

Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

Том 7
Vol.
№ 1
2020
Издается с 2014 года

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

В НОМЕРЕ:

Оригинальные исследования
и обзоры литературы
Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения
Clinical cases

Страничка медицинской сестры
Page of the nurse

Новости нашего сообщества
News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»

НОДГО

НАЦИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГЕМАТОЛОГОВ И ОНКОЛОГОВ
National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists



ПОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ, ОБОРУДОВАНИЯ И МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ ПО ВСЕЙ ТЕРРИТОРИИ РОССИИ



2001
ГОД СОЗДАНИЯ



№ 4
В РЕЙТИНГЕ
ПОСТАВЩИКОВ НА
БЮДЖЕТНОМ РЫНКЕ*



85
СУБЪЕКТОВ РФ



10 500
ПЛОЩАДЬ СКЛАДА



GSP/GDP
ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА



 www.irwin2.ru

 +7 (495) 800-77-87

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

ВХОДИТ В ГК «ФАРМЭКО»



фармэко

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.

С 2017 года журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

ежеквартальный научно-практический рецензируемый журнал



Российский журнал ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ и ОНКОЛОГИИ

НОДГО

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 по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, ученый секретарь Института онкологии, радиологии и ядерной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Сагоян Гарик Барисович, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

О С Н О В А Н В 2 0 1 4 Г .

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, 2020

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

Статьи направлять по адресу:
127055, Москва, ул. Новолесная, 5.
Тел.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pf
E-mail: info@nodgo.org

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

*Руководитель проекта,
размещение рекламы 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

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

Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2020. Том 7. № 1. 1–90.
Подписной индекс в каталоге «Пресса России» – 93505

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Тираж 3000 экз.

Том 7
№ 1
2020

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазил Иноятович, член-корреспондент РАН, д.б.н., профессор, научный руководитель Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, профессор ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», заведующий отделом биофизики и системной биологии и лабораторией биофизики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Афанасьев Борис Владимирович, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, директор Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, заведующий кафедрой гематологии, трансфузиологии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Белогорова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Володин Николай Николаевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделом неонатологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Гончарова Ирина Викторовна, врач-гематолог, врач-онколог высшей квалификационной категории, заведующая отделением онкологии и гематологии ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Министерства здравоохранения Калининградской области (Калининград, Россия)

Ерега Елена Петровна, заведующая отделением детской онкологии и гематологии КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края (Хабаровск, Россия)

Казарян (Шарапова) Гузель Рафаиловна, заведующая детским онкологическим отделением БУ ХМАО – Югры «Нижневартовская окружная клиническая детская больница» (Нижневартовск, Россия)

Качанов Денис Юрьевич, д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии и отделом исследования эмбриональных опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Дмитрий Витальевич, к.м.н., заместитель медицинского директора – главный врач ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Масчан Алексей Александрович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский 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 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Минкина Людмила Михайловна, к.м.н., руководитель Краевого детского онкогематологического центра ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1» (Владивосток, Россия)

Мякова Наталья Валериевна, д.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Новичкова Галина Анатольевна, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцев Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, президент ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, член правления Союза педиатров, президент Национального общества детских гематологов и онкологов (Москва, Россия)

Румянцев Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, проректор по стратегическому развитию ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заведующий кафедрой трансляционной и регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Московский физико-технический институт (государственный университет)» (Москва, Россия)

Скоробогатова Елена Владимировна, д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Тутельян Алексей Викторович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии и лабораторией молекулярной визуализации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

Накагавара Акира, профессор, президент фонда SAGA HIMAT (Япония)

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

The Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology is member of Scientific Electronic Library and Russian Science Citation Index (RSCI) since 2014, have Impact-Factor.

Journal is registered in Cross Ref from 2015, all manuscripts will be indexed with the help of digital DOI identification.

Electronic version of Journal is represented in the leading Russian and World e-libraries including EBSCO since 2015.

Journal includes to the list of leading peer-reviewed scientific journals, which publish the main scientific results of dissertations on competition the degree of doctor and candidate of Sciences since 2017.

quarterly scientific-and-practical peer-reviewed journal



Russian Journal of PEDIATRIC HEMATOLOGY and ONCOLOGY

NSPHO

National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists

Associated member of the Russian National Medical House and Russian Union of Pediatricians

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARIES

Shamanskaya Tatyana V., *Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Academic Secretary of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Sagoyan Garik B., *Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

FOUNDED IN 2014

Journal registered in the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technology and Mass Communications (Roskomnadzor)
ПИ № ФС 77-57084 from 03 March 2014
© NSPHO, 2020

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

Manuscripts should be presented to:
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055
Tel.: +7 964-584-62-41
www.nodgo.org, nodgo.pdf
E-mail: info@nodgo.org

Publisher:
JSC “Graphica”,
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055
<http://journal.nodgo.org/jour>

Project Head,
advertising V.A. Klyukovkin
E-mail: vak@nodgo.org
Managing Editor T.V. Klyukovkina
E-mail: tvk@nodgo.org
Corrector V.D. Morozova
Journal subscription
E-mail: podpiska@nodgo.org

In case of or partial reprint, reference to the “Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology” is mandatory.

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2020. Vol. 7. № 1. 1–90.

Subscription index in the “Russian Press”
catalogue – 93505

Printed in JSC “Graphica”
Circulation: 3,000 copies

Vol. 7
№ 1
2020

EDITORIAL BOARD

Ataullakhanov Fazoil I., *Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Biol.), Professor, Scientific Director of the Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Professor of Moscow State University, Head of the Department of Biophysics and Systems Biology and Laboratory of Biophysics of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Afanasyev Boris V., *Dr. of Sci. (Med.), 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., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Children's Oncology Department at the Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological), Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy of the Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)*

Volodin Nicolay N., *Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Head of Department of Neonatology of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Goncharova Irina V., *Hematologist, Oncologist of Highest Qualification Grade, Head of the Oncology and Hematology Department of the Children's Regional Hospital of the Kaliningrad Region, Chief Freelance Pediatric Oncologists and Hematologists at the Ministry of Health of Kaliningrad region (Kaliningrad, Russia)*

Erega Elena P., *Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at "Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich" (Khabarovsk, Russia)*

Kazaryan (Sharapova) Gouzel R., *Head of the Children's Oncology Department "Nizhnevartovsk District Children's Clinical Hospital" (Nizhnevartovsk, Russia)*

Kachanov Denis Yu., *Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology and Department of Embryonic Tumor Research at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Litvinov Dmitry V., *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Medical Director – Senior Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Maschan Alexey A., *Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of the Institute of Children Hematology, Immunology and Cell Technologies at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Maschan Mikhail A., *Dr. of Sci. (Med.), Deputy General Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director of School of Molecular and Experimental Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Minkina Ludmila M., *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Regional Children's Oncohematological Center of the "Regional Children's Clinical Hospital № 1" (Vladivostok, Russia)*

Myakova Natalya V., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief Medical Officer at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Novichkova Galina A., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, General Director at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Rumyantsev Alexander G., *Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians, President of the National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists (Moscow, Russia)*

Rumyantsev Sergey A., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Vice-Rector for Strategic Development of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Head of Translational and Regenerative Medicine Department of Moscow Institute of Physics and Technology (State University), (Moscow, Russia)*

Skorobogatova Elena V., *Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)*

Tutelyan Alexey V., *Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Infections Associated with Health Care, Central Research Institute of Epidemiology, Head of the Department of Molecular Immunology, Infectology and Pharmacotherapy, and the Laboratory of Molecular Imaging of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the problem commission "Nosocomial infections" of the Scientific Council of the Russian Academy of Sciences on epidemiology, infectious and parasitic diseases (Moscow, Russia)*

Fechina Larisa G., *Cand. of Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Chief Physician for Oncology and Hematology of Region Children's Clinical Hospital № 1, Head of the Interregional Center for Pediatric Oncology and Hematology (Yekaterinburg, Russia)*

Yudina Natalia B., *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncohematology of Chemical Therapy at Voronezh Regional Children Clinical Hospital № 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region (Voronezh, Russia)*

FOREIGN EDITORS

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)*

Nakagavara Akira, *Professor, President SAGA HIMAT Foundation (Heavy Carbon Ion Beam Radiation Cancer Therapy Center) (Japan)*

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



*Рекомбинантные
технологии
для полноценной жизни*

Коагил-VII

Эптаког альфа (активированный)

Регистрационный номер: ЛСР-010225/09 от 15.12.2009. Торговое название препарата: Коагил-VII. МНН: эптаког альфа (активированный). Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

1 ФЛАКОН С ПРЕПАРАТОМ СОДЕРЖИТ, мг:

Эптаког альфа (активированный)	1,20 (60 КЕД/ 60 тыс. МЕ)	2,40 (120 КЕД/ 120 тыс. МЕ)	4,80 (240 КЕД/ 240 тыс. МЕ)
натрия хлорид (Eur. Ph.)	5,84	11,68	23,36
кальция хлорида дигидрат (Eur. Ph.)	2,94	5,88	11,76
глицилглицин (Eur. Ph.)	2,64	5,28	10,56
полисорбат-80 (Eur. Ph.)	0,14	0,28	0,56
маннитол (Eur. Ph.)	60,00	120,00	240,00

1КЕД соответствует 1000 МЕ. Растворитель — вода для инъекций. 1 мл приготовленного раствора содержит эптаког альфа (активированный) — 0,6 мг. Фармакотерапевтическая группа: гемостатическое средство. Код АТХ: B02BD08.

Показания к применению:

Для остановки кровотечений и профилактики их развития при проведении хирургических вмешательств и инвазивных процедур у пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора к факторам свертывания крови VIII или IX; врожденным дефицитом фактора свертывания крови VII; тромбастенией Гланцмана при наличии антител к гликопротеинам IIb-IIIa и рефрактерностью (в настоящем или прошлом) к трансфузиям тромбоцитарной массы.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность к белкам мышей, хомячков или коров, а также к активному компоненту препарата и вспомогательным веществам.

ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОЛЕЕ ПОДРОБНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Производитель: АО «ГЕНЕРИУМ», Россия
Держатель РУ: АО «Эс Джи Биотех», Россия

Все претензии по качеству и/или нежелательным явлениям на территории РФ отправлять по адресу: АО «Эс Джи Биотех», Российская Федерация, 601125, Владимирская область, Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Владимирская, д.18, офис 26, тел. +7 (49243) 7-31-15, email: pv@sgbiotech.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ	10
--------------------------	----

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Р.И. Пименов, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский, О.П. Близнаков, Е.В. Михайлова, С.Н. Михайлова, А.Л. Никулина, А.А. Малахова, Г.Б. Сагоян, О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова, С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков</i> Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений	12
<i>Л.А. Мартынов, Н.В. Матинян, А.П. Казанцев, Е.И. Белоусова</i> Применение бронхоблокаторов при торакальных операциях в детской онкологии	22
<i>А.С. Наумова, О.А. Тиганова, Л.И. Ильенко, Д.Б. Лаврухин, К.Л. Кондратчик, О.И. Байбак, Г.О. Бронин, М.А. Мальцева, Г.Н. Махмудова, Т.Ж. Махортых, О.Ю. Муторова, Н.В. Непокучицкая, Т.С. Сапелкина, И.Я. Томилин, О.Ю. Фукс, Е.А. Шершакова</i> Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GPOH-HD-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»	31

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>А.Ю. Смирнова, А.Ю. Гончаров, Ю.В. Диникина, А.В. Ким, В.А. Хачатрян, М.Б. Белогурова</i> Атипичские тератоидно-рабдоидные опухоли: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы	41
<i>Э.Ф. Валиахметова, Л.И. Папуша, Л.А. Ясько, А.Е. Друй, С.К. Горельшев, А.И. Карачунский</i> Хорионидкарциномы у детей: обзор литературы	51
<i>Ю.Н. Ликарь, Д.Г. Ахаладзе, А.Г. Румянцев</i> Гепатобилиарная скintiграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры)	62

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Н.Н. Иванова, А.М. Митрофанова, Д.В. Шевцов, И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачёв</i> Незрелая тератома шеи у новорожденного	70
<i>Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, П.А. Керимов, О.А. Капкова, М.А. Рубанский, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, Н.В. Матинян, Е.В. Михайлова, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева</i> Врожденная инфантильная фибросаркома мягких тканей грудной стенки слева (описание клинического случая и обзор литературы)	75

СТРАНИЧКА МЕДИЦИНСКОЙ СЕСТРЫ

<i>Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова</i> Правила безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами	82
--	----

ТЕ, КТО СИЛЬНЕЕ НАС

От редакции	83
Поздние эффекты со стороны легочной системы	84

НАША ИСТОРИЯ

30 лет кафедре детской онкологии	87
--	----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ НОДГО

Совещание главных внештатных детских специалистов гематологов и онкологов	89
Добиться снижения смертности от рака невозможно без качественной ранней диагностики	89
Вручение премии «Мы будем жить!»	90

CONTENTS

FROM EDITION 10

ORIGINAL STUDIES

R.I. Pimenov, P.A. Kerimov, A.P. Kazantsev, M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy, O.P. Blisnyukov, E.V. Mikhailova, S.N. Mikhailova, A.L. Nikulina, A.A. Malakhova, G.B. Sagoyan, O.A. Kapkova, D.V. Rybakova, S.R. Varfolomeeva, V.G. Polyakov
Treatment of children with very low-risk hepatoblastoma according to the Children's Hepatic tumors International Collaboration classification: a series of clinical observations 12

L.A. Martynov, N.V. Matinyan, A.P. Kazantsev, E.I. Belousova
Use of bronchial blockers for thoracic surgery in pediatric oncology 22

A.S. Naumova, O.A. Tiganova, L.I. Ilyenko, D.B. Lavrukhin, K.L. Kondratchik, O.I. Baybak, G.O. Bronin, M.A. Maltseva, G.N. Makhmudova, T.Zh. Makhortykh, O.Yu. Mutorova, N.V. Nepokulchitskaya, T.S. Sapelkina, I.Ya. Tomilin, O.Yu. Fuks, E.A. Shershakova
Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in the Morozovskaya Children's Clinical Hospital 31

LITERATURE REVIEWS

A.Yu. Smirnova, A.Yu. Goncharov, Yu.V. Dinikina, A.V. Kim, W.A. Khachatryan, M.B. Belogurova
Atypical teratoid-rhabdoid tumors: molecular genetics features, perspectives of treatment. Review of literature 41

A.F. Valiakhmetova, L.I. Papusha, L.A. Yasko, A.E. Druy, S.K. Gorelyshev, A.I. Karachunskiy
Choroid plexus carcinoma: review of literature 51

Yu.N. Likar, D.G. Akhaladze, A.G. Rummyantsev
Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples) 62

CONTENTS

CLINICAL CASES

<i>N.N. Ivanova, A.M. Mitrofanova, D.V. Shevtsov, I.N. Vorozhtsov, N.S. Grachev</i> Immature neck teratoma in the newborn	70
<i>G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, P.A. Kerimov, O.A. Kapkova, M.A. Rubanskiy, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy, N.V. Matinyan, E.V. Mikhailova, A.P. Kazantsev, S.R. Varfolomeeva</i> Congenital infantile fibrosarcoma of soft tissues of the chest wall on the left (description of the clinical case and literature review)	75

PAGE OF THE NURSE

<i>D.V. Litvinov, N.V. Myakova, Yu.A. Shifrin, O.V. Pimenova</i> Rules for the safe handling of antitumor and immunobiological preparations	82
---	----

THOSE WHO ARE STRONGER THAN US

From edition	83
Late effects of the pulmonary system	84

OUR HISTORY

30 years of the Department of Pediatric Oncology	87
---	----

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

Meeting of the main non-staff pediatric specialists of hematologists and oncologists	89
Achieving a reduction in cancer mortality is not possible without quality early diagnosis	89
Presentation of the award “We will live!”	90

Уважаемые коллеги!

