикцией, что вызывает нарушение микроциркуляции и определяет появление одышки, легочной гипертензии, дисфагии и болей в животе [7].

У 64 % пациентов с ПНГ развивается хроническая болезнь почек в результате токсического действия свободного гемоглобина, который вызывает накопление гемосидерина, тубулоинтерстициальное воспаление и повреждение почек [9]. Поражение почек обычно прогрессирует и в 8–18 % случаев является непосредственной причиной смерти больных ПНГ [10].

При подозрении на ПНГ метод проточной цитометрии позволяет установить точный диагноз [11]. Проточная цитометрия позволяет не только идентифицировать популяцию клеток с дефицитом ГФИ-связанных белков, но и определить процент патологических клеток и отдельные популяции с различной степенью дефицита ГФИ-связанных белков, особенно на эритроцитах. В таблице перечислены состояния, которые в современных рекомендациях рассматриваются как показания к скринингу на ПНГ [12].

ПНГ у детей встречается реже, чем у взрослых, тем не менее заболевание может развиваться в детском (чаще подростковом) возрасте [13]. Проявления ПНГ у детей сходны (хронический гемолиз, рецидивирующие тромбозы, недостаточность костного мозга, боль в животе,

Клинические проявления, требующие проведения скрининга на ПНГ

- Внутрисосудистый гемолиз — гемоглобинурия или повышение уровня гемоглобина в плазме
- Необъяснимый гемолиз в комбинации с одним из следующих признаков:
 - дефицит железа
 - боли в животе
 - тромбоз
 - гранулоцитопения и/или тромбоцитопения
- Другая приобретенная Кумбс-негативная гемолитическая анемия (без шизоцитов в анализе крови, не связанная с инфекциями)
- Тромбоз с необычными проявлениями:
 - необычная локализация: печеночные вены (синдром Бадда—Киари), другие внутрибрюшные вены (портальная, селезеночная, чревная), церебральные синусы, кожные вены
 - признаки сопутствующей гемолитической анемии (см. выше)
 - необъяснимая цитопения
- Признаки недостаточности костного мозга:
 - предполагаемая или доказанная апластическая анемия (АА)
 - Миелодиспластический синдром (МДС): рефрактерная цитопения с 1, 2 или 3-линейной дисплазией, гипопластический вариант МДС
 - другие цитопении неясной этиологии

утомляемость и т. д.) с таковыми у взрослых. Особенностью течения заболевания у детей является гораздо более частое сочетание ПНГ с синдромом недостаточности костного мозга (АА, рефрактерная цитопения), в то время как гемоглобинурия отмечается реже, поэтому диагноз зачастую устанавливают с опозданием. Тромбозы развиваются примерно у каждого 5-го ребенка с ПНГ [14].

Приводим 2 клинических наблюдения ПНГ, диагностированной в подростковом возрасте.

Больная С., 12 лет, впервые поступила в отделение гематологии 04.06.2009 с жалобами на слабость, вялость, желтушность кожи и склер, потемнение мочи. При обследовании выявлены анемия (гемоглобин — 79 г/л, эритроциты — $2,8 \times 10^{12}/л$), ретикулоцитоз, увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 45 мм/ч, содержания общего билирубина (59,4 мкмоль/л) и умеренное повышение активности аминотрансфераз (в 2,5 раза по сравнению с верхней границей нормы). В моче определялись эритроциты и единичные лейкоциты в поле зрения. Выполнена биопсия костного мозга: бласты — 0,2–0,4 %, клеточность сохранена, гиперплазия красного ростка. Учитывая возраст пациентки, обсуждался диагноз наследственной гемолитической анемии. Проводилась симптоматическая терапия.

После выписки отмечались эпизоды снижения содержания гемоглобина, сопровождавшиеся желтушностью кожи и потемнением мочи, которые развивались на фоне острых респираторных вирусных инфекций. С ноября

2009 г. в течение 2 мес получала преднизолон в начальной дозе 1 мг/кг/сут с последующей постепенной отменой, однако гемолитические кризы продолжались. В январе 2010 г. пациентка направлена в Российскую детскую клинику больницу (Москва), где был заподозрен диагноз ПНГ, подтвержденный при иммунофенотипировании крови: доля клеток с фенотипом ПНГ среди эритроцитов составляла 30 %, а среди гранулоцитов — 45 %. Установлен диагноз: ПНГ, классическая форма. В связи с отсутствием на тот момент специфической терапии рекомендована заместительная терапия эритроцитарной массой, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами (ЭМОЛТ), при снижении уровня гемоглобина < 50 г/л.

В течение последующих 5 лет состояние пациентки оставалось стабильно тяжелым, гемолитические кризы повторялись 2–3 раза в год (в основном после вирусных инфекций), в связи с чем проводились трансфузии ЭМОЛТ. При обследовании в динамике ПНГ-клон увеличился до 55 % на эритроцитах и 75 % на гранулоцитах. Уровень ЛДГ сохранялся на уровне 3000–5000 Ед/л. С июня 2015 г., после вакцинации от менингококка, начата терапия экулизумабом в дозе 600 мг/нед внутривенно в течение первого месяца, 900 мг на 5-й неделе лечения, с последующим переходом на поддерживающую терапию в дозе 900 мг каждые 2 нед. Переносимость препарата была хорошей. В результате лечения гемолитические кризы прекратились. Уровень гемоглобина в течение года остается нормальным. Признаков гемолиза нет.

Больной А., 14 лет, впервые поступил в отделение гематологии 21.01.2015 с жалобами на бледность, слабость, утомляемость, появившиеся около месяца назад. В январе 2015 г. перенес ангину. 20.01.2015 в общем анализе крови гемоглобин — 63 г/л, эритроциты — $1,57 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $2,8 \times 10^9/л$, тромбоциты $69 \times 10^9/л$, ретикулоциты — 3,4 %, СОЭ — 40 мм/ч.

При поступлении состояние тяжелое за счет выраженной анемии. Кожные покровы бледные с желтушным оттенком. Печень и селезенка не увеличены. При биохимическом исследовании крови выявлено увеличение содержания общего билирубина (39,7 мкмоль/л) за счет непрямой фракции (прямой билирубин — 8,5 мкмоль/л) и активности ЛДГ (6121,9 Ед/л). Проба Кумбса отрицательная. В моче определялся свободный гемоглобин. Осмотическая резистентность эритроцитов в норме. При пункции костного мозга: бласты — 0,8 %, костный мозг гипоклеточный, гипоплазия гранулоцитарного ростка, умеренная гиперплазия эритроидного ростка, эритропоэз нормобластический. Трепанобиопсия — костный мозг нормоклеточный при сохранности соотношения кровяной и жировой ткани. Серологических признаков HBV, HCV и ВИЧ-инфекции не выявлено. Проводились трансфузии ЭМОЛТ, которые привели к повышению уровня гемоглобина в крови. Диагноз оставался неясным. Медицинские документы консультированы в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (Москва). Обсуждались диагнозы

МДС, АА и цитопении неясной этиологии. Рекомендовано динамическое наблюдение.

В течение последующих 3 мес пациент дважды госпитализировался в связи с нарастанием гемолитической анемии (активность ЛДГ достигала 6700 Ед/л), сопровождавшейся гемоглобинурией и умеренными признаками костномозговой недостаточности. Заподозрена приобретенная гемолитическая анемия, а кровь ребенка была направлена в РосНИИ гематологии и трансфузиологии (Санкт-Петербург), где проведено иммунофенотипирование с помощью моноклональных антител к CD45, CD64, CD15, CD235a и ГФИ-якорных антител CD59, CD14, CD24 и FLAER. Выявлен ПНГ-клон: на эритроцитах — 65,8 %; на гранулоцитах — 96,60 %; на моноцитах — 96,70 %. Установлен диагноз: ПНГ с синдромом недостаточности костного мозга. С августа 2015 г. после вакцинации против менингококковой инфекции начато лечение экулизумабом в начальной дозе 600 мг 1 раз в неделю в течение первого месяца, 900 мг на 5-й неделе, а затем по 900 мг каждые 2 нед. Исходно уровень гемоглобина составлял 67 г/л, количество тромбоцитов в крови — $60 \times 10^9/л$, активность ЛДГ — 6550 Ед/л. Уже после первой инфузии препарата уровень гемоглобина увеличился до 78 г/л, а активность ЛДГ снизилась до 3350 Ед/л. При продолжении лечения все показатели крови нормализовались. В июле 2016 г., через год после начала лечения, уровень гемоглобина составлял 123 г/л, эритроциты — $3,06 \times 10^{12}/л$, лейкоциты — $4,5 \times 10^9/л$, тромбоциты — $108 \times 10^9/л$, СОЭ — 10 мм/ч. Признаки гемолиза легко выраженные (общий билирубин — 36,2 мкмоль/л, ЛДГ — 704,9 Ед/л).

Два наблюдения демонстрируют типичную клиническую картину ПНГ, проявлявшуюся повторными гемолитическими кризами (резкое снижение уровня гемоглобина в крови, повышение содержания непрямого билирубина и активности ЛДГ) в сочетании с гемоглобинурией. У обоих пациентов развитие кризов провоцировалось респираторными инфекциями. Фактически особенностью наблюдений было только развитие заболевания в подростковом возрасте. Диагноз был заподозрен достаточно быстро и подтвержден при иммунофенотипировании крови методом высокочувствительной проточной цитометрии. У первой пациентки диагностирована классическая форма ПНГ без признаков других заболеваний, связанных с недостаточностью костного мозга, в то время как у 2-го пациента ПНГ сочеталась с синдромом недостаточности костного мозга.

Оба наблюдения иллюстрируют также высокую эффективность экулизумаба (Солирис) в лечении ПНГ. Экулизумаб является рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, которое связывается с белком C5 комплемента человека и подавляет активацию комплемент-опосредованного лизиса клеток. Эффективность и безопасность препа-

рата в лечении ПНГ, в том числе у детей, установлены в двойных слепых, плацебоконтролируемых исследованиях и длительных наблюдательных исследованиях [15, 16]. У обоих наших пациентов лечение экулизумабом привело к быстрому восстановлению содержания гемоглобина и ликвидации признаков гемолиза, причем во втором наблюдении эффект препарата был отмечен уже после 1-й инфузии препарата. На фоне поддерживающей терапии препаратом (900 мг каждые 2 нед) гемолитические кризы не повторялись.