21–23 мая 2020 г. состоится самое интересное и, по нашему мнению, главное событие в области детской гематологии-онкологии 2020 г. – I объединенный Конгресс Национального общества детских гематологов и онкологов и Российского общества детских онкологов «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020».

Мероприятие состоится в гостинице AZIMUT Отель Олимпик (129110, Россия, Москва, Олимпийский проспект, д. 18/1). Подробная информация размещена на сайте www.nodgo.org/meeting2020.

Основные направления деятельности Конгресса:

1. Научные достижения в области детской онкологии и гематологии (с научными докладами и постерной сессией).
2. Образовательные сессии и лекции.
3. Организационные аспекты в детской онкологии и гематологии.

В рамках Конгресса пройдут заседания рабочих групп по следующим направлениям:

- солидная онкология у детей (включая опухоли центральной нервной системы);
- онкогематология;
- незлокачественная гематология;
- трансплантация гемопоэтических стволовых клеток;
- хирургия и радиотерапия в детской онкологии и гематологии;
- сопроводительное лечение;
- анестезиология и реанимация в детской онкологии и гематологии;
- психология в детской онкологии и гематологии;
- аспекты взаимодействия с родительскими организациями.

Мероприятие планируется к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и войдет в список мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Следите за информацией на сайте, в социальных сетях и по хештегам:

сайт: www.nodgo.org/meeting2020

электронный адрес: meeting2020@nodgo.org

Instagram: [rodog.2020](https://www.instagram.com/rodog.2020)

#НОДГО_РОДО_2020

Важные даты:

- 15 марта – окончание приема тезисов;
- 15 апреля – окончание регистрации;
- 21 мая – первый день Конгресса.



Искусство в подборе индивидуализированной терапии препаратом Адвейт®, основанной на ФК параметрах, дающее пациенту уверенность и свободу в образе жизни¹⁻³

МуPKFiT позволяет подобрать индивидуальную схему лечения для Ваших пациентов с гемофилией А¹:

- Определить индивидуальный период полувыведения фактора VIII всего по двум образцам крови
- Установить требуемый минимальный уровень фактора VIII
- Выбрать подходящий интервал между введениями
- Определить временной интервал, в течение которого активность фактора VIII выше и ниже заданного уровня
- Обучать пациентов с помощью материала, распечатанного в формате PDF

1. myPKFiT user manual; Baxter Healthcare S.A.; 2014. 2. Valentino LA, Mammonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management [published correction appears in J Thromb Haemost. 2012;10(6):1204]. J Thromb Haemost. 2012;10(3):359-367. 3. Alvarez-Roman MT. The Official Journal of the World Federation of Hemophilia, European Association for Haemophilia and Allied Disorders and the Hemostasis & Thrombosis Research Society. 2016;e51-e54.

Адвейт®

Регистрационный номер: ЛП – 002447. **МНН:** Октоког альфа. **Фармакотерапевтическая группа:** гемостатическое средство. **Фармакологические свойства:** Препарат АДВЕЙТ содержит рекомбинантный фактор свертывания крови VIII (октоког альфа), который является гликопротеином с аминокислотной последовательностью, аналогичной человеческому фактору VIII. При введении пациентом, октоког альфа связывается с эндогенным фактором Виллебранда. Активированный фактор VIII действует как кофактор для активированного фактора IX, ускоряя преобразование фактора X в активированный фактор X. Активированный фактор X способствует переходу протромбина в тромбин. Тромбин, способствует переходу фибриногена в фибрин, что приводит к образованию тромба (сгустка крови). Все фармакокинетические исследования препарата проведены с участием пациентов, предварительно получавших лечение по поводу тяжелой или умеренно тяжелой гемофилии А (исходный уровень фактора VIII \leq 2%). Сводные фармакокинетические данные были получены и проанализированы у 195 ранее леченных пациентов, страдающих тяжелой гемофилией А (исходный уровень фактора VIII $<$ 1 %). Безопасность и гемостатическая эффективность препарата у детей аналогичны таковым у взрослых. **Показания к применению:** Лечение и профилактика кровотечений у взрослых и детей всех возрастов, страдающих гемофилией А (наследственный дефицит фактора VIII). Препарат не содержит фактор Виллебранда в количестве, необходимом для достижения фармакологического эффекта, поэтому не показан для лечения болезни Виллебранда. **Противопоказания:** Известная гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, а также к белкам мышей/хомячков. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания:** В связи с тем, что гемофилией А женщины страдают крайне редко, безопасность применения препарата у беременных женщин и у женщин в период грудного вскармливания не установлена. **Способ применения и дозы:** Лечение препаратом должно быть начато под наблюдением врача, имеющего опыт в лечении гемофилии, и при наличии возможности немедленного проведения реанимационных мероприятий в случае возникновения анафилактики. Дозы и продолжительность лечения зависят от степени дефицита фактора VIII,

локализации и интенсивности кровотечения, а также от клинического состояния пациента. **Лечение «по требованию»:** Необходимая доза препарата определяется по формуле: Требуемая доза (МЕ) = масса тела (кг) x необходимый % увеличения фактора VIII x 0,5. **При кровотечениях и хирургических вмешательствах,** активность фактора VIII не должна опускаться ниже заданного уровня. **Полное описание способа применения и рекомендуемого режима дозирования см. в инструкции по медицинскому применению.** **Побочное действие:** Наиболее часто были отмечены следующие НЛП: появление ингибиторов (нейтрализующих антител к фактору VIII), головная боль и лихорадка. Гиперчувствительность или аллергические реакции наблюдались нечасто, но в некоторых случаях прогрессировали с развитием тяжелой анафилаксии (включая анафилактический шок). **Перечень всех НЛП представлен в инструкции по медицинскому применению.** **Передозировка:** О случаях передозировки не сообщалось. Симптомы неизвестны. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** исследования не проводились. **Особые указания:** **Гиперчувствительность:** сообщалось о развитии реакций гиперчувствительности аллергического типа, включая анафилаксию. **Образование ингибиторов фактора VIII:** появление нейтрализующих антител проявляется снижением прокоагулянтной активности препарата. **Катетер-ассоциированные осложнения:** существует риск развития местной инфекции, бактериемии, тромбоза. **Вспомогательные вещества:** пациентам, находящимся на диете с ограничением натрия следует учитывать, что восстановленный раствор содержит 0,45 ммоль натрия (10 мг) на флакон. **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами:** Препарат не оказывает влияние. **Условия отпуска:** По рецепту. **Организация, принимающая претензии потребителей:** АО «Эс Джи Биотех»: 601125, Российская Федерация, Владимирская область, Петушинский район, п. Вольгинский, ул. Владимирская, д. 18, офис 26. Тел. (Факс): +7(49243) 7-31-15 (доб. 5005). **Полная информация по препарату представлена в инструкции по медицинскому применению препарата («ИМП»).** **Настоящая сокращенная инструкция по применению («СИП»)** представлена исключительно в информационных целях и не может служить в качестве исчерпывающего руководства при назначении и применении препарата. СИП (V.3.0) от 14.01.2019 на основании ИМП от 11.12.2018.



ООО «Шайер Биотех Рус»
часть биофармацевтической компании «Такеда»
119021, г. Москва, ул. Тимур Фрунзе, д. 11, стр. 1, этаж 6, пом. I, комн. 6; 8; 12,
тел.: +7 (495) 7870477,
www.takeda.com

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

myPKFiT – регистрационное удостоверение на медицинское изделие № РЗН 2017/6449, 04.09.2018

C-APROM/RUS//1428

Дата подготовки материала: август 2019 г.

Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений

Р.И. Пименов, П.А. Керимов, А.П. Казанцев, М.В. Рубанская, М.А. Рубанский, О.П. Близиюков, Е.В. Михайлова, С.Н. Михайлова, А.Л. Никулина, А.А. Малахова, Г.Б. Сагоян, О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова, С.Р. Варфоломеева, В.Г. Поляков
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Роман Иванович Пименов onco@list.ru

Актуальность. Успехи лечения детей с гепатобластомой (ГБ) связаны, прежде всего, с оптимизацией диагностических и терапевтических стратегий. Внедрение системы дотерапевтического определения группы риска, разработанной международным обществом по изучению опухолей печени у детей Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC), у больных с ГБ позволяет эффективно проводить риск-стратификацию. Пациенты группы очень низкого риска (ОНР) имеют благоприятный прогноз и в отличие от больных других групп у них возможно выполнение оперативного вмешательства на I-м этапе, а дети из группы ОНР с «чистым» фетальным вариантом (ЧФВ) морфологического строения опухоли могут быть излечены без химиотерапии (ХТ) — только хирургическим методом. В данной статье представлен анализ серии наблюдений детей с ГБ ОНР.

Методы и пациенты. Проведен ретроспективный анализ данных 138 больных, получавших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДЮОГ) с января 2006 г. по февраль 2018 г. Всем пациентам проводилось обследование в следующем объеме: компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства, КТ и/или магнитно-резонансная томография брюшной полости с контрастным усилением. Выполнялось определение уровня хорионического гонадотропина человека и альфа-фетопротеина (АФП) в сыворотке крови. Распространенность опухолевого поражения ретроспективно оценивалась по системе PRETEXT (Pre-Treatment Extent of Disease, оценка распространенности опухолевого процесса до начала лечения, версия 2017 г.). На основании полученных данных в группу ОНР по системе стратификации CHIC определены 18 (13 %) пациентов с ГБ. Из 18 (100 %) больных группы ОНР 8 (44,4 %) получали терапию в интервале с января 2006 г. по октябрь 2010 г. согласно протоколам лечения группы SIOPeL. Лечение включало в себя сочетание неоадьювантной ХТ с отсроченной операцией и адьювантной ХТ. С ноября 2010 г. в НИИ ДЮОГ принят протокол лечения детей с ГБ, предполагающий возможность выполнения оперативного лечения на I-м этапе у пациентов с локализованной стадией заболевания при распространении PRETEXT I/II. С декабря 2010 г. по ноябрь 2018 г. 10 (55,6 %) больных из группы ОНР были прооперированы на I-м этапе. Биопсия опухоли перед вмешательством не выполнялась. После гистологического исследования у 4 (22,2 %) пациентов установлен эпителиальный вариант строения ГБ, не соответствующий критериям ЧФВ. Им была проведена адьювантная ХТ по протоколу SIOPeL. И у 6 (33,3 %) больных по результатам морфологического исследования вариант строения ГБ трактовался как ЧФВ. Дальнейшая терапия в этой группе пациентов не проводилась. Анализ результатов лечения этих 6 пациентов без использования ХТ и представлен в нашей работе.

Результаты. Средний возраст больных — 3,7 (1–6) года, медиана — 3,7 ± 2,0. Мальчики/девочки — 4:2. Во всех случаях имело место бессимптомное течение болезни, новообразование было выявлено случайно при проведении УЗИ. Все дети имели повышенный уровень АФП в диапазоне 95,2–695 (286,0 ± 116,8) МЕ/мл. Распространение по PRETEXT I/II — 2 (33,3 %) и 4 (66,7 %) больных соответственно. Пациенты не имели дополнительных критериев PRETEXT и метастазов. Хирургическое лечение выполнено лапароскопическим методом у 2 из 6 больных. Объем операции: гемигепатэктомия правосторонняя — 3, левосторонняя — 1, бисегментэктомия — 1, атипичная резекция — 1. Лимфодиссекция в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки не выполнялась. Осложнений лечения и повторных оперативных вмешательств не было. Радикальность вмешательства в объеме R0 подтверждена гистологическим исследованием у всех пациентов. При морфологическом исследовании во всех случаях выявлен ЧФВ строения опухоли. Все больные живы без признаков рецидива при сроках наблюдения от 14,7 до 59,2 (32,0 ± 18,7) мес.

Заключение. Использование системы дотерапевтической стратификации на группы риска CHIC позволяет эффективно выделить больных группы ОНР, а у части детей с ЧФВ гистологического строения опухоли для лечения может быть применен только хирургический подход. В то же время небольшой срок наблюдения за больными и малое их число не позволяют сделать окончательные выводы и диктуют необходимость проведения мультицентрового исследования. Следует отметить, что данная когорта пациентов требует тщательного соблюдения алгоритма посттерапевтического наблюдения.

Ключевые слова: гепатобластома, опухоли печени, детская онкология, дети, CHIC, PRETEXT, хирургия печени, очень низкий риск

Для цитирования: Пименов Р.И., Керимов П.А., Казанцев А.П., Рубанская М.В., Рубанский М.А., Близиюков О.П., Михайлова Е.В., Михайлова С.Н., Никулина А.Л., Малахова А.А., Сагоян Г.Б., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Варфоломеева С.Р., Поляков В.Г. Лечение детей с гепатобластомой группы очень низкого риска по классификации Children's Hepatic tumors International Collaboration: серия клинических наблюдений. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):12–21.

Treatment of children with very low-risk hepatoblastoma according to the Children's Hepatic tumors International Collaboration classification: a series of clinical observations

R.I. Pimenov, P.A. Kerimov, A.P. Kazantsev, M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy, O.P. Blisnyukov, E.V. Mikhailova, S.N. Mikhailova, A.L. Nikulina, A.A. Malakhova, G.B. Sagoyan, O.A. Kapkova, D.V. Rybakova, S.R. Varfolomeeva, V.G. Polyakov

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Relevance. The success of treatment of children with hepatoblastoma (HB) is associated primarily with the optimization of diagnostic and therapeutic strategies. The introduction of a system of therapeutic definition of a risk group developed by the International Society for the Study of Liver Tumors in Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) in patients with HB allows for effective risk stratification. Patients of the very low-risk group have a favorable prognosis and, unlike patients of other groups, they can perform surgery at the 1st stage, and children from the very low-risk group with a "pure" fetal version of the morphological structure of the tumor can be cured without chemotherapy – only by surgical method. This article presents an analysis of a series of observations of children with HB very low-risk.

Methods and patients. A retrospective analysis of the data of 138 patients who received treatment at the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology of the Ministry of Health of Russia from January 2006 to February 2018, all patients underwent examination in the following volume: computed tomography (CT) of the chest, ultrasound of the abdominal cavity and retroperitoneal space, CT and/or magnetic resonance imaging of the abdominal cavity with contrast enhancement. Serum levels of human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein (AFP) were measured. The prevalence of tumor lesions was retrospectively evaluated using the PRETEXT system (Pre-Treatment Extent of Disease, assessment of the prevalence of the tumor process before treatment, 2017 version). Based on the data obtained, 18 (13 %) patients with hypertension were identified in the very low-risk group using the CHIC stratification system.