Заключение

Несмотря на редкость ПНГ у детей, гематологи должны учитывать возможность ее развития в детском и под-

ростковом возрасте. Подозревать это состояние следует при наличии признаков внутрисосудистого гемолиза, который может сочетаться с недостаточностью костного мозга и венозными и артериальными тромботическими осложнениями. Эпизоды гемолиза часто развиваются под действием провоцирующих факторов, таких как инфекции, хирургические вмешательства, интенсивная физическая нагрузка. Важность своевременной диагностики ПНГ у детей и взрослых определяется возможностью патогенетического лечения экулизумабом, которое приводит к стойкому подавлению гемолиза, стабилизации уровня гемоглобина, уменьшению потребности в трансфузиях эритроцитной массы, улучшению качества жизни и функции почек, а также снижению риска тромботических осложнений и увеличению выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hill A., Platts P.J., Smith A. et al. The incidence and prevalence of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) and survival of patients in Yorkshire. *Blood* 2006;108(11):290 a. Abstract 985.
2. Rosse W., Ware R.E. The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 1995;86(9):3277–86.
3. Rollins S.A., Sims P.J. The complement-inhibitory activity of CD59 resides in its capacity to block incorporation of C9 into membrane C5b-9. *J Immunol* 1990;144:3478–83.
4. Brodsky R.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In: Hoffman R., Benz E. et al. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone, Philadelphia, 2005. Pp. 419–427.
5. Moyo V.M., Mukhina G.L., Garrett E.S., Brodsky R.A. Natural history of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria using modern diagnostic assays. *Br J Haematol* 2004;126(1):133–8.
6. Nishimura J., Kanakura Y., Ware R.E. et al. Clinical course and flow cytometric analysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the United States and Japan. *Medicine (Baltimore)* 2004;83(3):193–207.
7. Hill A., Kelly R.J., Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2013;121(25):4985–96.
8. Poulou L.S., Xila V., Rokas G.I. et al. Temporal trends in mortality rates from visceral vein thrombosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: An optimistic view. *Thromb Haemost* 2008;99(3):642–5.
9. Nath K.A., Vercellotti G.M., Grande J.P. et al. Heme protein-induced chronic renal inflammation: suppressive effect of induced heme oxygenase-1. *Kidney Intern* 2001;59:106–17.
10. Kim J.S., Jang J.H., Lee J.W. et al. Renal impairment is a risk factor for early mortality in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). In: *Posters of the 16th Congress of the European Hematology Association*; June 9–12, 2011; London, United Kingdom. Abstract 0271.
11. Borowitz M.J., Craig F.E., Digiuseppe J.A. et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78(4):211–30.
12. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. *Клиническая фармакология и терапия* 2015;24(1):18–26. [Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2015;24(1):18–26. (In Russ.)].
13. Naithani R., Mahapatra M., Dutta P. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in childhood and adolescence – A retrospective analysis of 18 cases. *Ind J Pediatr* 2008;75:575–8.
14. Curran K.J., Kernan N.A., Prockop S.E. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59:525–9.
15. Reiss U.M., Schwartz J., Sakamoto K.M. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61(9):1544–50.
16. Зырянов С.К., Моисеев С.В. Клиническая фармакология и эффективность экулизумаба в лечении пароксизмальной ночной гемоглобинурии и атипичного гемолитико-уремического синдрома. *Клиническая фармакология и терапия* 2014;23(1):81–6. [Zyryanov S.K., Moiseev S.V. Clinical pharmacology and efficacy of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and atypical hemolytic uremic syndrome. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy* 2014;23(1):81–6. (In Russ.)].

Клиническое наблюдение пароксизмальной ночной гемоглобинурии в сочетании с костномозговой недостаточностью у ребенка: уроки диагностики и современные возможности терапии

Т.В. Феоктистова, И.В. Зоря, С.П. Гусева, Г.М. Сычева, Н.В. Чаплыгина
ОБУЗ «Областная детская клиническая больница»; Россия, 305035, Курск, ул. Кольцова, 11а

Контактные данные: Татьяна Васильевна Феоктистова gematologodkb@yandex.ru

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) встречается у детей и подростков, но очень часто заболевание не диагностируется вовремя и пациенты долгое время не получают адекватного лечения. Так, в представленном клиническом наблюдении диагноз ПНГ был впервые поставлен через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания у ребенка. Так как ПНГ-клон выявляется преимущественно у пациентов детского возраста с апластической анемией (АА) или миелодиспластическим синдромом, необходим скрининг таких больных для выявления ПНГ. Для пациентов детского возраста с АА, даже при отсутствии у них клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ как минимум 1 раз в год во время последующего наблюдения. До появления экулизумаба основными методами лечения ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью были гемотрансфузии и симптоматическая терапия, а также аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ). Хотя последний метод позволяет добиться излечения от ПНГ, тем не менее ТКМ сопровождается высоким риском развития осложнений и смерти. В представленном наблюдении мама девочки отказалась от ТКМ. Лечение АА привело к частичному восстановлению гемопоэза, но тяжесть состояния ребенка определялась тяжелым течением хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитическими кризами, обусловленными ПНГ. Лечение экулизумабом позволило эффективно контролировать гемолиз, значительно снизить трансфузионную зависимость и улучшить качество жизни ребенка.

Ключевые слова: апластическая анемия, пароксизмальная ночная гемоглобинурия, дети, трансплантация костного мозга, экулизумаб

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-81-84

Clinical case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in conjunction with bone marrow failure in a child: diagnostics lessons and modern treatment options

T.V. Feoktistova, I.V. Zorya, S.P. Guseva, G.M. Sycheva, N.V. Chaplygina
Regional Childrens Clinical Hospital; 11a Koltsova St., Kursk, 305035, Russia

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) can be found at children and adolescents, but often diseases not diagnosed in time and patients cannot receive adequate treatment for a long period. Thus, in presented clinical case the diagnosis of PNH was firstly established after 4 years from the moment of first admission to the hospital and after 6 years from the debut of disease. Since the PNH-clone can be found mainly at patients of child age with aplastic anemia (AA) or with myelodysplastic syndrome, screening is required for such patients to identify the PNH. For children with AA, even in case of absence of hemolysis clinical presentation, screening is recommended at least 1 time per year during the subsequent observation.

Before appearance of eculizumab the main methods of PNH treatment in complex with bone marrow failure were blood transfusions and symptomatic therapy, as well as allogenic bone marrow transplantation (BMT). Though the above-mentioned method allows achieving healing of PNH, BMT can be associated with high risk of complications and death. In presented case, mother of girl refuse of BMT. Treatment if AA lead to partial recovery of hematopoiesis, but the severity of patients' health determined by severe course of chronic intravascular hemolysis and hemolytic crises due to PNH. Eculizumab treatment allows to effectively control of hemolysis, significantly decrease transfusion dependent and improve the quality of life of child.

Key words: aplastic anemia, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, children, bone marrow transplantation, eculizumab

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ) — это редкое, приобретенное, прогрессирующее системное заболевание, характеризующееся хроническим внутрисосудистым гемолизом и ассоциирующееся со значительным повышением риска смерти, развитием артериальных и венозных тромбозов, поражением внутренних органов и резким снижением качества жизни пациентов [1, 2].

Основа патогенеза ПНГ — хронический внутрисосудистый комплемент-опосредованный гемолиз. Потеря GPI (гликозилфосфатидилинозитол) якорей на мембранах клеток вследствие соматической мутации является ведущим звеном в патогенезе. Хронический комплемент-опосредованный гемолиз, тромбозы и цитопения — характерные клинические проявления ПНГ [1–3].

Около 10 % случаев заболевания приходится на ПНГ в детском и подростковом возрасте [1, 3–7]. У детей ПНГ чаще встречается в сочетании с синдромом костномозговой недостаточности, а яркий признак ПНГ — гемоглобинурия — отмечается примерно в 15 % случаев [3]. Это может приводить к задержке в постановке правильного диагноза.

Мы бы хотели продемонстрировать клиническое наблюдение ПНГ в сочетании с симптомами недостаточности костного мозга у ребенка.

Пациентка Ф. впервые была госпитализирована в отделение гематологии в 2009 г. в возрасте 10 лет, куда ее перевели из инфекционной больницы. В инфекционной больнице ребенок находился по причине ОРВИ и там впервые был обнаружен сниженный уровень гемоглобина. Из анамнеза известно, что с 8-летнего возраста (2007 г.) периодически возникали носовые кровотечения, которые дважды были обильными и потребовали тампонады носовых ходов. Периодически определялись экхимозы на ногах, возникновение которых ассоциировалось с респираторными вирусными инфекциями. В результате обследования была диагностирована тяжелая апластическая анемия (АА). После проведения комбинированной терапии (антилимфоцитарный глобулин, циклоспорин А, метилпреднизолон, 2 введения пэгфилграстима в дозе 100 мкг/кг) был достигнут частичный ответ. В дальнейшем пациентка продолжала наблюдаться в отделении гематологии, состояние оставалось стабильным. Уровень гемоглобина составлял 98–105 г/л (возрастная норма — 110–145 г/л).

В августе 2012 г. появились жалобы на боли в животе, потемнение мочи (клинические симптомы внутрисосудистого гемолиза). В ходе обследования снова регистрируется снижение концентрации гемоглобина до 70 г/л, что явилось показанием к заместительной трансфузионной терапии эритроцитарной массой.

В январе 2013 г. ребенок госпитализируется с вторым эпизодом внутрисосудистого гемолиза: при об-

следовании обнаружены повышение показателей лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 1589 Ед/л (верхняя граница нормы — 295 Ед/л) и общего билирубина до 41 мкмоль/л, снижение уровня гаптоглобина до 5,8 мг/дл, прямая и непрямая пробы Кумбса — отрицательные. При проведении проточной цитометрии выявлен 97,9 % клон ПНГ на гранулоцитах. Таким образом, через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания был впервые поставлен диагноз ПНГ в сочетании с идиопатической формой АА. Все это время ребенок не получал адекватного лечения ПНГ — таргетной терапии экулизумабом. При проведении костномозговой пункции бластов не обнаружено. Проводились повторные трансфузии эритроцитарной массы, назначен преднизолон, циклоспорин был заменен на микофенолата мофетил. На фоне проводимой терапии достигнута положительная динамика.

Однако в течение последующего года ребенка неоднократно госпитализировали для проведения трансфузии отмытых эритроцитов и тромбоцитов в связи с развитием гемолитических кризов, которые сопровождались болью в животе, выраженной слабостью и головной болью, что свидетельствует о тяжелом течении ПНГ и угрозе развития тромбозов.

В мае 2014 г. пациентка была направлена в Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева (Москва) для решения вопроса о тактике дальнейшего ведения. У пациентов с ПНГ в сочетании с недостаточностью костного мозга аллогенная трансплантация костного мозга (ТКМ) остается единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при данном заболевании [3, 8, 9]. Так как у ребенка не оказалось родственного донора, мать и девочка отказались от вмешательства ввиду риска развития тяжелых осложнений и смерти. В данной ситуации, по нашему мнению, единственным эффективным подходом к лечению пациента является блокада гемолиза, обусловленного ПНГ, при помощи экулизумаба в сочетании с соответствующим лечением АА.

С декабря 2014 г. после вакцинации против менингококковой инфекции начато лечение экулизумабом в дозе 600 мг/нед в течение первых 4 нед, затем 900 мг на 5-й неделе лечения и далее поддерживающая терапия по 900 мг каждые 2 нед. В результате терапии была достигнута значительная положительная динамика: прекратились боли в животе, нормализовался уровень гемоглобина, уменьшилась трансфузионная зависимость с 2 раз в месяц до 1 раза в 2 мес. При обследовании в июле 2016 г.: содержание гемоглобина — 99 г/л, эритроциты — $2,62 \times 10^{12}/л$, тромбоциты — $95 \times 10^9/л$, лейкоциты — $2,4 \times 10^9/л$, СОЭ — 16 мм/ч. При биохимическом исследовании крови содержание общего билирубина — 31,8 мкмоль/л, прямого билирубина — 9,3 мкмоль/л, активность ЛДГ — 314 ед/л.

Выводы

ПНГ встречается у детей и подростков (примерно 10 % пациентов с ПНГ младше 21 года), но очень часто заболевание не диагностируется вовремя и пациенты долгое время не получают адекватного лечения [3–7]. Так, в приведенном клиническом наблюдении диагноз ПНГ был впервые поставлен через 4 года от момента первой госпитализации и через 6 лет от дебюта заболевания. Заподозрить ПНГ у 13-летней девочки с идиопатической АА позволили повторные эпизоды внутрисосудистого гемолиза (повышение активности ЛДГ, содержания общего билирубина и снижение концентрации гаптоглобина, клинические проявления в виде болей в животе, слабости и головных болей), которые сопровождались резким снижением концентрации гемоглобина и требовали повторных трансфузий эритроцитарной массы. Диагноз ПНГ был подтвержден с помощью проточной цитометрии, продемонстрировавшей наличие большого клона ПНГ-клеток. Единственным радикальным методом, позволяющим добиться излечения при ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью, остается аллогенная ТКМ, однако она связана с высоким риском развития осложнений и смерти [3, 8, 9]. Например, по данным Международного регистра ТКМ, 2-летняя выживаемость у 48 пациентов с ПНГ при ТКМ от HLA-идентичного сиблинга составила 56 % [8]. Эксперты Европейской группы по трансплантации костного мозга и Французского общества гематологов проанализировали исходы ТКМ у 211 пациентов с ПНГ [9]. Пятилетняя выживаемость в целом составила 68 % [9].

Если ТКМ по той или иной причине не проводится, то для подавления внутрисосудистого гемолиза и предотвращения его тяжелых последствий показана терапия экулизумабом – гуманизированным моноклональным антителом к C5-компоненту комплемента [3].

U. Reiss et al. в 12-недельном открытом исследовании II фазы изучали фармакокинетику, фармакодинамику, эффективность и безопасность препарата у 7 детей в возрасте 11–17 лет с ПНГ [10]. Лечение экулизумабом привело к полному и стойкому подавлению гемолиза у всех пациентов (нормализация активности ЛДГ). Все показатели крови стабилизировались. Тяжелых лекарственных нежелательных явлений не зарегистрировано. Следует отметить, что в данном исследовании, как и в нашем наблюдении, у 3 из 7 больных ПНГ сочеталась с АА.

Заключение

Так как предполагается, что ПНГ-клон выявляется преимущественно у пациентов детского возраста с АА или миелодиспластическим синдромом, необходим скрининг таких больных для выявления субклинической ПНГ. При постановке диагноза детекция ПНГ-клона может дать отрицательный результат, но со временем клон может возникнуть или проявиться. В связи с этим для пациентов детского возраста с АА, даже при отсутствии у них клинических проявлений гемолиза, рекомендован скрининг на ПНГ во время постановки диагноза, а также как минимум 1 раз в год во время последующего наблюдения [3].

До появления экулизумаба основными методами лечения ПНГ в сочетании с костномозговой недостаточностью были гемотрансфузии и симптоматическая терапия, а также аллогенная ТКМ. Хотя последний метод позволяет добиться излечения от ПНГ, тем не менее ТКМ у таких пациентов сопровождается высоким риском развития осложнений и смерти [8, 9]. В настоящее время подходы к терапии изменились. Таргетная терапия моноклональными антителами к C5-компоненту комплемента (экулизумабом) приводит к значительному уменьшению или полному подавлению гемолиза и предотвращению жизнеугрожающих осложнений у пациентов с ПНГ [1, 3, 10]. Таким образом, на современном этапе диагноз ПНГ не рассматривается как показание для проведения ТКМ. В то же время экулизумаб не влияет на цитопению, связанную с сопутствующей недостаточностью костного мозга, поэтому ТКМ проводится в рамках стандартных показаний при аплазии кроветворения или в редких случаях трансформации ПНГ в миелодиспластический синдром/острый лейкоз [1, 3, 10].

В представленном наблюдении иммуносупрессивная терапия и введение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора пациентке с АА привели к частичному восстановлению гемопоэза, но тяжесть состояния больной определялась тяжелым течением хронического внутрисосудистого гемолиза и гемолитическими кризами, обусловленными ПНГ. Лечение экулизумабом позволило эффективно контролировать гемолиз, значительно снизить трансфузионную зависимость и улучшить качество жизни ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулагин А.Д., Лисуков И.А., Птушкин В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению пароксизмальной ночной гемоглобинурии. Клиническая фармакология и терапия 2015;24(1):18–26. [Kulagin A.D., Lisukov I.A., Ptushkin V.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical Pharmacology and Therapy 2015;24(1):18–26. (In Russ.)].
2. Hillmen P., Lewis S.M., Bessler M. et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1995;333:1253–8.
3. Новичкова Г.А., Петрова У.Н., Калинина И.И., Масчан А.А. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия у детей (обзор литературы). Доктор.ру 2016;5(122):15–
20. [Novichkova G.A., Petrova U.N., Kalinina I.I., Maschan A.A. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in children: literature review. Doktor.ru = Doctor.ru 2016;5(122):15–20. (In Russ.)].
4. Van den Heuvel-Eibrink M.M., Bredius R.G., te Winkel M.L. et al. Childhood paroxysmal nocturnal haemoglobinuria (PNH), a report of 11 cases in the Netherlands. Br J Haematol 2005;128: 571–77.
5. Curran K.J., Kernan N.A., Prockop S.E. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric patients. Pediatr Blood Cancer 2012;59:525–9.
6. Ware R.E., Hall S.E., and Rosse W.F. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med 1991;325:991–6.
7. Timeus F., Crescenzo N., Foglia L. et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria from the perspective of paediatric haematologists. Curr Drug Targets 2016 Apr 1. [Epub ahead of print].
8. Saso R., Marsh J., Cevreska L. et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol 1999;104:392–6.
9. de Latour R.P., Schrezenmeier H., Bacigalupo A. et al. Allogeneic stem cell transplantation in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Haematologica 2012;97(11):1666–73.
10. Reiss U.M., Schwartz J., Sakamoto K.M. et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer 2014;61(9):1544–50.

Дифференциальная диагностика мультикистозной дисплазии почки и нефробластомы

С.В. Каплунов, И.В. Ивашенко, А.В. Третьяков

ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78

Контактные данные: Сергей Владимирович Каплунов serjknv@yandex.ru

В статье представлен клинический случай, описывающий трудности лучевой и интраоперационной дифференциальной диагностики нефробластомы и мультикистозной почечной дисплазии у ребенка.

Ключевые слова: нефробластома, мультикистозная почка, дифференциальный диагноз, полихимиотерапия

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-84-87

Differential diagnosis of multicystic dysplastic kidney and nephroblastoma

S.V. Kaplunov, I.V. Ivashchenko, A.V. Tretyakov

Volgograd Regional Clinical Oncology Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia

The article presents a case report describing the difficulty of radiation and intraoperative differential diagnosis of nephroblastoma and multicystic dysplastic kidney in a child.

Key words: nephroblastoma, multicystic kidney, differential diagnosis, chemotherapy

Введение

Мультикистозная дисплазия представляет собой наиболее частую кистозную патологию почек у детей, чаще всего она бывает левосторонней (51,5–53,1 % случаев) и встречается преимущественно у мальчиков (58,8–59,2 % случаев) [1, 2]. Еще в 1936 г. Schwartz описал «одностороннюю мультикистозную почку» у 7-летнего мальчика с подозрением на опухоль Вильмса [3]. С тех пор в литературе неоднократно упоминается о необходимости дифференциальной диагностики этих 2 патологий. Особенно актуален этот вопрос, если учесть тот факт, что на фоне аномалий и пороков развития мочеполовой сферы частота появления нефробластомы значительно увеличивается. Риск развития нефробластомы при мультикистозной почке составляет в среднем 1:2000 случаев [4]. Мультикистозная дисплазия почки подразделяется на 2 формы: типичную (для нее характерно отсутствие паренхиматозной ткани и кровотока между крупными кистозными полостями) и солидную (мелкие кисты, между которыми определяется паренхиматозная ткань с редуцированным кровотоком, процесс нефрогенеза при этой форме еще не завершен и в силу присутствия незрелой мезенхимальной ткани повышен риск малигнизации) [5]. В нашем наблюдении мы столкнулись с проблемой дифференциальной диагностики мультикистозной почки и нефробластомы из-за необычного течения солидной формы мультикистозной дисплазии почки.

Описание случая

Мальчик, 9 месяцев, поступил в детское онкологическое отделение ГБУЗ «ВОКОД» 28.03.2016. Участковый педиатр (который был вызван домой в связи с повышением температуры тела) при пальпации обнаружил объемное образование в левой половине брюшной полости размером около 8 см в диаметре. При поступлении: состояние средней тяжести, периодически температура до субфебрильных цифр. Лабораторно: в общем анализе крови умеренная анемия (гемоглобин — 90–110 г/л), лейкоцитоз до $12,3 \times 10^9/\text{л}$, сдвига влево лейкоцитарной формулы нет, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) ускорена до 18 мм/ч, лактатдегидрогеназа — 302 Ед/л (норма до 250 Ед/л), креатинин — 55 мкмоль/л (норма до 110 мкмоль/л); в общем анализе мочи — протеинурия (0,28–0,45 г/л), лейкоцитурия (50–100 в поле зрения), микрогематурия (10–12 в поле зрения), альфа-фетопrotein — 13,5 МЕ/мл (норма до 5,5 МЕ/мл). Костный мозг — без метастатических клеток. По результатам ультразвукового исследования: левая почка увеличена в размерах — $8,0 \times 4,5$ см, признаки гидрокаликоза, в ср/3-н/3 имеется многокамерное кистоподобное образование размерами до $7,0 \times 6,0$ см.

Компьютерная томография (КТ) от 01.04.2016 с внутривенным контрастированием: гиподенсивно-гипоанскулярное образование $8,7 \times 6,6 \times 7,4$ см, занимающее

средний сегмент и нижний полюс левой почки, структура его с наличием многочисленных септ, формирующих кистоподобную строму, плотностные показатели кистоподобных участков от 0 до +15 ед НУ (не изменяют своих денситометрических показателей при контрастировании), плотностные показатели септальных перегородок от +35 до +110 ед НУ, отмечается продолженный рост опухолевой ткани в просвете лоханки (увеличена до 2 см в переднезаднем размере) и в просвете мочеточника (расширен от 1,2 см в проксимальном отделе до 0,5 см в дистальном отделе) на протяжении до 7 см, плотность интралоханочного и интрамочеточникового компонентов от +5 до +40 ед НУ, функция левой почки не прослеживается, накопление контрастного вещества происходит лишь в истонченных кортикальных участках измененной почечной паренхимы верхнего полюса почки, поступления контрастного вещества в лоханку и мочеточник нет, забрюшинные парааортальные лимфатические узлы на уровне левых почечных сосудов — единичные, без признаков активного накопления контраста, размерами до $0,9 \times 0,5$ см. Органы грудной клетки — без признаков метастатического поражения. Заключение КТ: учитывая продолженный рост опухолевой ткани в просвет лоханки и мочеточника, больше данных за злокачественную опухоль левой почки (нефробластома) (рис. 1–3).