Of 18 (100 %) patients of the very low-risk group, 8 (44.4 %) received therapy in the interval from January 2006 to October 2010 according to the treatment protocols of the SIOPEL group. The treatment included a combination of neoadjuvant chemotherapy with delayed surgery and adjuvant chemotherapy. Since November 2010, the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology adopted a protocol for the treatment of children with hypertension, suggesting the possibility of performing surgical treatment at the 1st stage in patients with a localized stage of the disease with the spread of PRETEXT I/II. From December 2010 to November 2018, 10 (55.6 %) patients from the very low-risk group were operated on at the 1st stage. A tumor biopsy was not performed before the intervention. After a histological examination, 4 (22.2 %) patients had an epithelial variant of the structure of HB that did not meet the criteria of a "pure" fetal variant. He was given adjuvant chemotherapy according to the SIOPEL protocol. And in 6 (33.3 %) patients, according to the results of a morphological study, the HB structure variant was interpreted as a "pure" fetal variant. Further therapy in this group of patients was not performed. The analysis of the results of treatment of these 6 patients without the use of chemotherapy is presented in our article.

Results. The average age of patients is 3.7 (1–6) years, the median is 3.7 ± 2.0. Boys/girls – 4:2. In all cases, there was an asymptomatic course of the disease, a neoplasm was detected by chance during an ultrasound scan. All children had an elevated AFP level in the range of 95.2–695 (286.0 ± 116.8) IU/ml. Distribution according to PRETEXT I/II – 2 (33.3 %) and 4 (66.7 %) patients, respectively. Patients did not have additional PRETEXT criteria and metastases. Surgical treatment was performed by the laparoscopic method in 2 of 6 patients. Scope of operation: right-sided hemihepatectomy – 3, left-sided – 1, bisegmentectomy – 1, atypical resection – 1. Lymphatic dissection in the area of the hepatoduodenal ligament was not performed. There were no complications of treatment and repeated surgical interventions. The radicalness of the intervention in the volume of R0 was confirmed by histological examination in all patients. Morphological examination in all cases revealed a "pure" fetal version of the structure of the tumor. All patients are alive without signs of relapse at follow-up periods of 14.7 to 59.2 (32.0 ± 18.7) months.

Conclusion. Using the system of therapeutic stratification into risk groups CHIC allows you to effectively distinguish patients with very low-risk groups, and for some children with a "pure" fetal version of the histological structure of the tumor, only the surgical approach can be used for treatment. At the same time, the short observation period for the patients and their small number do not allow us to draw final conclusions and dictate the need for a multicenter study. It should be noted that this cohort of patients requires careful observance of the post-therapeutic observation algorithm.

Key words: hepatoblastoma, liver tumors, pediatric oncology, children, CHIC, PRETEXT, liver surgery, very low-risk

For citation: Pimenov R.I., Kerimov P.A., Kazantsev A.P., Rubanskaya M.V., Rubanskiy M.A., Blisnyukov O.P., Mikhailova E.V., Mikhailova S.N., Nikulina A.L., Malakhova A.A., Sagoyan G.B., Kapkova O.A., Rybakova D.V., Varfolomeeva S.R., Polyakov V.G. Treatment of children with very low-risk hepatoblastoma according to the Children's Hepatic tumors International Collaboration classification: a series of clinical observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):12–21.

Информация об авторах

Р.И. Пименов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

М.А. Рубанский: к.м.н., врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

- О.П. Близняков: д.м.н., заведующий отделом морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: blisnukov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
- Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263
- А.Л. Никулина: врач-рентгенолог рентгенодиагностического отделения отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: almich@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9318-5785>
- Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159
- С.Н. Михайлова: заведующая научно-консультативным отделением НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
- А.А. Малахова: заведующая организационно-методическим отделом с канцер-регистром и медархивом НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: malalina0506@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>
- О.А. Капкова: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
- Д.В. Рыбакова: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kalibridiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>
- С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
- В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением хирургическим № 1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии НИИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии РМАНПО, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

Information about the authors

- R.I. Pimenov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>
- P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
- A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
- M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
- M.A. Rubanskiy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
- O.P. Bliznyukov: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: blisnukov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2401-5007>
- E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263
- A.L. Nikulina: Radiologist Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: almich@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9318-5785>
- G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
- S.N. Mikhailova: Head of Scientific Advisory Division Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9502-072X>
- A.A. Malakhova: Head of the Organizational and Methodological Department with a Cancer Registry and a Medical Archive Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: malalina0506@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4807-1516>
- O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
- D.V. Rybakova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kalibridiana@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0634-8166>
- S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>
- V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Surgery Department No. 1, Advisor to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

Вклад авторов

- Р.И. Пименов: сбор, систематизация и анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме
- П.А. Керимов, А.П. Казанцев: выбор тематики публикации, анализ полученных данных, предоставление данных о хирургическом этапе терапии
- М.В. Рубанская, М.А. Рубанский: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи
- О.П. Близняков: предоставление данных гистологической картины опухоли с описанием морфологического строения опухоли
- Е.В. Михайлова, А.Л. Никулина: предоставление данных визуализации и их описание, стадирование по системе PRETEXT и SNIC
- С.Н. Михайлова, А.А. Малахова: регистрация, обработка и предоставление катamnестических данных пациентов
- Г.Б. Сагоян: анализ полученных данных, литературное редактирование
- О.А. Капкова, Д.В. Рыбакова: описание серии клинических наблюдений
- С.Р. Варфоломеева: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, научное редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи
- В.Г. Поляков: анализ научного материала, научное редактирование статьи

Authors' contributions

R.I. Pimenov: systematization and analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, article writing, composing a resume

A.P. Kazantsev, P.A. Kerimov: selection of publication topics, analysis of the data obtained, provision of data on the surgical stage of therapy

M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article

O.P. Blisnyukov: submitting histology of the tumor with a description of the morphological structure of the tumor

E.V. Mikhailova, A.L. Nikulina: submitting imaging data and the description, staging to PRETEXT and CHIC

A.A. Malakhova, S.N. Mikhailova: registration, processing and provision of patient follow-up data

G.B. Sagoyan: analysis of the data obtained, literary editing

O.A. Kapkova, D.V. Rybakova: description of the clinical case

S.R. Varfolomeeva: concept development and article design, data collection and processing, data analysis and interpretation, scientific edition of the article, approval of the final version

V.G. Polyakov: analysis of scientific material, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Гепатобластома (ГБ) — редкая эмбриональная опухоль печени у детей с пиком заболеваемости в возрасте 3 лет. Среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) печени ГБ занимает лидирующее положение, на ее долю приходится более 80 % случаев. Заболеваемость оценивается как 1 случай на 1,2–1,5 млн здоровых детей в год, что составляет около 1 % всех случаев онкологических заболеваний [1, 2]. В России ежегодно выявляется 35–45 первичных случаев заболевания у детей [3, 4].

Для лечения детей с ГБ используют 2 основных метода: хирургическое удаление опухоли или комбинированное — сочетание системной химиотерапии (ХТ) и локального контроля. Редкость и в то же время многообразие морфологических форм заболевания создают проблемы в изучении и оценке терапевтических подходов, что требует больших временных затрат для накопления статистически значимого числа больных. Одним из механизмов решения проблемы является создание кооперативных групп, использующих единые терапевтические подходы, что способствует ускорению набора пациентов, получению достоверных данных и разработке оптимальных терапевтических стратегий. Для достижения вышеописанных целей состоялось объединение 4 основных групп по лечению детей с опухолями печени (International Childhood Liver tumors Strategy Group (SIOPEL), Children's Oncology Group (COG), German Society for Pediatric Oncology (GPOH) и Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT)), и была создана единая международная группа по изучению опухолей печени у детей — Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC) [5]. На основании анализа лечения 1605 больных с ГБ были определены прогностические факторы, оказывающие наибольшее влияние на результаты лечения: распространенность по системе PRETEXT (PreTreatment Extent of Disease, оценка распространенности опухолевого процесса до начала лечения) и наличие дополнительных критериев PRETEXT (таких, как вовлечение в опухолевый процесс сосудистых структур, многоочаговое поражение, экстрапеченочное распространение, поражение S1 печени, уровень альфа-фетопротеина

(АФП), возраст и возможность полного удаления опухоли на момент постановки диагноза). На основании полученных данных группой CHIC была разработана система стратификации на 4 группы для проведения риск-адаптированной терапии. Другим, не менее важным результатом исследования CHIC, стала разработка и внедрение международного протокола лечения детей с опухолями печени, объединившего исследовательские группы всего мира в рамках единого подхода. Исследование стартовало в начале 2018 г. и получило название Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT, идентификационный номер на сайте clinicaltrials.gov — NCT03017326) [6].

Хирургическое удаление опухоли является неотъемлемой частью лечения пациентов с ГБ, однако до недавнего времени алгоритмы хирургического лечения детей значительно различались между исследовательскими группами. COG и JPLT рекомендовали удаление опухоли на 1-м этапе в группе пациентов стандартного риска с распространением PRETEXT I/II и в ряде случаев III, в то время как исследование SIOPEL рекомендовали для всех больных неoadьювантную ХТ с отсроченной резекцией печени [7]. В североамериканском исследовании группы COG АНЕР-0731 была выделена когорта пациентов, у которых добиться полного излечения удалось путем выполнения радикального удаления опухоли без проведения ХТ. В данную группу были отнесены больные с локализованными формами заболевания, распространенностью процесса PRETEXT I/II, с отсутствием неблагоприятных дополнительных критериев и имеющих гистологическое строение «чистый» фетальный вариант (ЧФВ) [8].

Цель нашего исследования — изучение результатов хирургического лечения больных с ГБ группы очень низкого риска (ОНР) по CHIC.

Методы и пациенты

Исследование выполнено на базе хирургического отделения № 2 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ). Продолжительность исследования — с января 2006 г. по февраль 2018 г.

Для достижения поставленной цели нами были проведены ретроспективный и проспективный анализы данных 138 больных с ГБ, получивших лечение с января 2006 г. по февраль 2018 г. в НИИ ДОиГ. Распространенность опухолевого поражения оценивалась по системе PRETEXT (версия 2017 г.) на основании данных, полученных методами визуализации: компьютерная томография (КТ) грудной клетки, ультразвуковое исследование (УЗИ), КТ и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости с контрастным усилением. Выполнялось определение хорионического гонадотропина человека и динамическая оценка АФП в сыворотке крови. На основании анализа полученных данных нами была проведена стратификация больных на группы риска, согласно критериям системы СНИС. Критерии ОНР по СНИС определялись как локализованная стадия ГБ, без метастазов (M—) и дополнительных критериев PRETEXT, с возможностью выполнения радикальной операции на 1-м этапе лечения. Для стадии PRETEXT I без учета уровня АФП, а для PRETEXT II дополнительно учитывался возраст младше 8 лет и уровень АФП > 100 нг/мл (83 МЕ/мл). В группу ОНР были стратифицированы 18 (13 %) пациентов, из них 6 (4,3 %) проведено только хирургическое лечение и его результаты приведены в нашем исследовании.

Характеристика больных группы ОНР приведена в табл. 1.

Результаты

Возраст детей группы ОНР составил от 1 года до 3,75 ± 2,0 года, распределение по полу — 4 мальчика и 2 девочки. Из анамнеза известно, что все пациенты рождены в декретированные сроки и не относились к категории маловесных детей. Особенности развития отмечались у 2 больных, 1 ребенок наблюдался у врача-невролога с диагнозом «детский церебральный паралич» и у 2-го при обследовании выявлены аномалии развития ребер — дополнительные шейные ребра. Во всех случаях отмечалось бессимптомное течение болезни, опухоль печени была случайной находкой

при проведении УЗИ брюшной полости, выполненного при скрининговом обследовании.

На этапе планирования оперативного вмешательства проводился комплекс диагностических мероприятий, включавший в себя общескрининговые исследования; УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства; рентгенографию органов грудной клетки в 2 проекциях (переднезадней и боковой); КТ органов грудной клетки, КТ или МРТ брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастным усилением, двукратное измерение уровня АФП в сыворотке крови с оценкой динамики изменений. На рис. 1, 2 представлены T1-взвешенные изображения МРТ с контрастным усилением пациента 3 лет с диагнозом ГБ PRETEXT II. В правой доле печени (SVIII—VII) определяется объемное новообразование неоднородной солидной структуры, активно накапливающее контрастное вещество. Ветви воротной вены, печеночные вены и нижняя полая вена интактны. Рис. 2 демонстрирует ультразвуковую картину объемного образования в правой доле печени, с неровными, преимущественно четкими, контурами солидной структуры. Отмечается высокая скорость распространения сдвиговой волны в опухоли, указывающая на повышенную жесткость ткани, вероятно, фиброзные изменения.

Всем больным установлен клиничко-рентгенологический диагноз ГБ на основании локализации опухоли в печени по данным методов визуализации и динамического увеличения уровня АФП.

Оценка распространенности проводилась по системе дотерапевтического стадирования PRETEXT (версия 2017 г.) [9]. Стадии PRETEXT I соответствовали 2 (33,3 %) пациента и PRETEXT II — 4 (66,7 %). Дополнительных критериев PRETEXT и метастазов выявлено не было. Поражение правой доли печени наблюдалось у 4, левой — у 2 больных. Распределение по количеству вовлеченных в опухолевый процесс сегментов печени представлено следующим образом: 1 сегмент — у 1, 2 сегмента — у 3 и 3 сегмента — у 2 пациентов.

Все 6 больных имели повышенный уровень АФП в диапазоне 95,2—695 (286,0 ± 116,8) МЕ/мл. Для исключения ложноположительных результатов определение уровня онкомаркера проводилось

Таблица 1. Характеристика больных группы ОНР

Table 1. Characteristics of patients in the very low-risk group

Временные периоды Temporary period	Число больных Number of patients	PRETEXT		Объем резекции Resection volume		Вариант гистологического строения ГБ Variant of histological structure of HB		Число больных, получивших ХТ Number of patients receiving chemotherapy	
		I	II	R0	R1	ЧФВ PFV	другой* other	неoadъювантная neoadjuvant	адъювантная adjuvant
2006—2010	8	4	4	8	0	4	4	8	8
2011—2018	10	4	6	10	0	6	4	0	4
Всего Total	18	8	10	18	0	10	8	8	12

Примечание. R0 — полное (радикальное) удаление опухоли; R1 — неполное (нерадикальное) удаление опухоли, в крае резекции при гистологическом исследовании микроскопически определяются опухолевые клетки; * — эпителиальный вариант строения ГБ не соответствовал критериям ЧФВ.

Note. R0 — complete (radical) removal of the tumor; R1 — incomplete (non-radical) tumor removal, tumor cells are microscopically determined at the edge of the resection during histological examination; PFV — “pure” fetal variant; * — the epithelial variant of the HB structure did not meet the criteria of PFV.