От чрескожной тонкоигольной и TRU-CUT биопсии решено было отказаться в силу преимущественно кистозного типа опухолевого образования левой почки. На первом этапе лечения в рамках рекомендаций протокола SIOP Wilms Tumor 2001 г. данному ребенку проведена неоадьювантная полихимиотерапия (ПХТ) препаратами винкристин и актиномицин D в течение 4 нед. В процессе ПХТ отмечено учащение подъёмов температуры тела и увеличение цифр лихорадки до фебрильных (несмотря на проведение антибиотикотерапии защищенными цефалоспоридами 3-го поколения), усилилась лейкоцитурия до



Рис. 1. Аксиальный срез КТ на уровне левой почечной вены: мультикистозный тип почечного поражения, но имеется интралоханочный «опухолевый» тканевой компонент, лоханка указана стрелками



Рис. 2. Коронарный срез КТ: стрелками указан заполненный «опухолевой» тканью мочеточник левой почки

250 в поле зрения и протеинурия до 0,65 г/л, появился сдвиг влево лейкоцитарной формулы до 6 %, ускорение СОЭ до 25 мм/ч. Фебрильная лихорадка была расценена как проявление инфекции мочевых путей в сочетании с резорбцией продуктов лизиса опухолевых клеток на фоне ПХТ. Значимых проявлений миелодепрессии на фоне неоадьювантной ПХТ отмечено не было. При контрольном КТ-исследовании от 04.05.2016 уменьшения размеров «опухоли» левой почки и уменьшения «опухолевого» интралоханочно-мочеточникового компонента не отмечено, наоборот — размер основного «опухолевого» очага левой почки увеличился в среднем на 1 см.



Рис. 2. Коронарный срез КТ: стрелками указан заполненный «опухолевой» тканью мочеточник левой почки

Ребенок оперирован 11.05.2016 — лапаротомия, нефруретерэктомия слева, удаление парааортальных лимфоузлов слева в зоне левых почечных сосудов. Макроскопически можно было видеть, что почечная ткань субтотально замещена множественными кистозными полостями различных размеров, не сообщающимися между собой, лоханка и мочеточник увеличены в размерах — растянуты за счет наличия в их просвете «опухолевой» ткани (рис. 4–6). Данная «опухолевая» ткань не вращалась в слизистую оболочку лоханки и мочеточника и при рассечении стенки мочеточника имела вид лепка.

Послеоперационный период гладкий, заживление первичное.

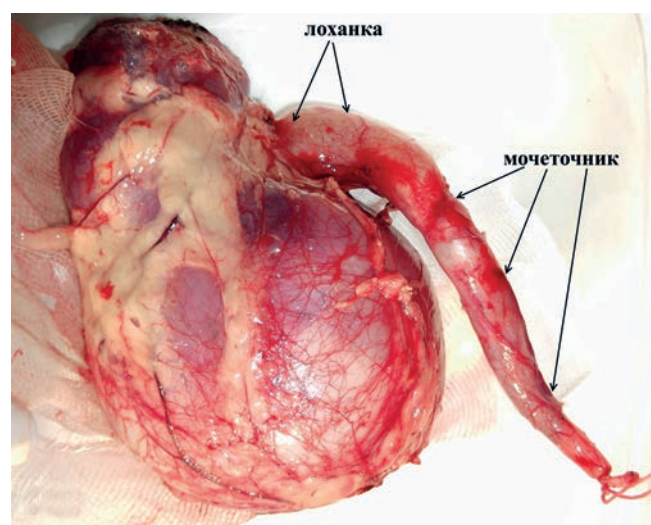


Рис. 4. Внешний вид макпрепарата: удаленная левая почка с мочеточником

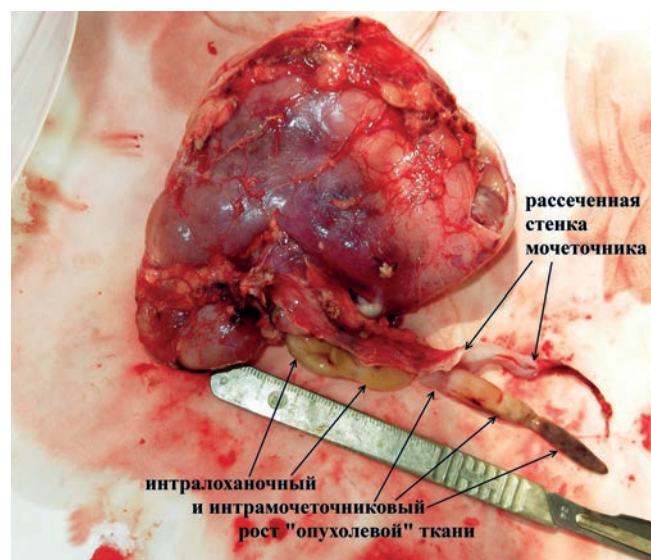


Рис. 5. Макпрепарат: рассечена стенка лоханки и мочеточника, видна «опухолевая» ткань, растущая в просвете лоханки и мочеточника



Рис. 6. Структура удаленной почки на разрезе: видны множественные кистозные полости различных размеров, не сообщающиеся между собой, и истонченный кортикальный слой верхнего полюса почки

Гистологическое исследование: мультикистозная почка, опухолевой ткани в макропрепарате не обнаружено, парааортальные лимфоузлы с явлениями хронического воспаления, ткань в просвете мочеточника и лоханки — слепок из слизи, бесструктурных масс, лейкоцитов, разрушенных клеток крови и слизистой мочевых путей, с участками кальцинации.

Таким образом, можно констатировать, что у мальчика имела место врожденная аномалия развития в виде мультикистозной дисплазии левой почки, которая симулировала развитие предполагаемой нефробластомы с наличием продолженного опухолевого интралоханочного и интрамочеточникового роста.

Заключение

Данный случай описывает нетипичную картину при мультикистозной дисплазии почки, что еще раз подчеркивает необходимость включения данной патологии в диагностический ряд при подозрении на злокачественную опухоль почки у детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Том 2. СПб.: Пит-Тал, 1997. С. 270. [Ashkraft K.U., Holder T.M. Pediatric Surgery. Vol. 2. Spb.: Pit-Tal, 1997. P. 270. (In Russ.)].
2. Schreuder M.F., Westland R., van Wijk J.A. Unilateral multicystic dysplastic kidney: a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transpl* 2009;24:1810–8.
3. Абдуллин А.К., Строчкова С.Е., Дауталинова Т.В. и др. Гидронефротическая форма мультикистозной дисплазии почки. *Российский электронный журнал лучевой диагностики* 2015;5(3):90–5. <http://www.rejr.ru>. [Abdullin A.K., Strochkova S.E., Dautalinova T.V. et al. Hydronephrotic form of multicystic dysplastic kidney. *Rossiyskiy elektronnyi zhurnal luchevoj diagnostiki* = Russian Electronic Journal of Radiology 2015;5(3):90–5. (In Russ.)].
4. Hains D.S., Bates C.M., Ingraham S., Schwaderer A.L. Management and etiology of the unilateral multicystic dysplastic kidney: a review. *Pediatr Nephrol* 2009;24(2):233–41.
5. Подуровская Ю.Л., Кучеров Ю.И., Демидов В.Н. и др. Реализация антенатально выявленных кистозных аномалий почек у новорожденных. Материалы XI Всероссийского научного форума «Мать и дитя». М., 2010. С. 599. [Podurovskaya Yu.L., Kucherov Yu.I., Demidov V.N. et al. Implementation of prenatally detected cystic kidney anomalies in newborns. Materials XI All-Russian scientific forum “Mother and Child”. M., 2010. P. 599. (In Russ.)].

Случай стромального варианта нефробластомы у ребенка 1 года

А.М. Чилилова, И.М. Юнусова, Б.М. Махачев, А.Д. Магомедов, Р.М. Имранова, Г.А. Гаджибалаева,
И.М. Аллахвердиева, А.С. Девришбекова, Б.К. Каримуллаева, Р.М. Идрисова

ГБУ РД «Детская республиканская клиническая больница им. Н.М. Кураева»;
Россия, 367027, Махачкала, просп. Акушинского, 7-я линия, 2А

Контактные данные: Асият Магомедовна Чилилова asiyat-1981@mail.ru

Нефробластома является одним из самых частых злокачественных новообразований детского возраста. Для правильного клинического ведения пациента и определения тактики химиотерапевтического лечения необходимо установление гистологического варианта нефробластомы и группы риска. В данном клиническом наблюдении представлен случай стромального варианта нефробластомы у ребенка первого года жизни.

Ключевые слова: нефробластома, стромальный вариант, злокачественное новообразование, химиотерапия, дети

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-88-90

The case report of stromal type nephroblastoma in child 1 year

A.M. Chililova, I.M. Yunusova, B.M. Mahachev, A.D. Magomedov, R.M. Imranova G.A. Gadjibalaeva,
I.M. Allahverdieva, A.S. Devrishbekova, B.K. Karimullaeva, R.M. Idrisova

Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev; 2A, 7 Line Akushinskogo Prosp., Makhachkala, 367027, Russia

Nephroblastoma is one of the most common tumours of children. For correct clinical management and determine of tactics of chemotherapy it is required to set histological type of nephroblastoma and risk group. In this clinical example presented the case of stromal type of nephroblastoma of children of first year of life.

Key words: nephroblastoma, stromal type, malignant neoplasm, chemotherapy, children

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) почек составляют 6 % всех ЗНО детского возраста [1]. Наиболее частая первичная злокачественная опухоль почек у детей — нефробластома, на долю которой приходится 85 % всех случаев опухолей почек в данной возрастной группе [2]. Опухоль трехкомпонентна и состоит из бластемного, стромального и эпителиального компонентов. В настоящее время применяется гистологическая классификация соответственно протоколу SIOP (International Society of Paediatric Oncology), согласно которому выделяют 3 группы гистологического риска: группа низкого риска, промежуточного и группа высокого риска [3, 4]. Принадлежность к той или иной группе риска определяет объем последующей терапии и прогноз заболевания. В данной статье описан клинический случай стромального варианта нефробластомы, относящийся к промежуточной группе риска.

Описание клинического случая

У ребенка в возрасте 2 месяцев при проведении планового абдоминального ультразвукового исследования (УЗИ) выявлено увеличение размеров правой почки. Одна-

ко никакой терапии или активного наблюдения не проводилось. В возрасте 1 года ребенок был госпитализирован в стационар в связи с возникновением рвоты. При поступлении состояние ребенка тяжелое, самочувствие страдает. Отмечаются вялость, слабость, снижение аппетита. При физикальном обследовании обращает на себя внимание увеличение живота в объеме за счет пальпируемого объемного образования плотнотканной консистенции, занимающее всю правую половину с переходом на левую сторону. По данным УЗИ органов брюшной полости (ОБП) и забрюшинного пространства визуализируется объемное образование неправильной формы, исходящее из правой почки, с прослеживанием кровотока. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) с контрастным усилением подтвердила наличие неоднородного мягкотканного образования, исходящего из среднего и нижнего сегментов почки размерами 97 × 110 × 85 мм, объемом 471 мл, верхний край которого на уровне Th10 позвонка, нижний край — на уровне S1 позвонка (рис. 1).

Образование оттесняет край печени кверху и кпереди, головку и тело поджелудочной железы и кишечника влево, смещая слегка брюшную аорту с ее ветвями, нижнюю полую вену влево (без явных признаков нарушения их

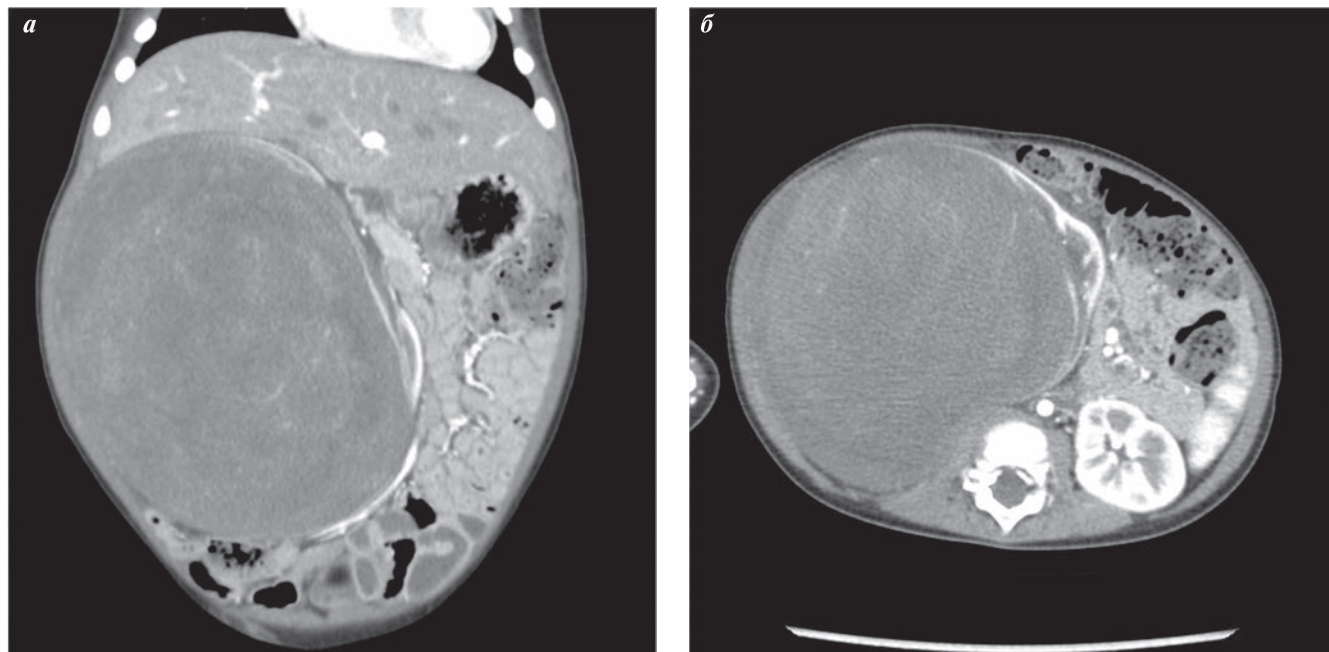


Рис. 1. МСКТ ОБП до начала терапии: а — фронтальная проекция, б — аксиальная проекция

целостности), тесно прилежит к большой поясничной мышце справа. Структура опухоли неоднородно мягкотканной плотности, собирательная система в сохраненной части почки резко деформирована. МСКТ органов грудной клетки патологии не выявила. Таким образом, на основании клиничко-рентгенологических данных установлен диагноз: нефробластома правой почки, локализованная форма.

Начата предоперационная химиотерапия (ХТ) по протоколу SIOP 2001 для пациентов с локализованной формой заболевания, включающая введение 2 препаратов (винкристин, актиномицин D) в течение 4 нед.

По данным МСКТ ОБП и забрюшинного пространства через 4 нед от начала предоперационной терапии отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема образования до 1090 мл (более чем в 2 раза). Ребенок заочно консультирован в одном из федеральных медицинских учреждений России. Рекомендовано проведение ХТ для пациентов с метастатической формой заболевания. По месту жительства продолжена ХТ тремя препаратами: винкристин, актиномицин D, доксорубицин в течение 3 нед. Вновь отмечена отрицательная динамика в виде увеличения объема образования до 2840 мл. Учитывая отрицательный эффект от проводимой терапии, ребенок был обсужден на консилиуме, где было принято решение о проведении оперативного этапа лечения с последующим гистологическим исследованием. Выполнена широкая трансректальная лапаротомия, опухоленефрэктомия справа (рис. 2). Макропрепарат: опухоль с частью паренхимы верхнего полюса правой почки размерами 210 × 185 × 148 мм, вес 2050 г (примерно 20 % от массы тела, вес ребенка — 11 кг). Капсула без повреждения (рис. 3).

При гистологическом исследовании выявлен стромальный вариант нефробластомы. Выполнен пересмотр гистопрепаратов в референс-центре (ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева). Диагноз подтвержден. Далее проведена послеоперационная ХТ по протоколу SIOP 2001 для пациентов с III стадией заболевания, промежуточной группой риска тремя препаратами с проведением лучевой терапии. После проведения 27 нед послеоперационной терапии в соответствии с протоколом по данным контрольного обследования констатирована ремиссия по основному заболеванию.

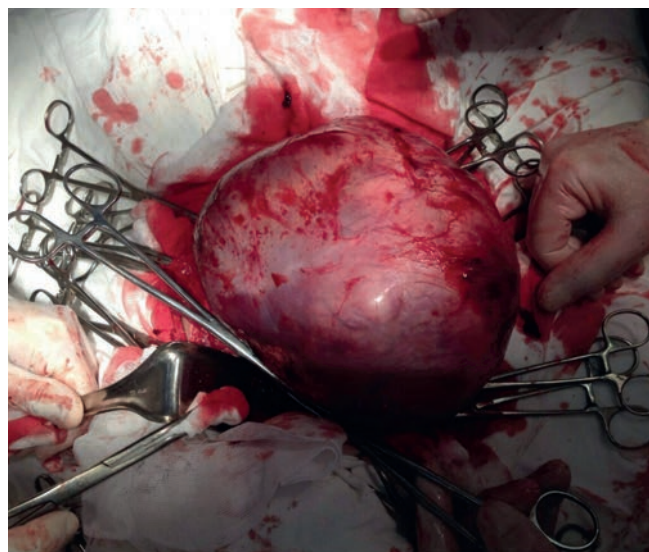


Рис. 2. Этап операции по удалению образования

В настоящее время состояние ребенка стабильное. Ребенок жив, без признаков болезни через 10 мес от момента установления диагноза. Продолжено динамическое наблюдение в рамках рекомендаций протокола.

Заключение

В данном случае эскалация ХТ и увеличение ее длительности не принесли желаемого эффекта, что возможно связано с выявлением стромального варианта нефробластомы.

Данный случай демонстрирует необходимость слаженной работы онкологов, хирургов, патоморфологов, лучевых терапевтов и врачей узких специальностей. Только мультидисциплинарный подход и тщательно организованная служба детской онкологии позволяют достичь хороших результатов даже в периферийных отделениях на базе многопрофильных больниц.



Рис. 3. Макропрепарат: опухоль с частью паренхимы верхнего полюса правой почки

ЛИТЕРАТУРА

1. Pastore G., Znaor A., Spreafico F. et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006;42(13):2103–14.

2. Vujančić G.M., Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. J Clin Pathol 2010;63(2):102–9.

3. Vujančić G.M., Sandstedt B., Harms D. et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of

Renal Tumors of Childhood. Med Pediatr Oncol 2002;38(2):79–82.

4. Kaste S.C., Dome J.S., Babyn P.S. et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. Pediatr Radiol 2008;38(1):2–17.

Роль сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином в дифференциальной диагностике 4-й и 4S стадии нейробластомы: описание клинического случая

Т.В. Шаманская, Д.Ю. Качанов, Ю.Н. Ликарь, А.П. Щербаков, С.Р. Варфоломеева
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Татьяна Викторовна Шаманская totti111@list.ru

В статье представлено описание клинического случая и сложность установления стадии заболевания у пациента первого года жизни с нейробластомой (НБ) шеи. Показан диагностический поиск, направленный на выявление отдаленных метастазов опухоли. Подчеркнута важность выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином для выявления отдаленных метастазов у пациентов с НБ и правильной стратификации пациентов на группы риска.

Ключевые слова: дети, нейробластома, 4S стадия, 4-я стадия, сцинтиграфия с ^{123}I -метайодбензилгуанидином, сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-4-91-95

The role of scintigraphy with ^{123}I meta-iodobenzylguanidine in the differential diagnosis of 4 and 4S neuroblastoma stage:
description of a clinical case

T.V. Shamanskaya, D.Yu. Kachanov, Yu.N. Likar, A.P. Shcherbakov, S.R. Varfolomeeva

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The article describes the clinical case and the complexity of the staging of the disease the patient's first year of life with neuroblastoma (NB) of the neck. Shows diagnostic search aimed at identifying distant metastasis of the tumor. Highlighted perform scintigraphy with ^{123}I meta-iodobenzylguanidine to detect distant metastases in patients with NB and correct stratification of patients into risk groups.

Key words: children, neuroblastoma, stage 4S, stage 4, scintigraphy with ^{123}I meta-iodobenzylguanidine, skeletal scintigraphy with bisphosphonates

Введение

Нейробластома (НБ) является наиболее частой злокачественной экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте 0–14 лет. НБ характеризуется значительной гетерогенностью молекулярно-генетических изменений, приводящих к развитию опухоли, что в свою очередь выражается в различных эпидемиологических характеристиках, клинических проявлениях, течении и прогнозе заболевания [1]. В отличие от других видов солидных злокачественных новообразований у детей при НБ выделяют 2 варианта метастатической формы заболевания (4S и 4-я стадия), характеризующиеся различным прогнозом и требующие дифференцированного терапевтического подхода. В связи с этим четкая дискриминация двух указанных стадий имеет важнейшее значение для правильной стратификации пациента на группы риска в рамках современных протоколов риск-адаптированной терапии и проведения адекватного противоопухолевого лечения [2].