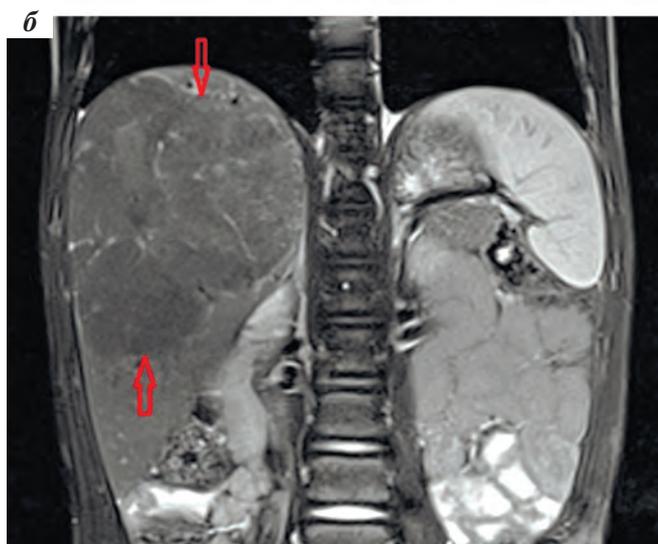
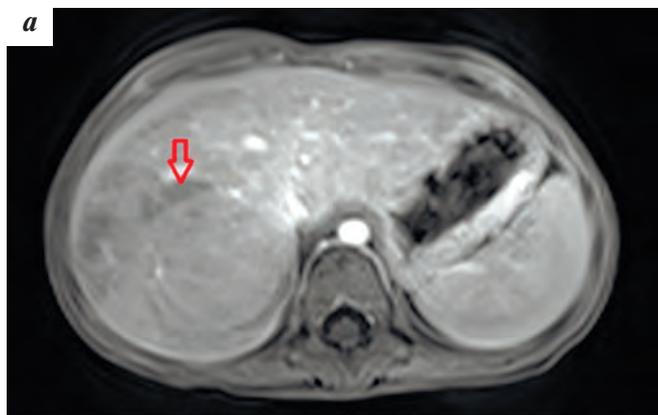


Рис. 1. МРТ брюшной полости, T1-взвешенные изображения с контрастным усилением: а – аксиальная проекция; б – корональная проекция. Красными стрелками указано новообразование

Fig. 1. Abdominal MRI, T1-weighted image with contrast enhancement: a – axial projection; б – coronal projection. Red arrows indicate neoplasm

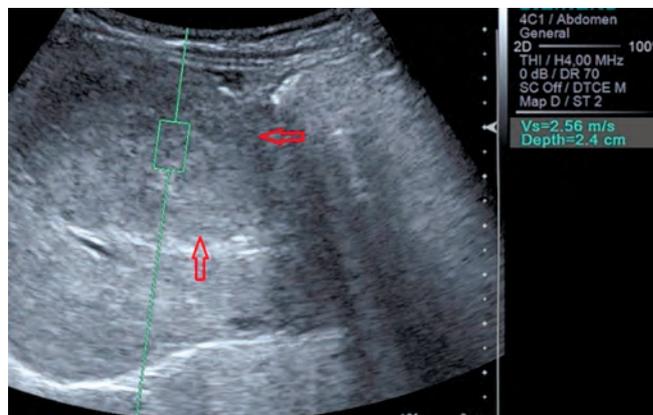


Рис. 2. Поперечная сонограмма правой доли печени в сочетании с эластографией

Fig. 2. Transverse sonogram of the right lobe of the liver in combination with elastography

минимум двукратно. Объем опухоли составлял 41,5–215,7 (104,2 ± 35,1) см³. Для относительной оценки объема опухолевого поражения нами был введен коэффициент соотношения объема опухоли к массе тела ребенка (КО), который в группе ОНР составил 2,6–34,4 (9,4 ± 5,1) см³/кг. Подробная информация о больных приведена в табл. 2.

Биопсия опухоли не выполнялась. Диагноз ГБ без сомнения устанавливался на мультидисциплинарном консилиуме с привлечением детских онкологов, специалистов визуализирующей диагностики и детских хирургов на основании данных визуализации (анатомическое расположение опухоли в печени), динамики уровня АФП с учетом возраста пациентов.

Лечение проводилось согласно протоколу для детей с ГБ, утвержденному на ученом совете НИИ ДОиГ. После выполнения комплексного обследования всем пациентам на 1-м этапе проведено хирургическое удаление опухоли. На рис. 3 представлен макроскопический вид опухоли правой доли печени у ребенка 3 лет.

Таблица 2. Характеристика больных группы ОНР

Table 2. Characteristics of patients in the very low-risk group

№ пациента Patient No.	Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Объем опухоли, см ³ Tumor volume, cm ³	КО, см ³ /кг Coefficient of the ratio of tumor volume to body weight of the child, cm ³ /kg	АФП 1 AFP 1	АФП 2 AFP 2	АФП 3 AFP 3	Время наблюдения, мес Observation time, months
1	3,6	Мальчик Boy	213,2	34,4	695	7	6	57,6
2	4,3	Девочка Girl	41,5	2,6	174	5	3	59,7
3	1,0	Мальчик Boy	43,6	5,1	707	4	5	23,6
4	5,7	Мальчик Boy	63,0	3,0	95,2	3	2	27,3
5	6,0	Девочка Girl	215,7	7,2	519	22	12	28,7
6	1,9	Мальчик Boy	48,4	4,0	134	4	2	14,7

Примечание. Объем опухоли вычислялся по формуле: высота × длина × ширина × 0,52. АФП 1 – уровень перед операцией; АФП 2 – уровень через месяц после операции; АФП 3 – уровень через 12 мес после операции. Время наблюдения – от дня операции до даты последнего визита (19.06.2019).

Note. Tumor volume was calculated by the formula: height × length × width × 0.52. AFP 1 – level before surgery; AFP 2 – level one month after surgery; AFP 3 – level 12 months after surgery. The observation time is from the day of the operation to the date of the last visit (19.06.2019).

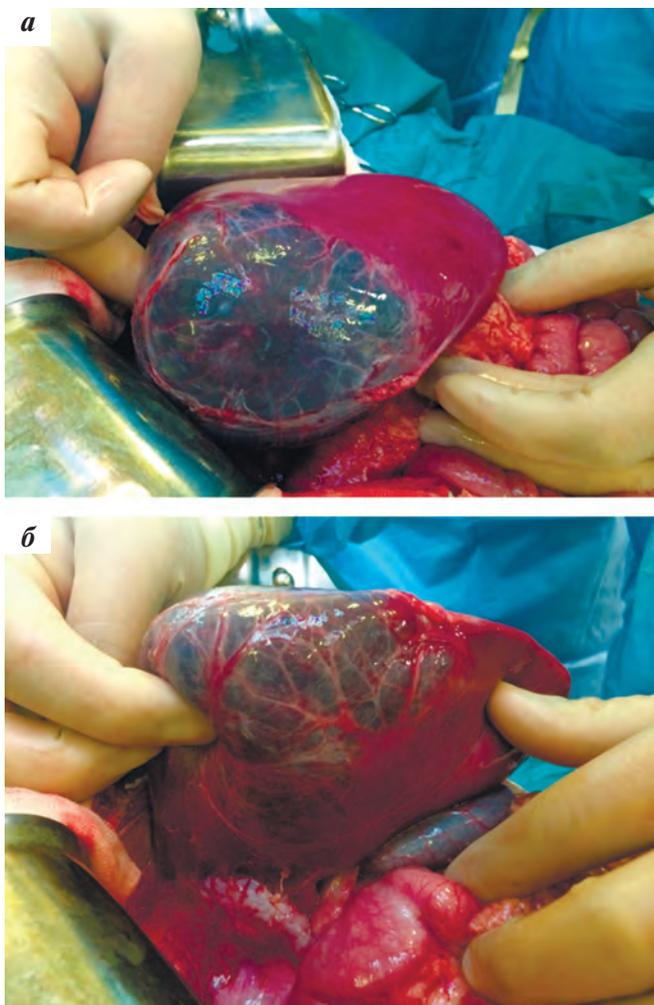


Рис. 3. ГБ с поражением правой доли, макроскопический вид опухоли: а – диафрагмальная поверхность; б – висцеральная поверхность

Fig. 3. HB with lesions of the right lobe, macroscopic view of the tumor: а – diaphragmatic surface; б – visceral surface

Оперативные вмешательства представлены резекциями доли у 4 (66,7 %) пациентов. Правосторонняя (ПГГЭ) и левосторонняя (ЛГГЭ) гемигепатэктомии выполнены у 3 (33,3 %) и 1 (16,7 %) больного соответ-

ственно. В 1 (16,7 %) случае проведена бисегментэктомия (БСЭ, анатомическая резекция SVIa и SVIII) и еще у 1 (16,7 %) ребенка – анатомическая резекция SVII печени. Два (33,3 %) больных оперированы лапароскопическим методом, в этих случаях проведены сегментэктомия (СЭ) и ЛГГЭ (табл. 3). Все резекции выполнены без использования маневра Прингла, лимфодиссекция в зоне печеночно-двенадцатиперстной связки не проводилась. Радикальность вмешательства подтверждена морфологически (операция в объеме R0). Интраоперационных осложнений не отмечено. Длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии составляла 1–3 дня. У всех пациентов послеоперационный период протекал без осложнений, повторных оперативных вмешательств не было.

При плановом гистологическом исследовании у всех пациентов морфологическое строение опухоли определено как ЧФВ строения ГБ с низкой митотической активностью клеток в соответствии с критериями классификации новообразований печени у детей, принятой Лос-Анджелесской консенсусной группой экспертов по изучению опухолей печени у детей [10]. Опухоль построена из крупных гепатоцитов со светлой цитоплазмой и мономорфными круглыми ядрами с ядрышками. В фетальных гепатоцитах низкая митотическая активность с количеством фигур митозов менее 2 в 10 полях зрения при увеличении 400. При гистологическом исследовании фиброзная псевдокапсула опухолевого узла выявлена у 3 больных, опухоль инфильтрировала ткань печени в 3 случаях. Признаки ангиолимфатической инвазии и трансапсулярной инвазии ГБ не обнаружены (рис. 4). Минимальная ширина резекции составляла от 2 до 15 (7,7 ± 5,7) мм. В краях резекции печени опухолевые клетки не обнаружены.

В послеоперационном периоде проводилось определение уровня АФП на 7-е и 15-е сутки. Во всех случаях констатировано динамическое снижение уровня АФП по сравнению с дооперационным, что в сочета-

Таблица 3. Локализация опухоли и объем хирургического лечения

Table 3. Tumor localization and volume of surgical treatment

№ пациента Patient No.	Локализация опухоли (S печени) Tumor localization (liver segments)	PRETEXT	Объем резекции Resection volume	Результат Result
1	VII, VIII	II	ПГГЭ Right-sided hemihepatectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
2	II, III	I	БСЭ Bisegmentectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
3	V, VI, VII	II	ПГГЭ Right-sided hemihepatectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
4	VII	I	СЭ* Segmentectomy*	Жив без признаков заболевания Alive without disease
5	V, VI	II	БСЭ Bisegmentectomy	Жив без признаков заболевания Alive without disease
6	II, III, IV	II	ЛГГЭ* Left-sided hemihepatectomy*	Жив без признаков заболевания Alive without disease

Примечание. S – сегменты печени по К. Куино (C. Couinaud); * – резекция выполнена лапароскопическим методом.

Note. S – liver segments according to C. Couinaud; * – resection is performed by laparoscopic method.

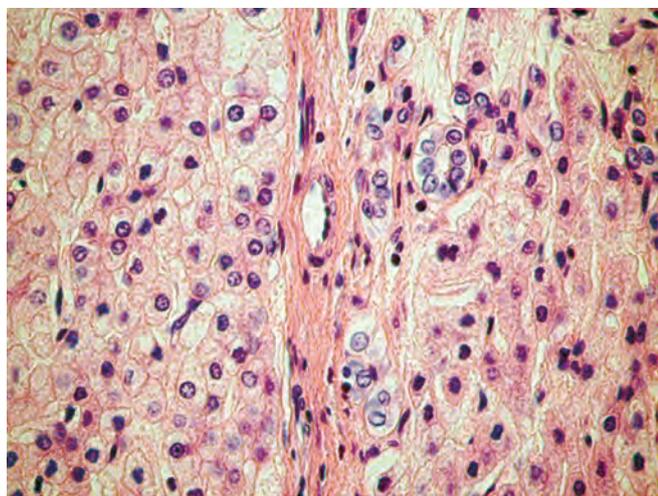


Рис. 4. Гистологическое исследование ГБ, ЧФВ строения опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

Fig. 4. Histological examination of HB, PFV of the structure of the tumor. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

нии с морфологическим вариантом строения опухоли (ЧФВ) позволило отказаться от проведения ХТ.

Через месяц после операции наблюдалась нормализация уровня АФП у 5 больных, 1 пациент демонстрировал уровень 22 МЕ/мл (норма до 5 МЕ/мл), однако, принимая во внимание динамическое снижение уровня АФП в сыворотке крови и отсутствие признаков рецидива по данным визуализирующих методов обследования, было принято решение воздержаться от проведения ХТ. К году наблюдения у него сохранялся повышенный уровень АФП (12 МЕ/мл), при последующем контроле отмечалось колебание уровня маркера от 9 до 22 МЕ/мл. Ребенок жив без признаков рецидива 28 мес.

Программа наблюдения включала: УЗИ брюшной полости 1 раз в 3 мес в течение первого года, далее с частотой 2 раза в год; рентгенографию органов грудной клетки 2 раза в год на 1-м и 2-м годах наблюдения, далее ежегодно; определение уровня АФП на 7-е и 15-е сутки после операции, в сроки с 1-го по 3-й месяцы с частотой 1 раз в 2 нед, с 4-го по 12-й месяцы – ежемесячно, 2-й и 3-й годы наблюдения – 1 раз в квартал, далее – 2 раза в год.

Дополнительные исследования назначаются только при повышении уровня АФП или при подозрении на рецидив по данным методов визуализации.

Отдаленные результаты и методы регистрации исходов

Регистрация исходов исследования осуществлялась лечащими врачами в медицинской документации пациентов и анализировалась авторами данной статьи. Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Statistical Package for the Social Science software program (version 20.0; SPSS Inc. Chicago, IL). Выбывших из-под наблюдения больных нет. Все пациенты живы без признаков рецидива заболевания от 14,7 до 59,7 ($32,0 \pm 18,7$) мес.

Обсуждение

До появления ХТ хирургическое лечение позволяло излечивать только 30–35 % больных [11], однако следует учитывать, что смертность от осложнений в 60–70-е годы прошлого столетия могла достигать 30 % [12]. Проводилась селекция больных, что могло приводить к искажению статистических результатов того времени, следовательно, трактовать эти данные следует с осторожностью, однако анализ публикаций показывает, что часть больных возможно вылечить только хирургическим методом. Ранние исследования А.Е. Evans et al. [13] продемонстрировали, что возможность полного удаления опухоли является наиболее значимым прогностическим фактором для пациентов с ГБ. До настоящего времени успехи лечения больных с ГБ неразрывно связаны с проведением радикального оперативного вмешательства, без выполнения которого невозможно выздоровление ребенка [7, 14].