4S стадия является уникальной метастатической формой НБ, которая характерна для пациентов первого года жизни с первичной локализованной опухолью и наличием метастазов в печени, коже и костном мозге (не более 10 % всех ядросодержащих клеток) [2]. Прогноз при этой стадии заболевания крайне гетерогенный. Часть пациентов с распространенным процессом и наличием жизнеугрожающих симптомов, а также при наличии амплификации гена *MYCN* будут требовать проведения полихимиотерапии (ПХТ), другая группа больных может быть оставлена под динамическим наблюдением без проведения ПХТ или после проведения неинтенсивной ПХТ, в случае хорошего ответа на последнюю. Однако выбор тактики ведения пациента требует полного обследования для четкого понимания степени распространенности процесса и оценки стадии заболевания.

Пациенты с 4-й стадией НБ в рамках существующих риск-адаптированных протоколов терапии могут быть отнесены в зависимости от возраста на момент

постановки диагноза и статуса гена *MYCN* к группе промежуточного или высокого риска.

В данной работе представлено описание диагностического поиска отдаленных метастазов у пациента первого года жизни с НБ шеи для правильной оценки распространенности опухолевого процесса.

Описание клинического случая

В возрасте 2 месяцев у ребенка отмечено появление птоза справа, проводилось динамическое наблюдение неврологом и педиатром. В возрасте 5 месяцев диагностирован синдром Горнера справа, рекомендовано выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ), однако возникшие технические трудности при ее выполнении привели к отказу со стороны родителей от дальнейшего дообследования. Через 2 нед мать ребенка самостоятельно заметила появление объемного образования на шее справа. Выполненное обследование в объеме ультразвукового исследования (УЗИ) мягких тканей шеи, компьютерной томографии (КТ) и МРТ подтвердило наличие объемного образования в области шеи справа (рис. 1).

При анализе полученных изображений были выявлены характерные признаки объемного образования нейrogenной природы, такие как типичная локализация, структура и характер накопления контрастного препарата. При КТ-исследовании определялось многоузловое мягкотканное образование, локализованное в области шеи справа с достаточно четкими, ровными контурами, неоднородное по своей структуре за счет наличия гиперденсивных компонентов, вероятнее всего — кальцинатов, неравномерно накапливающее контрастный препарат (степень накопления — более 25 HU). По данным МРТ образование характеризовалось практически изоинтенсивным сигналом на T2-взвешенных изображениях, низким сигналом на T1-взвешенных изображениях и, напротив, повышенным сигналом на

STIR. При внутривенном введении контрастного препарата выявлено умеренное накопление парамагнетика.

Морфологическое исследование костного мозга выявило наличие единичных атипичных клеток в одной точке, не превышающих 10 % числа ядродержащих клеток.

Через 5,5 мес от момента появления первой клинической симптоматики выполнена биопсия подчелюстного лимфатического узла. Гистологическое исследование, выполненное в лаборатории патоморфологии ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, выявило низкодифференцированную НБ с высоким индексом митоз-кариорексис. Цитогенетическое исследование с использованием методики флуоресцентной гибридизации *in situ* не показало наличия неблагоприятных молекулярно-генетических маркеров, таких как амплификация гена *MYCN*, делеция 1p и делеция 11q.

Обобщая полученные данные обследования и учитывая возраст пациента, стадия была трактована как 4S, и пациент был оставлен под динамическим наблюдением.

Однако через 3 нед от операции отмечено появление нового образования в области послеоперационного рубца.

Для дальнейшего обследования и лечения ребенок был госпитализирован в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Выполненное дообследование, включающее сцинтиграфию с метайодбензилгуанидином, меченым ^{123}I (^{123}I -МЙБГ), выявило патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) не только в проекции первичной опухоли на шее, но также очаг малых размеров, но высокой интенсивности в области позвонка L2 (рис. 2). Для лучшей оценки топографии первичной опухоли и в целях подтверждения специфического поражения позвонка было выполнено МРТ шеи и позвоночника, которое показало наличие изменений МР-сигнала с накоплением контрастного вещества в позвонках.

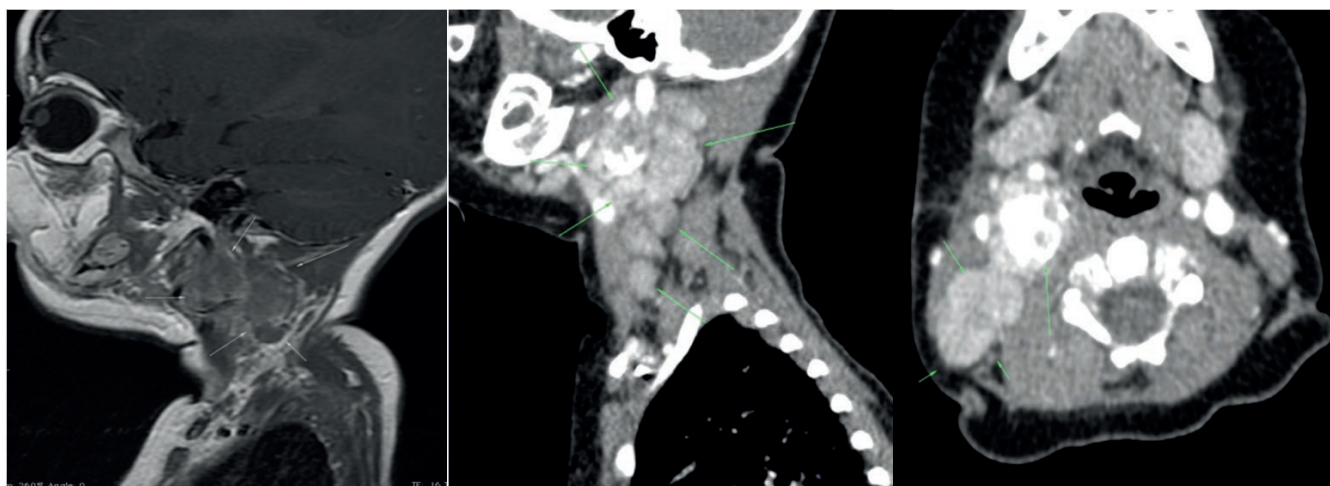
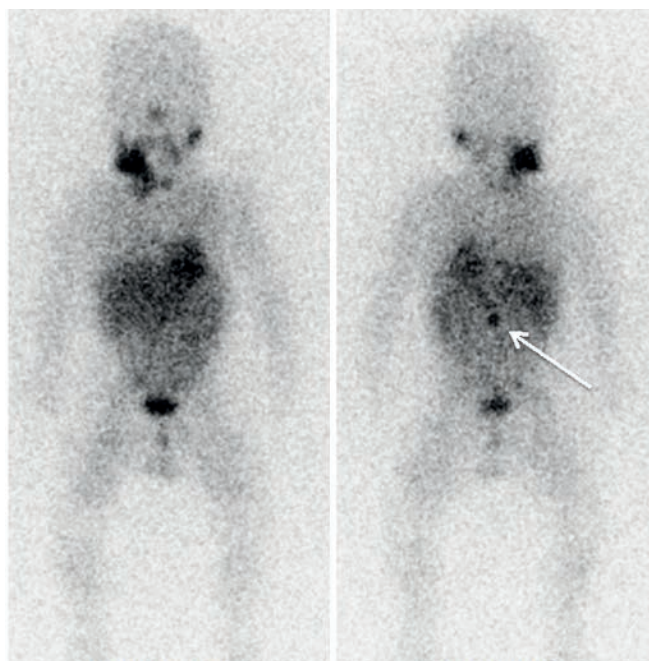


Рис. 1. МРТ и КТ области головы и шеи. Стрелками обозначена первичная опухоль



Вид спереди Вид сзади

Рис. 2. Сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ. Планарные изображения. Определяются очаги патологического накопления ^{123}I -МИБГ в области шеи справа и в проекции тела позвонка L2 (указано стрелкой)

При проведении МРТ выявлены участки измененного МР-сигнала от костной ткани тел позвонков с накоплением контрастного препарата, с учетом анамнеза и данных сцинтиграфии они носили вторичный характер. Наиболее крупный участок в позвонке L2 размерами около $1,7 \times 0,8 \times 1,0$ см (примерный объем участка около $0,7 \text{ см}^3$), менее крупный в L1 округлой формы диаметром около 8 мм и 2 участка с менее четкими контурами (при введении контрастного препарата отмечается накопление, но без четкой границы) в позвонках Th7 и Th9 (рис. 3).

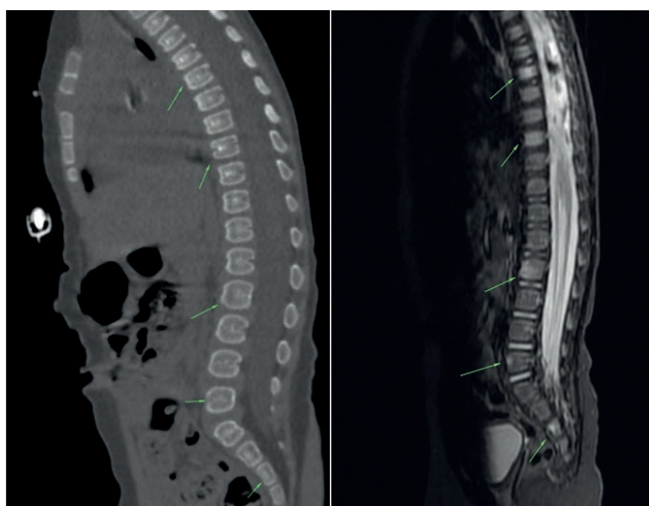


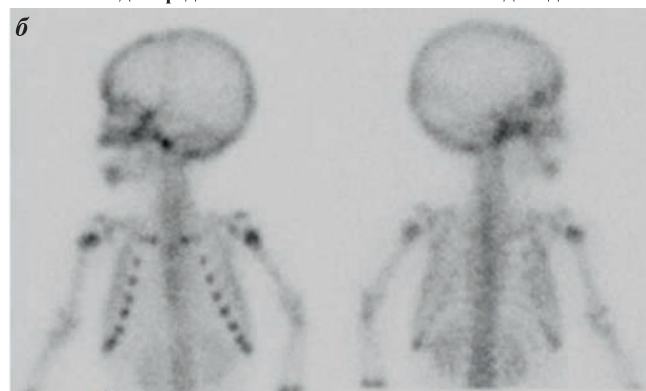
Рис. 3. МРТ позвоночника. Стрелками указаны патологические изменения в позвонках

Сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами, выполненная для исключения костных метастазов, не выявила изменений в указанных зонах (рис. 4).



Вид спереди

Вид сзади



Вид спереди

Вид сзади

Рис. 4. Сцинтиграфия костей скелета с бисфосфонатами. Планарные изображения в режиме все тело (а) и планарные прицельные изображения головы в боковых проекциях (б). На полученных планарных изображениях (а, б) визуализируется физиологическая (выраженная) фиксация РФП в зонах роста костей скелета. Очагов патологической гиперфиксации достоверно не выявлено

Таким образом, был установлен окончательный диагноз: низкодифференцированная НБ шеи справа, 4-я стадия по системе INSS (International Neuroblastoma Staging System – Международная система оценки стадии при НБ). Стадия трактовалась как 4-я за счет наличия очагового поражения костного мозга в позвонках, определяемого патологическим накоплением ^{123}I -МИБГ в данных областях. Учитывая возраст, стадию заболевания и данные цитогенетического исследования ткани опухоли, пациент был стратифицирован в группу промежуточного риска в рамках протокола Немецкой группы по лечению НБ NB-2004.