В 1960–70-е годы 5-летняя выживаемость детей с ГБ составляла 30–35 %, а к настоящему времени, с появлением новых препаратов и совершенствованием методов ХТ, достигает 85–92 % и продолжает увеличиваться [15]. Возможность проведения оперативного лечения на 1-м этапе допускалась только в исследованиях групп COG и JPLT. Европейские исследовательские протоколы предполагали обязательное проведение предоперационной ХТ. Ее успехи отодвинули на 2-й план роль хирургического лечения, однако опыт североамериканской детской онкологической группы (POG, COG) позволил задуматься об уменьшении объема проводимого лечения у определенной группы пациентов.

Возможность данного подхода была сформирована в исследованиях М. Kasai в начале 70-х годов прошлого века, где авторы продемонстрировали повышение выживаемости у детей с ЧФВ ГБ по сравнению с пациентами, имевшими анапластический или недифференцированный мелкоклеточный вариант строения опухоли [16]. Похожие результаты были получены А.Г. Weinberg et al., исследователи сообщили об успешных результатах после радикального удаления ЧФВ ГБ у 6 детей, в то время как с другими типами гистологического строения опухоли выжили только 2 из 10 пациентов [17]. J.E. Naas et al. подтвердили полученные ранее результаты в более крупной серии, которая продемонстрировала, что у пациентов с ЧФВ при условии R0-резекции отмечались значительно лучшие результаты лечения по сравнению со всеми другими больными [18]. Из всех гистологических подтипов ГБ ЧФВ ассоциировался с наиболее благоприятным прогнозом [8, 17, 18]. Частота ЧФВ ГБ не превышает 5–7 % всех случаев [19, 20]. Эти данные легли в основу 2 последовательных исследований INT-0098 и P9645, проведенных POG и COG. Обобщенные результаты представлены в работе М. Malogolowkin et al., где авторы сделали однозначный вывод о том, что пациенты с локализованными стадиями ГБ и ЧФВ гистологического строения

опухоль могут быть излечены только хирургическим путем при условии выполнения радиальной резекции [8]. Подобные результаты получены и группой китайских исследователей [21].

Данный подход в настоящее время реализован в международном протоколе лечения детей с опухолями печени РНГТ [6]. Согласно рекомендациям, проведение только хирургического лечения возможно у пациентов группы ОНР по СНС с морфологическим строением, соответствующим критериям ЧФВ. В клинике НИИ ДОиГ для группы низкого риска с 2010 г. принята стратегия выполнения оперативного вмешательства на 1-м этапе.

Влияние гистологического подтипа опухоли становится все более важным, поскольку может изменять алгоритм лечения. Данные исследований показывают, что прогноз для опухолей с эпителиальным, хорошо дифференцированным типом гистологического строения является хорошим, однако прогностическая значимость данного фактора в исследованиях различалась [19, 21, 22]. Неоднозначность влияния гистологического строения на выживаемость может быть связана с различиями в оценке гистологических препаратов разными группами экспертов. В настоящее время группой СНС проводится отдельный анализ влияния фактора гистологического строения на прогноз, в котором будет проведен ретроспективный пересмотр всего гистологического материала с последующим рестадированием, согласно критериям международной консенсусной гистологической классификации 2014 г. [10]. Публикация результатов данного исследования планируется на 2020 г.

Выводы

Парадигма развития детской онкологии, направленная на достижение минимальнодостаточного для излечения объема терапии, ставит перед исследователями опухолей печени новые вызовы. Так, в протоколе РНГТ изучается возможность уменьшения объема ХТ у пациентов как группы ОНР, так и низкого и промежуточного рисков.

Существующая в детской онкологии устойчивая тенденция деэскалации терапии в группах благоприятного прогноза диктует необходимость пересмотра традиционных терапевтических стратегий лечения. Стратификация на группы риска СНС учитывает гистологическое строение опухоли только в группе ОНР при условии получения ЧФВ, но остается открытым вопрос о возможности отказа от проведения ХТ у пациентов с другими вариантами гистологического строения (не только ЧФВ), радикально оперирован-

ных на 1-м этапе лечения. На наш взгляд, реализация данного подхода выглядит многообещающе. Так, при условии АФП-позитивной опухоли мы имеем легкодоступный механизм контроля ремиссии, и даже при возникновении рецидива у врача-детского онколога в наличии будет широкий спектр как химиотерапевтических, так и хирургических методов, с помощью которых возможно достижение долгосрочной ремиссии. Отказ от проведения ХТ позволит минимизировать последствия лечения, что особенно важно, так как речь в большинстве случаев идет о детях первых 3 лет жизни. В заключение позвольте привести слова профессора С.Р. Варфоломеевой: «Мы не должны быть фабрикой инвалидов».

Заключение

В нашей работе впервые в России мы провели анализ ретроспективных данных с определением группы риска у детей с ГБ по системе дотерапевтического определения группы риска СНС. Оценка результатов показала возможность излечения больных с ГБ группы ОНР только хирургическим методом. Полученные результаты полностью соотносятся с результатами международных исследовательских групп [8, 23]. В то же время следует отметить, что небольшой срок наблюдения за больными и малое их число, вследствие редкости заболевания, не позволяют сделать окончательные выводы.

Набор статистически значимых групп в отдельном медицинском учреждении невозможен, редкость заболевания потребует нескольких десятилетий исследования. Данное обстоятельство диктует необходимость создания общероссийской группы по изучению опухолей печени, принятие единых диагностических и терапевтических стандартов (протоколов лечения). В рамках данного проекта необходимо формирование центра компетенций, объединяющего под своей эгидой экспертный мультидисциплинарный совет, включающий референс-центр оценки визуализации и морфологической диагностики, что продиктовано редкостью заболевания и многообразием морфологических форм. Создание центра компетенций позволит транслировать лучший отечественный и международный опыт во все профильные подразделения, что даст возможность добиться лучших результатов лечения при меньших экономических затратах, освободив тем самым дополнительные ресурсы здравоохранения. Другим не менее важным следствием создания единого терапевтического подхода станет возможность интеграции данных в международные исследования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Birch J.M. Epidemiology of Pediatric Liver Tumors. In: Zimmermann A., Perilongo G. (eds.). *Pediatric Liver Tumors*. Pediatric Oncology. Springer, Berlin, Heidelberg, 2011. Pp. 15–26.
- Spector L.G., Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(5):776–9. doi: 10.1002/pbc.24215.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 236 с. [The status of cancer care for the population of Russia in 2017. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova (eds.). M.: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Center of Radiology, Ministry of Health of Russia, 2018. 236 p. (In Russ.)].
- Керимов П.А. Первичные опухоли у детей. Диагностика и лечение. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2004. 114 с. [Kerimov P.A. Primary tumors in children. Diagnosis and treatment. Thesis abstract of ... Cand. of Sci. (Med.). M., 2004. 114 p. (In Russ.)].
- Czuderna P., Häberle B., Hiyama E., Rangaswami A., Krailo M., Maibach R., Rinaldi E., Feng Y., Aronson D., Malogolowkin M., Yoshimura K., Leuschner I., Lopez-Terrada D., Hishiki T., Perilongo G., von Schweinitz D., Schmid I., Watanabe K., Derosa M., Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer*. 2016;52:92–101. doi: 10.1016/j.ejca.2015.09.023.
- Pediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT) <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials>.
- Meyers R.L. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol* 2007;16(3):195–203. doi: 10.1016/j.suronc.2007.07.002.
- Malogolowkin M.H., Katzenstein H.M., Krailo M.D., Rowland J., Haas J., Meyers R., Finegold M.J. Complete surgical resection for children with pure fetal histology hepatoblastoma (PFH): A report of the Childrens Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2008;26(15 suppl.):10049. doi: 10.1200/jco.2008.26.15_suppl.10049.
- Towbin A.J., Meyers R.L., Woodley H., Miyazaki O., Weldon C.B., Morland B., Hiyama E., Czuderna P., Roebuck D.J., Tiao G.M. 2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT). *Pediatr Radiol* 2018;48(4):536–54. doi: 10.1007/s00247-018-4078-z.
- López-Terrada D., Alaggio R., de Dávila M.T., Czuderna P., Hiyama E., Katzenstein H., Leuschner I., Malogolowkin M., Meyers R., Ranganathan S., Tanaka Y., Tomlinson G., Fabrè M., Zimmermann A., Finegold M.J.; Children's Oncology Group Liver Tumor Committee. Towards an international pediatric liver tumor consensus classification: proceedings of the Los Angeles COG liver tumors symposium. *Mod Pathol* 2014;27(3):472–91. doi: 10.1038/modpathol.2013.80.
- Exelby P.R., Filler R.M., Grosfeld J.L. Liver tumors in children in the particular reference to hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey – 1974. *J Pediatr Surg* 1975;10:329–37. doi: 10.1016/0022-3468(75)90095-0.
- Randolph J.G., Altman R.P., Arensman R.M., Matlak M.E., Leikin S.L. Liver resection in children with hepatic neoplasms. *Ann Surg* 1978;187(6):599–605. doi: 10.1097/0000658-197806000-00003.
- Evans A.E., Land V.J., Newton W.A., Randolph J.G., Sather H.N., Tefft M. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. *Cancer* 1982;50(5):821–6. doi: 10.1002/1097-0142(19820901)50:5<821::aid-cnrcr2820500502>3.0.co;2-k.
- Meyers R.L., Tiao G., de Ville de Goyet J., Superina R., Aronson D.C. Hepatoblastoma state of the art: pre-treatment extent of disease, surgical resection guidelines and the role of liver transplantation. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(1):29–36. doi: 10.1097/MOP.0000000000000042.
- Czuderna P., Lopez-Terrada D., Hiyama E., Häberle B., Malogolowkin M.H., Meyers R.L. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(1):19–28. doi: 10.1097/MOP.0000000000000046.
- Kasai M., Watanabe I. Histologic classification of liver-cell carcinoma in infancy and childhood and its clinical evaluation. A study of 70 cases collected in Japan. *Cancer* 1970;3(25):551–63. doi: 10.1002/1097-0142(197003)25:3<551::aid-cnrcr2820250309>3.0.co;2-5.
- Weinberg A.G., Finegold M.J. Primary hepatic tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983;14(6):512–37. doi: 10.1016/s0046-8177(83)80005-7.
- Haas J.E., Muczynski K.A., Krailo M., Ablin A., Land V., Vietti T.J., Hammond G.D. Histopathology and prognosis in childhood hepatoblastoma and hepatocarcinoma. *Cancer* 1989;64(5):1082–95. doi: 10.1002/1097-0142(19890901)64:5<1082::aid-cnrcr2820640520>3.0.co;2-g.
- Kiruthiga K.G., Ramakrishna B., Saha S., Sen S. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival. *J Gastrointest Oncol* 2018;9(2):326–37. doi: 10.21037/jgo.2018.01.08.
- Kremer N., Walther A.E., Tiao G.M. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr* 2014;26(3):362–9. doi: 10.1097/MOP.0000000000000081.
- Qiao G.L., Chen Z., Ge J., Zhang Z., Li L., Ren J. Pure fetal histology subtype was associated with better prognosis of children with hepatoblastoma: A Chinese population-based study. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(3):621–7. doi: 10.1111/jgh.13165.
- Lim I.I.P., Bondoc A.J., Geller J.I., Tiao G.M. Hepatoblastoma – The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)* 2018;6(1). pii: E1. doi: 10.3390/children6010001.
- Meyers R.L., Maibach R., Hiyama E., Häberle B., Krailo M., Rangaswami A., Aronson D.C., Malogolowkin M.H., Perilongo G., von Schweinitz D., Ansari M., Lopez-Terrada D., Tanaka Y., Alaggio R., Leuschner I., Hishiki T., Schmid I., Watanabe K., Yoshimura K., Feng Y., Rinaldi E., Saraceno D., Derosa M., Czuderna P. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol* 2017;18(1):122–31. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30598-8.

Статья поступила в редакцию: 16.12.2019. Принята в печать: 16.01.2020.
 Article was received by the editorial staff: 16.12.2019. Accepted for publication: 16.01.2020.

Применение бронхоблокаторов при торакальных операциях в детской онкологии

Л.А. Мартынов¹, Н.В. Матинян^{1,2}, А.П. Казанцев¹, Е.И. Белоусова¹

¹НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23; ²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Нуне Вануниевна Матинян n9031990633@ya.ru

Введение. Лечение детей с опухолями средостения и легких считается актуальной проблемой как в хирургии, так и в анестезиологии. При анестезиологическом обеспечении торакальных операций на первый план выходят вопросы обеспечения оптимальных условий для выполнения хирургического вмешательства — полного коллапирования легкого на стороне операции при поддержании адекватной оксигенации и эффективного транспорта кислорода к тканям. Выбор приспособлений для проведения однологочной вентиляции (ОЛВ) — важнейший фактор, определяющий безопасность пациента.

Цель исследования — повышение эффективности и безопасности разделения легких при торакальных операциях у детей за счет применения бронхоблокаторов (ББ).

Материалы и методы. У пациентов в возрасте от 11 до 17 лет (медиана возраста — 13,2 года) были проведены 92 оперативных вмешательства (49 — из торакоскопического, 43 — из торакотомного доступов) у 92 больных, страдающих метастатическим поражением легких или нейроblastомой заднего средостения. Пациенты были случайным образом разделены на 2 группы: группа ББ ($n = 56$) — выполнялось хирургическое вмешательство в условиях ОЛВ с установкой ББ; группа двухпросветных трубок (ДПТ) ($n = 36$) — выполнялось хирургическое вмешательство в условиях ОЛВ с применением ДПТ. Регистрировались показатели вентиляции, гемодинамики, частота возникновения осложнений в периоперационном периоде.

Результаты. В группе ББ длительность мероприятий по разделению легких была значительно меньше по сравнению с группой ДПТ ($65,32 \pm 17,32$ с против $99,0 \pm 9,03$ с соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе ББ отмечалась меньшая частота необходимости репозиционирования ($0,2 \pm 0,4$ и $0,57 \pm 0,51$ соответственно, $p = 0,04$). У пациентов, которым был установлен ББ, регистрировалась меньшая выраженность таких осложнений, как послеоперационная афония и боль в горле.

Заключение. Использование ББ при торакальных операциях у детей эффективно и безопасно: ББ обеспечивают более быстрое разделение легких по сравнению с ДПТ независимо от стороны вмешательства, дают возможность достичь полного коллапирования легкого при более редко возникающей необходимости в репозиции. Применение ББ при проведении ОЛВ позволило снизить частоту осложнений, таких как травма трахеи, главных бронхов, афония и боль в горле.

Ключевые слова: детская онкология, торакальная анестезия, однологочная вентиляция, бронхоблокаторы

Для цитирования: Мартынов Л.А., Матинян Н.В., Казанцев А.П., Белоусова Е.И. Применение бронхоблокаторов при торакальных операциях в детской онкологии. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020; 7(1):22–30.

Use of bronchial blockers for thoracic surgery in pediatric oncology

L.A. Martynov¹, N.V. Matinyan^{1,2}, A.P. Kazantsev¹, E.I. Belousova¹

¹Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; ²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Treatment of children with mediastinal and lung tumors is an urgent problem in both surgery and anesthesiology. Main goal is to grant optimal conditions for the surgery — collapse of the lung on the side of the operation, while maintaining adequate oxygenation and efficient transport of oxygen to the tissues. The choice of devices for carrying out one-lung ventilation (OLV) is the most important factor determining the safety of the patient.

Aim of the study. To increase the efficiency and safety of anesthesia for thoracic surgeries in children due to the use of bronchial blockers (BB) for one-lung ventilation (OLV).

Materials and methods. 92 surgeries were performed (49 — thoracoscopic, 43 — thoracotomies) in 11–17 years old 92 patients. Patients were randomly divided into two groups: BB group ($n = 56$) — OLV was performed using bronchial blocker; double-lumen tubes (DLT) group ($n = 36$) — OLV was performed using a DLT. Ventilation parameters, hemodynamics, the incidence of complications in the perioperative and postoperative periods were recorded.

Results. A much less prolonged lungs separation time in BB group was found compared to the DLT group (65.32 ± 17.32 sec versus 99.0 ± 9.03 sec respectively, $p < 0.0001$) and a lower frequency of repositioning (0.2 ± 0.4 and 0.57 ± 0.51 respectively, $p = 0.04$). In patients with BB, less complications were recorded, such as postoperative aphonia and sore throat.

Conclusion. BB demonstrate efficacy and safety in OLV management for thoracic surgeries in pediatric oncology. They provide faster lungs separation time than DLT, irrespective of the side of the surgery, allow complete collabation of the lung with a less frequent need for repositioning. The introduction of a new method of OLV with the use of BB in children is associated with reduction of the length of stay of patients in the intensive care unit during the postoperative period due to the reduction in complications such as trauma of the main bronchi, aphonia and sore throat.

Key words: *pediatric oncology, thoracic surgery, one lung ventilation, bronchial blockers*

For citation: *Martynov L.A., Matinyan N.V., Kazantsev A.P., Belousova E.I. Use of bronchial blockers for thoracic surgery in pediatric oncology. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):22–30.*

Информация об авторах

Л.А. Мартынов: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: leonid.martynov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9013-2370>

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

Е.И. Белоусова: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: moyra_526@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

Information about the authors

L.A. Martynov: Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: leonid.martynov@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0001-9013-2370>

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>

A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>

E.I. Belousova: Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: moyra_526@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-9602-3052>

Вклад авторов

Л.А. Мартынов: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

Н.В. Матинян: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

А.П. Казанцев: анализ научного материала, анализ полученных данных, научная редакция статьи

Е.И. Белоусова: сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных

Authors' contributions

L.A. Martynov: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

N.V. Matinyan: analysis of scientific material, design of the article, scientific edition of the article

A.P. Kazantsev: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, scientific edition of the article

E.I. Belousova: data collection, analysis of scientific material, analysis of the data obtained

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** *The authors declare no conflict of interest.*

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** *The study was performed without external funding.*

Введение

В последнее время отмечаются существенные успехи в лечении онкологических заболеваний у детей. Совершенствуются протоколы полихимиотерапии, лучевой терапии, хирургическое оборудование и техника выполнения операций. Значительный прогресс в области лечения первичных и вторичных новообразований грудной клетки, легких и средостения достигнут благодаря развитию малоинвазивной хирургии [1–3]. Операции из торакоскопического доступа у детей проводятся по поводу биопсий и удаления новообразований средостения (лимфомы, нейробластомы). В то же время торакотомный доступ остается стандартом при выполнении операций по поводу удаления метастазов ряда злокачественных опухолей, таких как остеогенная саркома и саркома Юинга [1]. Исследования показывают, что полное удаление метастазов в легких является обязательным для безрецидивного выживания пациентов [2, 3].

Сегодня торакальная хирургия – одна из тех дисциплин, в которых сферы деятельности анестезиологов и хирургов очень тесно соприкасаются. Адекватное анестезиологическое обеспечение при торакальных операциях у детей – важнейший фактор, определяющий безопасность пациента, который в конечном итоге повышает качество лечения и сокращает сроки госпитализации. Требования к анестезии при подобных вмешательствах значительно отличаются от таковых в других областях хирургии: как при торакотомном, так и при торакоскопическом доступе, в целях обеспечения оптимальных условий для выполнения хирургического вмешательства возникает необходимость в разделении легких и полном коллабиривании легкого на стороне операции. В ряде ситуаций необходимо обеспечение изоляции – защиты контралатерального легкого от попадания крови и детрита, полноценная изоляция обеспечивается при применении двухпросветных трубок (ДПТ) [4]. Необходимость

в изоляции связана с исходной патологией у пациента (предотвращение аспирации и инфицирования — пневмония или кровохарканье), потребностью в компенсирующих методиках вентиляции, при различных видах свищей трахеи, бронхов, пищевода, булл легкого [5]. Больные этой категории встречаются в онкологической практике редко, в данном исследовании показаний для изоляции легкого у пациентов не было. Таким образом, перед анестезиологом стоит задача проведения одноканальной вентиляции (ОЛВ) с разделением легких и/или изоляцией легкого на стороне операции. Арсенал технических приспособлений для обеспечения ОЛВ включает: ДПТ, бронхоблокаторы (ББ), однопросветные трубки с двумя манжетами — трахеальной и бронхиальной типа Макинтоша—Литтердейла и типа Гордона—Грина, ДПТ VivaSight со встроенной видеокамерой [4–7]. Опубликовано большое количество исследований, демонстрирующих преимущества ББ перед другими устройствами (ДПТ и др.) при проведении ОЛВ [4, 6–11].

Целью настоящего исследования является повышение эффективности и безопасности анестезиологического обеспечения торакальных операций у детей за счет применения ББ при проведении ОЛВ.

Материалы и методы

Исследование проводилось с сентября 2014 г. по апрель 2018 г. на базе отделения анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва). Протокол исследования одобрен Этическим комитетом Минздрава России (протокол клинической апробации 2016-30-93 «Протокол применения ББ при ОЛВ в торакальной онкохирургии у детей»). Всем кандидатам на участие в исследовании проводились консультации детского онколога, анестезиолога (осмотр, оценка жалоб, анамнеза заболевания, оценка физического статуса пациента по классификации American Society of Anesthesiologists (ASA)), электрокардиограмма (ЭКГ), компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания, ультразвуковое исследование (УЗИ) средостения, клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, расширенная коагулограмма). Были проведены 92 оперативных вмешательства (49 — из торакоскопического, 43 — из торакотомного доступа) у 92 пациентов, из них 50 (54,3 %) мальчиков и 42 (45,7 %) девочки. Возраст пациентов составил от 11 до 17 лет, медиана возраста — 13,2 года. Характер оперативных вмешательств: в 57/92 (62 %) случаях выполнена атипичная резекция легкого, в 24/92 (26 %) — удаление новообразования, в 11/92 (12 %) — его биопсия. По результатам морфологического исследования операционного материала выявлены следующие патологии: остеосаркома — 29, саркома Юинга — 23, нейробластома — 18, лимфома — 12, неф-

робластома — 6, рабдомиосаркома — 2, рабдоидная опухоль — 1, псевдопапиллярная опухоль — 1. Перед проведением хирургического лечения пациенты были случайным образом разделены на 2 группы:

- группа ББ ($n = 56$) — выполнялось хирургическое вмешательство в условиях ОЛВ с установкой ББ типа Коэна (Cohen) или “EZ-Blocker” через просвет видеотрубки VivaSight-SL под контролем видеомонитора VivaSight ET;
- группа ДПТ ($n = 36$) — выполнялось хирургическое вмешательство в условиях ОЛВ с применением ДПТ RobertShaw 32Fr и 28Fr.

Диаметр устройств для проведения ОЛВ подбирался исходя из антропометрических данных (рост, вес, возраст) и данных КТ (диаметр трахеи и главных бронхов). ББ представляет из себя устройство с баллоном на своей дистальной части, который устанавливается в просвет бронха под контролем фибробронхоскопа или в условиях видеоконтроля. Трахея интубируется обычной однопросветной трубкой, и ББ может проходить либо через трубку, либо кнаружи от нее (экстралюминально) при проведении ОЛВ у детей грудного и младшего возраста. Когда манжета блокатора раздута, соответствующее легкое не вентилируется. Канал в катетере на дистальном конце блокатора позволяет коллабировать изолированное легкое или производить аспирацию секрета. ББ могут использоваться вместо ДПТ у взрослых и подростков при трудностях с постановкой последних (прогнозируемая трудная интубация, анатомические особенности трахеобронхиального дерева), либо у детей моложе 9–10 лет. Установка ББ проводится с обязательным контролем фиброоптическим бронхоскопом или через эндотрахеальную трубку с видеокамерой (VivaSight-ET).

Схемы протокола исследования представлены на рис. 1 и 2.

Схема анестезиологического обеспечения

1. Организация венозного доступа.
2. Антибактериальная профилактика до разреза (цефазолин 30 мг/кг внутривенно).
3. Парацетамол внутривенно в дозе 15 мг/кг в рамках мультимодального подхода к обеспечению периоперационной анальгезии.
4. Дексаметазон внутривенно в дозе 0,15 мг/кг (но не более 4 мг) с антиэметической целью.
5. Индукция анестезии: O_2 6–7 л/мин, ингаляционно севофлуран до 8 об. %, фентанил внутривенно 2,0 мкг/кг.
7. Рокурония бромид внутривенно 0,6 мг/кг в целях миорелаксации при подготовке к проведению ларингоскопии с последующей интубацией трахеи.
8. Выполнение прямой последовательной ларингоскопии и интубации трахеи:
 - группа ББ — интубация видеотрубкой VivaSight-SL под контролем видеомонитора VivaSight-ET;
 - группа ДПТ — установка ДПТ, верификация правильности ее установки с применением эндоскопа.

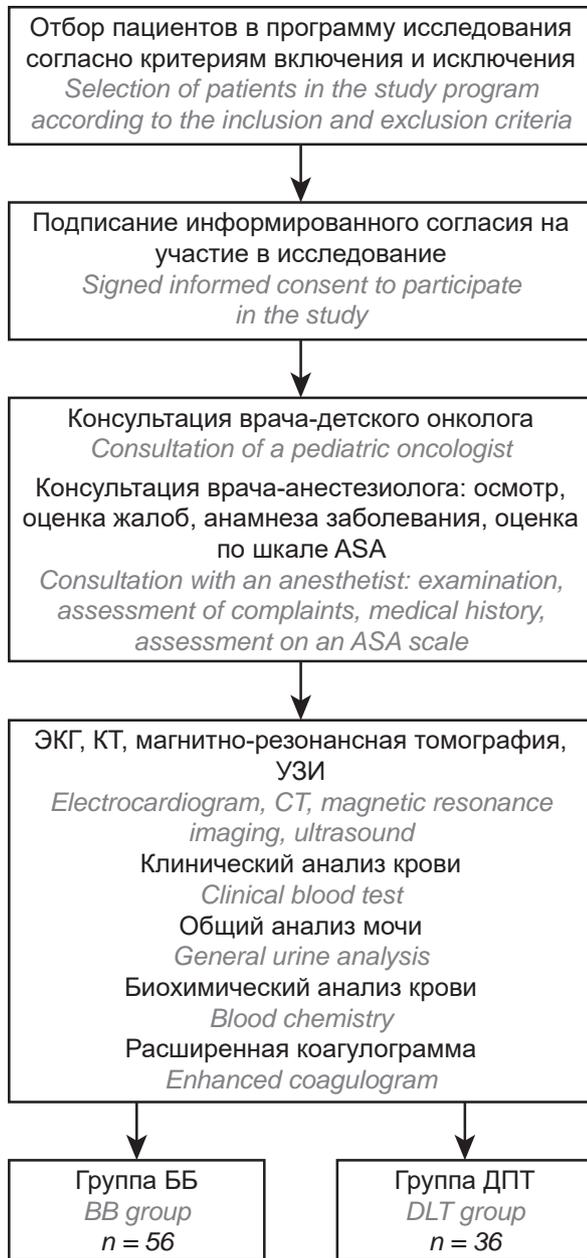


Рис. 1. Схема протокола исследования на амбулаторном этапе
Fig. 1. Scheme of the outpatient study protocol

9. Установка ББ типа Коэна или “EZ-Blocker” у пациентов группы ББ.

10. Искусственная вентиляция легких: режим Pressure Control с положительным давлением в конце выдоха (РЕЕР), равным 5 см водного столба, дыхательный объем 6–8 мл/кг, частота дыхания подбирается для поддержания целевого уровня концентрации CO_2 в выдыхаемом воздухе (Et CO_2) 37–43 мм рт. ст.

11. Севофлуран в дозе 1 минимальной альвеолярной концентрации для поддержания седации.

12. Осуществление анальгезии: при торакоскопических вмешательствах небольшого объема производилась регионарная блокада (межреберная блокада раствором ропивакаина 0,5 %), при операциях из торакотомного доступа производилась нейроаксиальная блокада (паравертебральная или эпидуральная блокада).

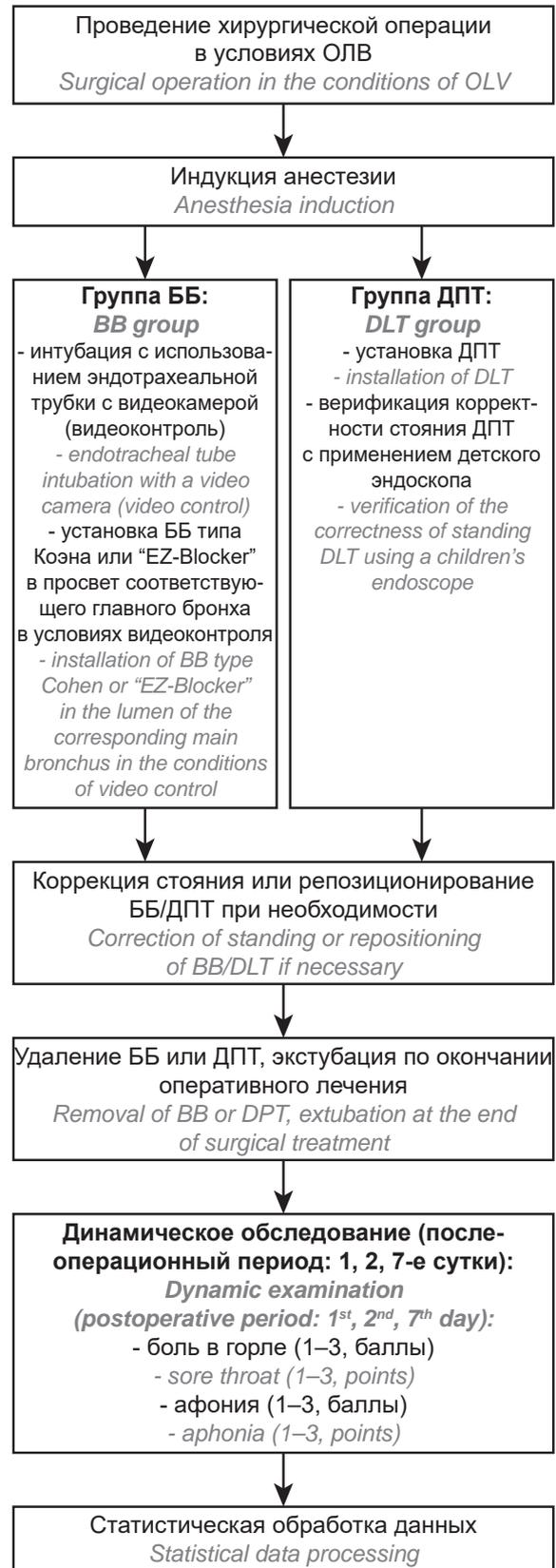


Рис. 2. Схема стационарного этапа исследования
Fig. 2. Scheme of the hospital phase of the study

13. Поддержание анальгезии (при подъеме среднего артериального давления (AD_{cp}) и/или частоты сердечных сокращений (ЧСС) более 10 %) производилось болюсными введениями фентанила 0,05 мг/кг.