Обсуждение

Для диагностики нейрогенных опухолей используются различные методы, которые могут быть разделены на 2 группы. Анатомические методы, включающие УЗИ, КТ, МРТ, и функциональные, основанные на метаболической активности опухоли (определение уровня онкомаркеров — нейронспецифической енолазы, ферритина, метаболитов катехоламинов мочи). Методы ядерной медицины, включающие скintiграфию с ^{123}I -МЙБГ и скintiграфию костей скелета с бисфосфонатами, имеют большое значение и широко используются у пациентов с НБ для оценки распространения процесса и определения стадии опухолевого процесса.

Скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ может быть отнесена ко 2-й группе методов обследования и в настоящий момент является высокочувствительным и специфичным методом диагностики нейрогенных опухолей. В 90–95 % случаев отмечается накопление РФП у пациентов с НБ как в первичной опухоли, так и в отдаленных метастазах [3–6].

В течение последних 30 лет роль скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ в оценке распространенности процесса у пациентов с НБ не изменилась. Она является важнейшим диагностическим исследованием [5] и, как продемонстрировано на примере описанного нами пациента, не может быть полноценно заменена другими методами. Ограниченная доступность данной методики в России приводит к тому, что у многих больных с предполагаемым благоприятным прогнозом заболевания скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ не выполняется. Однако представленный случай убедительно свидетельствует о необходимости проведения всего комплекса обследований, рекомендованных пациентам с НБ, включая скintiграфию с ^{123}I -МЙБГ, для правильной оценки распространенности процесса и окончательного определения стадии заболевания. В рамках существующих рекомендаций скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ должна быть выполнена до проведения хирургического этапа лечения [7]. Наличие любого отдаленного очага патологического накопления РФП должно рассматриваться как метастатическое поражение. Тем не менее при сомнительных результатах требуется дополнительное обследование (рентгенография, КТ, при отрицательных результатах — МРТ) и/или биопсия подозрительного на метастатическое поражение очага [7]. Остеоскintiграфия позволяет выявить участки костных метастазов, сопровождающиеся поражением кортикального слоя, однако она не может выявить очаговое поражение костного мозга, что является характерной особенностью НБ. Значение скintiграфии костей скелета с бисфосфонатами для стадирова-

ния у пациентов с НБ до сих пор находится в стадии обсуждения. В ряде работ было показано, что оба метода могут быть использованы для определения наличия или отсутствия костных метастазов, но чувствительность остеоскintiграфии с бисфосфонатами в диагностике костных метастазов составляет 70–78 %, а специфичность — 51 % [4, 8].

Разница в механизме накопления и физиологическом распределении ^{123}I -МЙБГ и бисфосфонатов влияет на чувствительность 2 методов в выявлении костномозгового поражения. Так, в норме физиологическое накопление ^{123}I -МЙБГ в костной ткани практически не превышает фоновое. В свою очередь, интенсивность накопления бисфосфонатов в костной ткани напрямую зависит от выраженности процессов ремоделирования в пораженном участке кости. Поэтому при наличии костномозгового поражения, но без вовлечения в процесс кортикального слоя кости процессы ремоделирования в данной области не будут превосходить таковые в нормальной кости, что и не приведет к разнице накопления РФП.

Еще одним фактором, влияющим на чувствительность скintiграфии с бисфосфонатами, является «пристрастие» метастатических очагов при НБ локализоваться в области зон роста костей скелета. При такой локализации возможность дифференциальной диагностики между метастатическим распространением и физиологическим (повышенным) накоплением в зонах роста костей скелета существенно затруднена.

Изолированные очаги свечения должны также подтверждаться другими методами (КТ/МРТ и/или биопсия) [7].

В описанном нами клиническом случае отсутствие изменений в области позвонков по данным остеоскintiграфии при наличии активной аккумуляции ^{123}I -МЙБГ расценивается как очаговое поражение костного мозга. Костномозговое поражение было подтверждено результатами МРТ, которая также должна рассматриваться как важная методика оценки ^{123}I -МЙБГ-позитивных очагов у пациентов с НБ, особенно у детей первого года жизни, у которых принципиальным является дифференциация костномозгового поражения и истинных костных метастазов [9].

Заключение

Таким образом, описанный нами случай подчеркивает важность своевременного выполнения комплекса визуализационных методов исследования у пациентов с НБ, позволяющего четко оценить распространенность опухолевого процесса, что, в свою очередь, играет решающую роль в выборе тактики ведения пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheung N.K., Dyer M.A. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13(6):397–411.
2. Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В., Муфтахова Г.М., Варфоломеева С.Р. Нейробластома 4S стадии. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2014;13(2):9–19. [Kachanov D.Yu., Shamanskaya T.V., Muftakhova G.M., Varfolomeeva S.R. Stage 4S neuroblastoma. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2014;13(2):9–19. (In Russ.)].
3. Kushner B.H. Neuroblastoma: A disease requiring a multitude of imaging studies. *J Nucl Med* 2004;4:1172–88.
4. Rufini V., Shulkin B. The evolution in the use of MIBG in more than 25 years of experimental and clinical applications. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008;52(4):341–50.
5. Brisse H.J., McCarville M.B., Granata S. et al. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 2011;261:243–57.
6. Mueller W.P., Coppenrath E., Pfluger T. Nuclear medicine and multimodality imaging of pediatric neuroblastoma. *Pediatr Radiol* 2013;43:418–27.
7. Monclair T., Brodeur G.M., Ambros P.F. et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298–303.
8. Shulkin B.L., Shapiro B. Current concepts on the diagnostic use of MIBG in children. *J Nucl Med* 1998;39:679–88.
9. De Bernardi B., Gerrard M., Boni L. et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 2009;27(7):1034–40.



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)
Рекомбинантный фактор
свертывания крови VII

Октофактор

Мороктоког альфа
Рекомбинантный фактор
свертывания крови VIII

Иннонафактор

Нонаког альфа
Рекомбинантный фактор
свертывания крови IX

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ
ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКО-
МУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН
ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

РАННИЕ ДИАГНОСТИКА И НАЧАЛО ЛЕЧЕНИЯ ЧРЕЗВЫЧАЙНО ВАЖНЫ ПРИ ПНГ И аГУС ПОСКОЛЬКУ ОСЛОЖНЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ ФАТАЛЬНЫМИ⁴

ПНГ

ПНГ – ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НОЧНАЯ ГЕМОГЛОБИНУРИЯ

35%

всех пациентов с ПНГ погибают в течение 5 лет с момента постановки диагноза, несмотря на традиционную поддерживающую терапию⁵

- Причиной прогрессирования заболевания, развития осложнений и ранней смертности при ПНГ является хронический комплемент-опосредованный гемолиз²
- 40-67% всех летальных исходов при ПНГ связаны с венозными или артериальными тромбозами⁸
- У 64% пациентов с ПНГ развивается хроническая почечная недостаточность, ассоциированная с ранней смертностью⁸
- У пациентов высокой группы риска следует проводить скрининг-диагностику для выявления ПНГ^{5,9}

аГУС

аГУС – АТИПИЧНЫЙ ГЕМОЛИТИКО-УРЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

70%

пациентов с аГУС, имеющих самую распространенную мутацию⁴, умирают, нуждаются в диализе или приобретают терминальную стадию почечной недостаточности (ТСПН) в течение 1 года⁴

⁴CFH-мутация наиболее широко распространена в популяции

- При аГУС в результате неконтролируемой активации комплемента развивается системная тромбоцитарная микроангиопатия (ТМА)^{4,10-14}
- От 33% до 40% всех пациентов погибают, или у них отмечается прогрессирование болезни до ТСПН после первой манифестации заболевания^{4,10}
- Плазмообмен/инфузии плазмы не способны остановить хроническую неконтролируемую активацию комплемента, основную причину ТМА при аГУС^{10,13,15-20}
- Существует обоснованный алгоритм дифференциальной диагностики при аГУС⁹

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата СОЛИРИС® (SOLIRIS®) (в сокращении)

Регистрационный номер: ЛП-001159

Торговое название: Солирис®

МНН: экулизумаб (eculizumab)

Лекарственная форма: Концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: 1 мл препарата содержит: активное вещество: экулизумаб 10,0 мг

Описание: Прозрачный бесцветный раствор.

Показания к применению: Препарат Солирис® показан для лечения больных с: 1) Пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ). Эффективность лекарственного препарата Солирис® подтверждена у пациентов с гемолизом и сопутствующими клиническими симптомами, свидетельствующими о высокой активности заболевания, вне зависимости от потребности в гемотрансфузиях в анамнезе.

2) Атипичным гемолитико-уремическим синдромом (аГУС).

Противопоказания: Повышенная чувствительность к экулизумабу, белкам мышиного происхождения или другим компонентам препарата; Период грудного вскармливания. Для больных ПНГ: Активная инфекция *Neisseria meningitidis*; Отсутствие вакцинации против *Neisseria meningitidis*. Для больных аГУС: см. полную версию инструкции.

С осторожностью: Учитывая механизм действия препарата Солирис®, он должен с осторожностью назначаться больным с активными системными инфекциями. У больных с нарушениями функции печени в связи с отсутствием клинического опыта.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания: Не проводилось контролируемых исследований препарата при беременности.

Способ применения и дозы: Внутривенно капельно в течение 25-45 минут для взрослых и в течение 1-4 часов для пациентов детского возраста. ПНГ: Курс лечения для взрослых больных (старше 18 лет) включает 4-недельный начальный цикл с последующим циклом поддерживающей терапии. Начальный цикл: 900 мг препарата Солирис® 1 раз в неделю в течение 4 недель. Поддерживающая терапия – 900 мг препарата Солирис® на 5-ой неделе с последующим введением 900 мг препарата Солирис® каждые 14±2 дней. Для больных ПНГ младше 18 лет доза препарата Солирис® определяется в зависимости от веса ребенка. Для больных аГУС – см. полную версию инструкции.

Введение дополнительной дозы препарата Солирис® требуется в случае проведения плазмафереза, обменного переливания плазмы или инфузии свежезамороженной плазмы.