14. Базовая инфузионная терапия производилась сбалансированным кристаллоидным раствором под контролем темпа диуреза (стерофундин изотонический 6–8 мл/кг/ч), при кровопотере применялись коллоидный раствор гелофузина 4 % и трансфузия эритроцитарной взвеси в зависимости от объема и скорости кровопотери.

15. Перевод пациента на двухлегочную вентиляцию (удаление ББ или открытие 2-го канала в ДПТ) после завершения основного этапа оперативно-го вмешательства, гемостатических мероприятий и установки дренажей.

16. Санация трахеобронхиального дерева.

17. Санация ротовой полости и экстубация трахеи при наличии признаков самостоятельного спонтанного дыхания, восстановления рефлексов и сознания пациента.

На этапах хирургического доступа и выделения опухоли производилась регистрация следующих исследуемых показателей. Контроль гемодинамики и сердечной деятельности осуществлялся путем оценки данных ЭКГ, мониторинга АД, в том числе и AD_{cp} , и ЧСС. Признаком патологического состояния гемодинамики считалось отклонение AD_{cp} на ± 20 мм рт. ст. от исходного AD_{cp} либо за пределы возрастной нормы пациента. Наблюдение за деятельностью дыхательной системы включало анализ данных пульсоксиметрии и капнометрии. Фиксировались данные газового состава артериальной крови с определением pO_2 и pCO_2 . При операциях с высоким риском кровопотери дополнительно производился инвазивный мониторинг АД и оценивалась глубина седации с помощью биспектрального индекса.

Эффективность исследуемого метода проведения ОЛВ оценивалась по продолжительности мероприятий по разделению легких (с) в исследуемых группах, а также по визуальной степени коллабирова-ния оперируемого легкого (1 балл – полный коллапс, 2 – частичное коллабирова-ние легкого, 3 – отсутствие коллапса).

Для формирования выводов о влиянии на частоту послеоперационных осложнений сравниваемых методик проведения ОЛВ регистрировались выраженность боли в горле и афонии на 1, 2 и 7-е сутки в баллах (табл. 1).

Полученные данные обрабатывались с помощью пакета программного обеспечения STATISTICA 6.0 под управлением операционной системы Windows. Производился расчет средних значений показателей (М), стандартного отклонения ($\pm SD$). Для выявления достоверности различий средних значений параметров участников исследования между группами использовался параметрический метод (Т-критерий Стьюдента) и непараметрический метод (χ^2 , критерий

Таблица 1. Интерпретация послеоперационных осложнений в баллах
 Table 1. Interpretation of postoperative complications in points

Баллы Points	Боль в горле Sore throat	Афония Aphonia
1	Отсутствует No	Отсутствует No
2	Умеренная интенсивность, назначения анальгетиков опиоидного ряда не требуется Moderate intensity, prescription of opioid analgesics is not required	Небольшая охриплость Hoarseness
3	Выраженная интенсивность, требуется назначение анальгетиков опиоидного ряда Pronounced intensity, the appointment of analgesics of the opioid series is required	Выраженная афония Pronounced aphonia

согласия Пирсона). За уровень значимости (p -значение), позволяющий рассматривать нулевую гипотезу как верную, был принят $p < 0,05$. Для оценки силы связи между различными параметрами участников и полученных результатов применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты

По полу, возрасту, индексу массы тела, а также видам операций группы достоверно не различались. Не было статистически значимой разницы по стороне проведения операции между группами ББ и ДПТ ($1,51 \pm 0,47$ против $1,28 \pm 0,43$ соответственно, $p = 0,12$; за 1 было принято обозначение хирургического вмешательства на правом легком, за 2 – на левом) и по характеру операции: удаление первичной опухоли или метастазов ($p = 0,08$). Группы достоверно не отличались по длительности анестезии ($162,4 \pm 55,15$ мин и $171,53 \pm 41,42$ мин соответственно, $p = 0,55$). В группе ББ длительность мероприятий по разделению легких была значительно меньше по сравнению с группой ДПТ ($65,32 \pm 17,32$ с против $99,0 \pm 9,03$ с соответственно, $p < 0,0001$). Также в группе ББ отмечалась меньшая частота необходимости репозиционирования ($0,2 \pm 0,4$ и $0,57 \pm 0,51$ соответственно, $p = 0,04$). Визуальная степень коллапса легкого в группах ББ и ДПТ достоверно не различалась ($1,27 \pm 0,42$ балла и $1,38 \pm 0,5$ балла соответственно, $p = 0,14$). Подсчет коэффициента вариации (КВ) выявил высокую вариабельность длительности мероприятий по разделению легких в группе ББ (КВ = 0,23), в то время как в группе ДПТ она была низкой (КВ = 0,07).

Сравнительный анализ результатов мониторинга пациентов во время проведения операции представлен в табл. 2.

Также не было обнаружено достоверного различия по продолжительности пролонгации искусственной вентиляции легких в послеоперационном периоде ($0,88 \pm 3,41$ ч против $0,57 \pm 1,02$ ч, $p = 0,74$) между сравниваемыми группами.

Среднее время пребывания в палате интенсивной терапии в группе ББ оказалось меньше примерно на половину суток, чем в группе ДПТ: $1,45 \pm 0,63$ сут против $2,0 \pm 0,68$ сут соответственно, $p = 0,005$.

Таблица 2. Результаты сравнения средних значений показателей интраоперационного мониторинга

Table 2. Results of comparison of average values of intraoperative monitoring data

Показатель Indicator	Группа ББ BB group n = 56 M ± SD	Группа ДПТ DLT group n = 34 M ± SD	p
SpO ₂ , %	96,84 ± 2,03	99,11 ± 1,38	0,0001
P _{insp} , см вод. ст.	15,84 ± 3,11	17,33 ± 2,9	0,09
pCO ₂ , мм рт. ст.	39,19 ± 3,03	35,14 ± 2,44	< 0,0001
pO ₂ , мм рт. ст.	91,64 ± 14,88	96,43 ± 13,81	0,025
АД _{ср} , мм рт. ст. Average blood pressure, mm Hg	63,21 ± 3,43	59,93 ± 2,89	0,42
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats/min	94,54 ± 13,09	96,5 ± 14,66	0,63

Кроме того, у пациентов, которым был установлен ББ типа Коэна или “EZ-Blocker”, регистрировалась меньшая выраженность таких осложнений, как послеоперационная афония и боль в горле, по сравнению с теми, у кого ОЛВ выполнялась при помощи ДПТ. При этом данное утверждение справедливо для всех дней, во время которых выполнялась оценка осложнений (1, 2 и 5-е сутки). Примечательно, что, начиная со 2-х суток, участники из группы ББ переставали предъявлять жалобы на боль в горле, и у них отсутствовала афония. С подтверждающими результатами можно ознакомиться в табл. 3 и 4.

Примечательно, что появление боли в горле на 1-е сутки после хирургического вмешательства

Таблица 3. Сравнение выраженности послеоперационной боли в горле у участников исследования

Table 3. Comparison of the severity of postoperative sore throat in study participants

Сутки Day	Группа ББ BB group n = 56 M ± SD баллы/points	Группа ДПТ DLT group n = 34 M ± SD баллы/points	p
1-е/1 st	1,13 ± 0,33	1,94 ± 0,72	< 0,0001
2-е/2 nd	1,00 ± 0,0	1,44 ± 0,53	< 0,0001
5-е/5 th	1,00 ± 0,0	1,2 ± 0,41	0,0003

Таблица 4. Сравнение выраженности послеоперационной афонии у участников исследования

Table 4. Comparison of the severity of postoperative aphonia in the study groups

Сутки Day	Группа ББ BB group n = 56 M ± SD баллы/points	Группа ДПТ DLT group n = 34 M ± SD баллы/points	p
1-е/1 st	1,11 ± 0,31	1,57 ± 0,65	0,0002
2-е/2 nd	1,00 ± 0,0	1,43 ± 0,36	0,004
5-е/5 th	1,00 ± 0,0	1,00 ± 0,0	> 0,05

Примечание. Отсутствие достоверности различий при сравнении групп на 5-е сутки связано с тем, что у всех участников исследования в указанный послеоперационный момент времени афония не выявлялась.

Note. The lack of significance of differences when comparing groups on the 5th day is due to the fact that all participants in the study at the indicated postoperative time point did not detect aphonia.

у участников исследования, которым устанавливалась ДПТ, обладало сильной взаимосвязью с наличием боли на 2-е сутки ($r = 0,7; p < 0,05$), а также демонстрировало достоверную корреляцию с афонией на 2-е сутки ($r = 0,54; p < 0,05$) и болью в горле на 5-е сутки ($r = 0,54; p < 0,05$). При этом сохранение боли в течение 48 ч после операции увеличивало силу связи с болью на 5-е сутки ($r = 0,6; p < 0,05$). При этом у пациентов, которым операция выполнялась с использованием ДПТ размера 32Fr, появление боли в горле на 2-е сутки после вмешательства сильно коррелировало с длительностью анестезии ($r = 0,87; p < 0,05$).

При сравнении участников из исследуемой группы между собой отмечалось, что у больных, которым выполнялась операция на правом легком, реже достигался полный коллапс легкого; в то же время более часто встречалось первичное поражение легких, а также были зарегистрированы снижение SpO₂ менее 92 % во время выполнения вмешательства и боль в горле на 1-е сутки послеоперационного периода (результаты расчетов, подтверждающих вышесказанное, приведены в табл. 5).

Важно будет указать, что при выполнении операции на левом легком у участников из группы ББ ($n = 29$) эпизодов снижения SpO₂ менее 92 % во время операции и боли на 1-е сутки после операции не определялось. Стоит обозначить, что при сравнении между собой участников из группы ДПТ относительно стороны хирургического вмешательства не было выявлено достоверных различий ни по одному из используемых в данной работе показателей ($p > 0,05$).

Также выполнялось сравнение пациентов относительно стороны проведения операции, независимо от метода ОЛВ (табл. 6, 7). Было выявлено, что при вмешательстве на правой стороне грудной клетки достоверно чаще требовалось репозиционирование ББ или ДПТ, чем при операциях на левой стороне ($0,38 \pm 0,49$ против $0,15 \pm 0,36$ соответственно, $p = 0,033$).

В ходе анализа результатов было обнаружено, что длительность мероприятий по разделению легких у участников исследования из группы ББ была

Таблица 5. Средние значения показателей, достоверно различающиеся у участников из группы ББ относительно стороны операции

Table 5. Average values of indicators, significantly different in participants from the study group regarding the surgery side

Показатель Indicator	Правая сторона Right side	Левая сторона Left side	p
Коллапс легкого, баллы Lung collapse, points	1,52 ± 0,51	1,1 ± 0,31	< 0,001
АД _{ср} , мм рт. ст. Average blood pressure, mm Hg	59,33 ± 3,78	62,97 ± 6,16	0,011
Снижение SpO ₂ менее 92 % SpO ₂ reduction less than 92 %, sec	17,04 ± 19,6	0,00 ± 0,00	0,024
Боль в горле на 1-е сутки после операции, баллы Sore throat on the 1 st day after surgery, points	1,24 ± 0,45	1,00 ± 0,00	0,003

меньше, чем в группе ДПТ, причем разница статистически достоверна (операция на правом легком – $58,44 \pm 31,13$ с против $96,6 \pm 6,57$ с соответственно, $p < 0,001$; на левом – $52,48 \pm 21,25$ с против $98,0 \pm 9,31$ с соответственно, $p < 0,001$).

Таблица 6. Сравнение показателей интраоперационного мониторинга участников исследования при выполнении хирургического вмешательства на правом легком

Table 6. Comparison of indicators of intraoperative monitoring of study participants when performing surgery on the right lung

Показатель Indicator	Группа ББ BB group M ± SD	Группа ДПТ DLT group M ± SD	p
SpO ₂ , %	96,74 ± 2,12	99,6 ± 0,52	< 0,001
Продолжительность снижения SpO ₂ менее 92 %, с Duration of SpO ₂ reduction less than 92 %, sec	17,04 ± 19,6	8,0 ± 8,56	0,48
Pinsp, см вод. ст.	15,22 ± 1,74	17,7 ± 3,4	0,006
pCO ₂ , мм рт. ст.	39,6 ± 2,58	32,6 ± 5,08	< 0,001
pO ₂ , мм рт. ст.	92,74 ± 15,98	98,7 ± 20,4	0,36
АД _{ср} , мм рт. ст. Average blood pressure, mm Hg	59,33 ± 3,78	60,1 ± 4,82	0,61
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats/min	93,7 ± 14,96	94,7 ± 15,05	0,86

Таблица 7. Сравнение показателей интраоперационного мониторинга участников исследования при выполнении хирургического вмешательства на левом легком

Table 7. Comparison of indicators of intraoperative monitoring of study participants when performing surgery on the left lung

Показатель Indicator	Группа ББ BB group M ± SD	Группа ДПТ DLT group M ± SD	p
SpO ₂ , %	96,93 ± 1,98	98,25 ± 2,36	0,23
Продолжительность снижения SpO ₂ менее 92 %, с Duration of SpO ₂ reduction less than 92 %, sec	0,00 ± 0,00	30,0 ± 60,0	0,005
Pinsp, см вод. ст.	16,41 ± 3,93	16,75 ± 2,22	0,87
pCO ₂ , мм рт. ст.	38,8 ± 3,4	34,5 ± 3,51	0,024
pO ₂ , мм рт. ст.	90,62 ± 13,99	118,75 ± 47,1	0,012
АД _{ср} , мм рт. ст. Average blood pressure, mm Hg	62,96 ± 6,16	59,5 ± 5,8	0,3
ЧСС, уд/мин Heart rate, beats/min	95,31 ± 11,28	101,0 ± 14,63	0,37

При рассмотрении данных из табл. 6 и 7 можно отметить, что в обоих случаях наблюдались более высокие значения парциального давления углекислого газа артериальной крови в исследуемой группе. Примечательно, что при выполнении хирургического вмешательства на правом легком значения SpO₂ были ниже у пациентов из группы ББ (хотя средние показатели pO₂ у больных 2 групп достоверно не различались), в то время как при вмешательствах на левом легком в группе ББ средние значения pO₂ были меньше (при этом средние значения сатурации кислородом крови статистически не различались).