Побочное действие: Наиболее частым нежелательным явлением при лечении экулизумабом являлась головная боль (отмечалась, главным образом, в начальном цикле терапии). Наиболее тяжелым нежелательным явлением являлся менингококковый сепсис. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: Часто – лейкопения, тромбоцитопения, гемолиз⁸; Нечасто – коагулопатия, агглютинация эритроцитов, нарушения свертывания крови, анемия, лимфопения. Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования: Нечасто – миелиодиспластический синдром, меланома. Нарушения со стороны сердца: Нечасто – ощущение сердцебиения. Нарушения со стороны сосудов: Часто – снижение артериального давления; Нечасто – гематома, повышение артериального давления, злокачественная гипертензия, «приливы» крови, заболевания вен. Нарушения со стороны других систем и органов, инфекционные и паразитарные заболевания, общие расстройства и нарушения в месте введения, лабораторные и инструментальные данные и дополнительная информация – см. полную версию инструкции. Обобщенный анализ данных по безопасности не выявил различий профиля безопасности у детей в возрасте от 11 до 18 лет и взрослых больных ПНГ. У детей наиболее часто отмечалась головная боль.

Передозировка: Случаи передозировки экулизумаба неизвестны.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами: Препарат Солирис® допускается смешивать только с 0,9% раствором натрия хлорида, 0,45% раствором натрия хлорида или 5% раствором декстрозы (глюкозы) для инъекций.

Особые указания: Применение препарата Солирис® должно проводиться под наблюдением врача. Не вводить препарат внутривенно струйно! Солирис® не оказывает влияния на асплетический компонент анемии у больных ПНГ. Менингококковая инфекция: механизм действия препарата Солирис® предполагает повышение риска развития менингококковой инфекции (*Neisseria meningitidis*) на фоне его применения. Для того, чтобы уменьшить вероятность инфицирования, всем больным необходимо проводить вакцинацию против менингококка за 2 недели до применения препарата Солирис®. Наиболее предпочтительна конъюгированная тетравалентная вакцина против серотипов А, С, У и W135. Все больные должны быть проинформированы о ранних симптомах менингококковой инфекции и о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью.

Лабораторный контроль при лечении ПНГ: У больных ПНГ на фоне лечения препаратом Солирис® для контроля выраженности внутрисосудистого гемолиза необходимо определение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови.

Прекращение лечения больных ПНГ: Больные, для которых терапия препаратом Солирис® была прекращена, должны находиться под медицинским наблюдением для обеспечения контроля за интенсивностью внутрисосудистого гемолиза.

Форма выпуска: Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл.

Условия хранения: В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 °С, не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности: 2,5 года

Условия отпуска: Отпускают по рецепту.

Название и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение (Владелец РУ): Алексис Фарма Интернэшнл С.А.Р.Л., Авенидо до Трибунал Федераль 34, 1005 Лозанна, Швейцария.

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России: ООО «Алексис Фарма», 143421 Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия» Бизнес-центр «Рига-Лэнд», Блок Б, этаж 2
Тел.: (495) 280 17 01

Для получения дополнительной информации см. полную инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата экулизумаб (СОЛИРИС®).

Литература: 1. Borowitz M, Craig FE, DiGiuseppe JA, et al. Cytometry Part B. 2010;78B:211-230. 2. Richards SJ, Barnett D. Clin Lab Med. 2007;27:577-590. 3. Ariceta G, Bebas N, Johnson S, et al. Pediatr Nephrol. 2009;24:687-696. 4. Caprioli J, Norris M, Broschi S, et al. Blood. 2006;108:1267-1279. 5. Hillmen P, Lewis SM, Besler M, et al. N Engl J Med. 1995;333:1253-1258. 6. Brodsky RA. Blood Rev. 2008;22:65-74. 7. Hillmen P, Muus P, Dührsen U, et al. Blood. 2007;110:4123-4128. 8. Hillmen P, Edelstein K, Kelly R, et al. Am J Hematol. 2010;85:553-559. 9. Data on file. Alexion Pharmaceuticals, Inc. 2012. 10. Norris M, Caprioli J, Broschi S, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2005;5:844-859. 11. Loral C, Norris M, Frémeaux-Bacchi V. Pediatr Nephrol. 2008;23:1957-1972. 12. Salilew M, Daniel L, Pierreschi M, et al. Nephrol Dial Transplant. 2010;25:2028-2032. 13. Neuhoff T, Calonder S, Leumann EP, Arch Dis Child. 1997;76:518-521. 14. Langman CB. Poster 0490. Presented at the 17th Congress EHA. 15. Loral C, Garnier A, Seller-Leclerc AL, et al. Semin Thromb Hemost. 2010;36:673-681. 16. Remuzzi G, Ruggenenti P, Colanin M, et al. Am J Transplant. 2005;5:1146-1150. 17. Maché C, Acham-Roschitz B, Frémeaux-Bacchi V, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1312-1316. 18. Vergouwens MD, Adriani KS, Roos YB, et al. Am J Neuroradiol. 2008;29:e3419. Malina M, Gulati A, Majid MA, et al. Pediatr Nephrol. 2011;26:1678. 20. Lavekk A, Leroy S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Pediatr Nephrol. 2007;22:1967-1970. 2011;26:1678.

ООО «Алексис Фарма»,
143421, Московская область, Красногорский район, 26 км автодороги «Балтия», Бизнес-центр «Рига-Лэнд», Блок Б, этаж 2
Тел.: +7 (495) 280 17 01

ALEXION

RUJMB-PN/16/0001_10/03/2016

Аспергиллёз

Фузариоз

Устойчивый к флуконазолу
инвазивный кандидоз

Кандидемия

у пациентов без нейтропении

Сцеодоспориоз

Инвазивный аспергиллёз занимает 1-е место в структуре ИГИ* у детей с онкогематологическими заболеваниями¹

- Вифенд – уровень рекомендаций A1 при инвазивном аспергиллёзе у детей (ECIL 4 для педиатрических пациентов, 2012 г.)²
- Наличие у Вифенда инфузионной и пероральных форм предоставляет возможность проведения ступенчатой терапии (лиофилизат для в/в 200мг, суспензия 40мг/мл, таб. 200мг)³



*ИГИ – инвазивные грибковые инфекции

Краткая информация по применению препарата Вифенд®

Международное непатентованное название: вориконазол.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковый препарат системного применения

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь

Фармакологические свойства: вориконазол – противогрибковый препарат широкого спектра действия из группы триазолов, его механизм действия связан с ингибированием деметилирования Ил-строгола, опосредованного грибковым цитохромом P450 – ключевую роль в биосинтезе эргостерола. *In vitro* обладает широким спектром противогрибкового действия: активен в отношении *Candida* spp. (включая штаммы *C. krusei*, устойчивые к флуконазолу, и резистентные штаммы *C. glabrata* и *C. albicans*), а также проявляет фунгицидный эффект в отношении всех изученных штаммов *Aspergillus* spp. и патогенных грибов, ставших актуальными в последнее время, включая *Scedosporium* spp. или *Fusarium* spp., которые ограничены чувствительны к существующим противогрибковым средствам.

Показания к применению:

- Инвазивный аспергиллёз;
- Кандидемия у пациентов без нейтропении;
- Тяжелые инвазивные кандидозные инфекции (включая *C. krusei*);
- Кандидоз пищевода;
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp.;
- Другие тяжелые инвазивные грибковые инфекции при непереносимости или неэффективности к другим лекарственным средствам;
- Профилактика «прорывных» грибковых инфекций у пациентов со сниженной функцией иммун-

ной системы, хронической и нейтропенией, из группы высокого риска (рецидивной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, больные с рецидивом лейкоза).

- Профилактика инвазивных грибковых инфекций у пациентов группы высокого риска, таких как рецидивной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Противопоказания: Вифенд противопоказан больным с гиперчувствительностью к вориконазолу или любому другому компоненту препарата. Противопоказано одновременное применение Вифенда и следующих препаратов: субстраты изофермента CYP3A4 – терфенадин, астемизол, цизаприд, тилудин или тиликсин; сирингизм; рифалтицин, карбамазепин и длительно действующие барбитураты (фенобарбитал); рифабутин; эфавиренз в высоких дозах (400 мг и выше один раз в сутки); ритонавир (400 мг и выше два раза в сутки); алкалоиды спорыньи (эрготамин, дигидроэрготамин), являющиеся субстратами кофермента CYP3A4; звероход продвинутой (индуктор цитохрома P450 и P-гликопротеина).

Вифенд противопоказан детям в возрасте младше 2 лет, а также при дефиците сахаразы/изомальтазы, непереносимости фруктозы, глюкозотактозной мальабсорбции.

С осторожностью: повышенная чувствительность к другим препаратам – производным азолов. Тяжелая степень недостаточности функции печени, тяжелая степень недостаточности функции почек. Эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз, гипопаратиреизм и гипокальциемия. Сахарный диабет. Вориконазол следует применять с осторожностью у пациентов с проаритмическими состояниями: врожденное или приобретенное увеличение интервала QT; кардиомиопатия, в особенности с сердечной недостаточностью; синусовая брадикардия; наличие симптоматической аритмии; одновременный прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT.

Способ применения и дозы: назначение Вифенда следует начинать с внутривенного введения в рекомендуемой насыщающей дозе, чтобы уже в первый день добиться адекватной концентрации в плазме крови. Внутривенное введение следует продолжать как минимум 7 дней, после чего возможен переход на пероральный прием препарата при условии, что пациент способен принимать лекарственные средства для приема внутрь.

Взрослые и подростки от 12 лет до 18 лет: в первые сутки по 6 мг/кг каждые 12 часов (насыщающая доза), далее по 3-4 мг/кг каждые 12 ч (поддерживающая доза). Дети от 2 до 12 лет и подростки от 12 до 14 лет с массой тела менее 50 кг: в первые сутки 9 мг/кг 2 раза (насыщающая доза), далее по 8 мг/кг каждые 12 часов (поддерживающая доза).

Побочное действие: наиболее распространенными нежелательными реакциями являются зрительные нарушения, лихорадка, сыпь, рвота, тошнота, диарея, головная боль, периферические отеки и боль в животе. Нежелательные реакции обычно легко или умеренно выражены. Зрительные нарушения (затуманивание зрения, изменение цветового зрения или фотофобия) являются преходящими и полностью обратимыми; в большинстве случаев они исчезают спонтанно в течение 60 мин. Во время лечения могут развиваться нарушения функции печени (токсический гепатит, печеночная недостаточность).

Взаимодействие с лекарственными препаратами. Вориконазол метаболизируется под действием изофермента цитохрома P450. Ингибиторы или индукторы этих изоферментов могут вызвать соответствующее повышение или снижение концентраций вориконазола в плазме крови.

Полная информация по препарату Вифенд содержится в инструкции по медицинскому применению

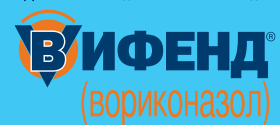
Список литературы

1. Meirav Mor, Gil Galad, Liora Kornreich, et al. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:1092–1097. 2. ECIL 4 – Pediatric Group Considerations for Fungal Diseases and Antifungal Treatment in Children, 2012 (<http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Documents/ECIL%204%202011%20Paediatric%20guidelines%20Fung%20and%20antifungals.pdf>) 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вифенд®, Регистрационные номера: П № 015539; П № 015540; АП-002080.



ООО «Пфайзер», Россия, 123112, Москва,
Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00.

Эффективность, когда это особенно необходимо



PP-VTE-RUS-0002 от 01.07.2016