Обсуждение

Применение однопросветных трубок и ДПТ, несмотря на их определенные преимущества, сопровождается серьезными недостатками, ограничивающими их применение у детей (табл. 8). Помочь избежать указанных неблагоприятных моментов может внедрение в практику методики проведения ОЛВ с применением ББ. В последнее время опубликован целый ряд работ, посвященных сравнению ББ и ДПТ при проведении ОЛВ у пациентов различных клинических групп [11–15].

Таблица 8. Недостатки однопросветных трубок и ДПТ при обеспечении ОЛВ [7, 16–18]

Table 8. Disadvantages of single-light tubes and DLT when providing OLV [7, 16–18]

Однопросветные трубки Single-light tubes	ДПТ DLT
<ul style="list-style-type: none"> • Недостаточное закрытие просвета бронха Insufficient closure of the bronchial lumen • Недостаточное коллабирование легкого на стороне операции Insufficient lung collaboration on the operation side 	<ul style="list-style-type: none"> • Затруднительный процесс выбора диаметра трубки Difficult process of selecting the tube diameter • Сложности введения и установки во время выполнения прямой ларингоскопии (большее число попыток ларингоскопии) Difficulties in insertion and installation during direct laryngoscopy (greater number of laryngoscopy attempts) • Серьезные трахеобронхиальные повреждения, особенно при длительной установке Serious tracheobronchial damage, especially during prolonged installation • Трудность установки при смещении и компрессии трахеобронхиального дерева Difficulty setting when shifting and compressing the tracheobronchial tree • Сложное ведение пациента в палате интенсивной терапии, связанное с отлучением от механической вентиляции и туалетом бронхиального дерева Difficult management of the patient in the intensive care unit, associated with weaning from mechanical ventilation and toilet of the bronchial tree

В представленном исследовании заведение ББ в просвет главного бронха производилось под видеоконтролем, что обеспечивало надежное его позиционирование. Адекватное коллабирование оперируемого легкого достигается при раздувании манжеты ББ в просвете соответствующего главного бронха и возможности проведения активной аспирации воздуха через канал ББ [6, 13]. При этом на всех этапах мероприятий по разделению легких (интубация, установка ББ и раздувание его манжеты, контроль стояния ББ) осуществляется видеоконтроль с визуализацией просветов главных бронхов, трахеи и ее бифуркации, что значительно снижает вероятность травматизации этих структур (рис. 3) [6, 7, 14, 17].

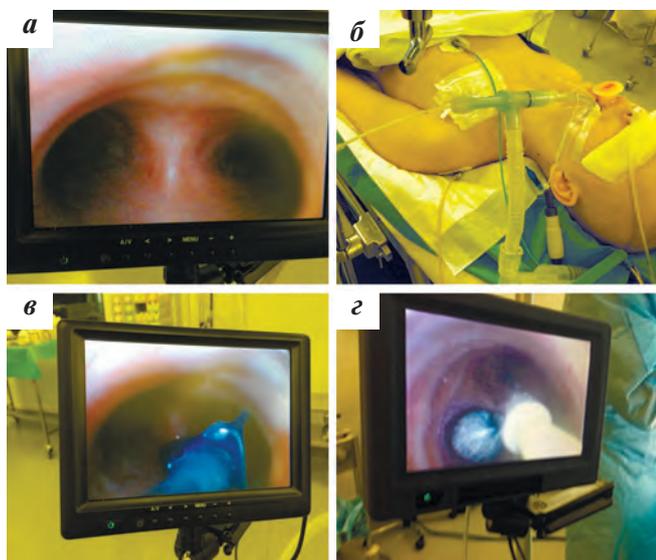


Рис. 3. Использование ББ при проведении ОЛВ, установка и видео-контроль через эндотрахеальную трубку VivaSight-SL при операции по поводу резекции правого легкого (метастатическое поражение) у пациента 16 лет (собственное наблюдение): а – на мониторе ET-View визуализируются анатомические структуры: киль трахеи, просветы правого и левого главных бронхов; б – ББ VivaSight-EB, установленный через видеотрубку VivaSight-ET; в – дистальный конец ББ заведен в правый главный бронх; г – раздута манжета на дистальном конце ББ

Fig. 3. The use of BB during OLV, installation and video monitoring through the VivaSight-SL endotracheal tube during surgery for resection of the right lung (metastatic lesion) in a 16-year-old patient (own observation): а – anatomical structures are visualized on the ET-View monitor: tracheal keel, gaps right and left main bronchi; б – VivaSight-EB BB installed through VivaSight-ET video tube; в – the distal end of the BB is brought into the right main bronchus; г – inflated cuff at the distal end of the BB

Данную работу отличает значительный объем выборки участников исследования, которым было необходимо проведение оперативного вмешательства в условиях ОЛВ.

Анализ полученных результатов показывает, что эффективность и безопасность ББ сопоставимы с ДПТ. ББ обеспечивают более быстрое разделение легких по сравнению с ДПТ, независимо от стороны вмешательства, а также позволяют достичь полного коллабироваия легкого при более редко возникающей необходимости в репозиции. Вероятно, это может быть связано с использованием видеоконтроля [17, 19], что свидетельствует о целесообразности его применения при установке устройств типа Коэна и “EZ-Blocker”, а также нивелирует необходимость привлечения эндоскопической службы. Однако в ходе исследования было показано, что длительность мероприятий по разделению легких в группе ББ в значительной степени варьировала, что может указывать на отсутствие унифицированного протокола установки ББ, основанного на практическом применении, а также небольшой опыт использования ББ. Таким образом, может потребоваться уточнение имеющихся

данных по мере увеличения опыта применения исследуемых устройств врачами-анестезиологами.

Несмотря на то, что участники из группы ББ проявляли чуть большую склонность к гипоксемии и гиперкапнии, средние показатели их газового состава артериальной крови находились на значительном отдалении от предельно допустимых возрастных референсных значений, продолжительность эпизодов снижения сатурации кислорода менее 92 % не отличалась у пациентов из разных групп, а колебания парциального давления кислорода и углекислого газа были средними и низкими соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что в плане обеспечения адекватной вентиляции эндотрахеальная трубка с проведенным через нее ББ не уступает ДПТ.

Важным фактом оказалась меньшая продолжительность пребывания пациентов группы ББ в палате интенсивной терапии, что можно связать с исчезновением признаков боли в горле и афонии уже на 2-е сутки. Последнее может быть обусловлено меньшим диаметром эндотрахеальной трубки, ББ Коэна (9Fr) или “EZ-Blocker” (9Fr) по сравнению с ДПТ (32Fr), и как следствие – меньшей травматизацией трахеобронхиального дерева [8–10, 14, 15].

В ходе исследования были выявлены более редкое достижение полного коллапса легких, наличие эпизодов снижения SpO₂ и наличие боли на 1-е сутки у пациентов группы ББ после оперативного вмешательства на правом легком (в отличие от участников из той же группы при операциях на левом легком). Данный феномен может объясняться анатомо-физиологическими особенностями правого главного бронха, например более высоким отхождением от него правого верхнедолевого бронха, что осложняет установку ББ.

Более частое достижение полного коллапса легкого, отсутствие эпизодов снижения SpO₂ ниже 92 %, отсутствие боли на 1-е сутки у 29 больных из группы ББ, которым выполнялась операция на левом легком, позволяет рассматривать ББ как более предпочтительный инструмент для проведения ОЛВ при хирургических вмешательствах на левой стороне грудной клетки.

Выводы

Проведенное исследование продемонстрировало, что применение ББ при проведении ОЛВ у подростков обеспечивает адекватные условия для работы хирургической бригады (полное коллабироваия оперируемого легкого), при этом уменьшаются сроки пребывания пациентов в палате реанимации в послеоперационном периоде за счет снижения частоты осложнений, таких как травма трахеи, главных бронхов, афония и боль в горле.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Erginel B., Soysal F.G., Keskin E., Kebudi R., Celik A., Salman T. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *World J Surg Oncol* 2015;14:27. doi: 10.1186/s12957-016-0788-6.
- Yamamoto Y., Kanzaki R., Kanou T. Long-term outcomes and prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcoma and soft tissue sarcoma. *Int J Clin Oncol* 2019;24:863–70. doi:10.1007/s10147-019-01422-0.
- Fuchs J., Seitz G., Handgretinger R., Schäfer J., Warmann S.W. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: an update. *Semin Pediatr Surg* 2012;21(1):79–87. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2011.10.008.
- Falzon D., Alston R.P., Coley E., Montgomery K. Lung Isolation for Thoracic Surgery: From Inception to Evidence-Based. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2017;31(2):678–93. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.032.
- Груздев В.Е., Горобец Е.С., Афанасенков А.А. Новые возможности раздельной интубации при торакальных операциях у пациентов с измененной трахеобронхиальной анатомией. *Вестник анестезиологии и реаниматологии* 2018;15(1):27–31. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-27-3. [Gruzdev V.E., Gorobets E.S., Afanasenkov A.A. New opportunities of intubation with a double lumen tube during thoracic surgery in the patients with abnormal tracheobronchial anatomy. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii = Messenger of Anesthesiology and Resuscitation* 2018;15(1):27–31. (In Russ.)].
- Hammer G.B. Single-lung ventilation in infants and children. *Pediatr Anesth* 2004;14(1):98–102. doi:10.1046/j.1460-9592.2003.01197.x.
- Fabila T.S., Menghraj S.J. One lung ventilation strategies for infants and children undergoing video assisted thoracoscopic surgery. *Indian J Anaesth* 2013;57(4):339–44. doi: 10.4103/0019-5049.118539.
- Bauer C., Winter C., Hentz J.G., Ducrocq X., Steib A., Dupeyron J.P. Bronchial blocker compared to DLT for one-lung ventilation during thoracoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:250–4. doi: 10.1111/j.1399-6576.2001.450218.x.
- Cohen E. The Cohen flexitip endobronchial blocker: an alternative to a double lumen tube. *Anesth Analg* 2005;101:1877–9. doi: 10.1213/01.ANE.0000184116.86888.D9.
- Ruetzler K., Grubhofer G., Schmid W., Papp D., Nabecker D., Lang G., Hager H. Randomized clinical trial comparing double-lumen tube and EZ-Blocker for single-lung ventilation. *Br J Anaesth* 2011;106:896–902. doi: 10.1093/bja/aer086.
- Narayanaswamy M., McRae K., Slinger P., Dugas G., Kanellakos G.W., Roscoe A., Lacroix M. Choosing a lung isolation device for thoracic surgery: a randomized trial of three bronchial blockers versus double-lumen tubes. *Anesth Analg* 2009;108(4):1097–101. doi: 10.1213/ane.0b013e3181999339.
- Neustein S.M. The use of bronchial blockers for providing one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:860–8. doi: 10.1053/j.jvca.2009.05.014.
- Levine M., Slinger P. Single-lung ventilation in pediatrics. *Can J Anesth* 2002;49:221. doi: 10.1007/BF03020518.
- Campos J.H. Which device should be considered the best for lung isolation: Double-lumen endotracheal tube versus bronchial blockers? *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20:27–31. doi: 10.1097/ACO.0b013e31811e2a.
- Kus A., Hosten T., Gurkan Y., Gul Akgul A., Solak M., Tokar K. A comparison of the EZ-Blocker with a Cohen Flex-Tip Blocker for One-Lung Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014;28(4):896–9. doi: 10.1053/j.jvca.2013.02.006.
- Neustein S.M. Pro: bronchial blockers should be used routinely for providing one-lung ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29(1):234–6. doi: 10.1053/j.jvca.2014.07.028.
- Knoll H., Ziegeler S., Schreiber J.U., Buchinger H., Bialas P., Semyonov K., Graeter T., Mencke T. Airway injuries after one-lung ventilation: a comparison between double-lumen tube and endobronchial blocker. *Anesthesiology* 2006;105:471–7. doi: 10.1097/00000542-200609000-00009.
- Campos J.H. Lung isolation techniques for patients with difficult airway. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:12–7. doi: 10.1097/ACO.0b013e3181e8a7.
- Saracoglu A., Saracoglu K.T. VivaSight: a new era in the evolution of tracheal tubes. *J Clin Anesth* 2016;33:442–9. doi: 10.1016/j.jclinane.2016.04.034.

Статья поступила в редакцию: 31.12.2019. Принята в печать: 20.01.2020.
 Article was received by the editorial staff: 31.12.2019. Accepted for publication: 20.01.2020.

РЖДГиО 

Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GPOH-HD-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»

А.С. Наумова¹, О.А. Тиганова^{1,2}, Л.И. Ильенко², Д.Б. Лаврухин¹, К.Л. Кондратчик^{1,2},
О.И. Байбак¹, Г.О. Бронин¹, М.А. Мальцева¹, Г.Н. Махмудова¹, Т.Ж. Махортык¹, О.Ю. Муторова¹,
Н.В. Непокучицкая¹, Т.С. Сапелкина¹, И.Я. Томилин¹, О.Ю. Фукс¹, Е.А. Шершакова¹

¹ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынинский пер., 1/9; ²ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Александра Сергеевна Наумова alex.naumova@gmail.com

Актуальность. Лимфома Ходжкина (ЛХ) является редким клональным злокачественным заболеванием лимфатической системы. На долю ЛХ в структуре онкологической заболеваемости у детей приходится 4–6 %, у подростков – 16 %. В настоящее время пациенты детского и подросткового возраста с морфологически верифицированной ЛХ в условиях отделения детской онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» получают программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Авторами статьи представлен опыт лечения детей и подростков с ЛХ согласно протоколу GPOH-HD-2003 в условиях отделения онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ».

Пациенты и методы. С 1 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г. 62 пациента (35 мальчиков, 27 девочек) с ЛХ получали программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003. Возраст пациентов до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 13,3 года. Все пациенты были стратифицированы на терапевтические группы (ТГ) в зависимости от стадии заболевания, в ТГ-1 входили 2 ребенка, в ТГ-2 – 30, в ТГ-3 – 30 детей. Все пациенты ТГ-1 получали 2 индукционных цикла: ОРРА для девочек, ОЕРА для мальчиков. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 – 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики). После окончания полихимиотерапии все пациенты проходили лучевую терапию в дозе 19,8 Гр на инициально пораженные области.

Результаты. Наиболее частым осложнением после курсов ОЕРА у мальчиков была нейтропения I–II степени, после ОРРА у девочек – нейтропения III–IV степени. При анализе миелотоксичности курсов СОРДАС и СОРР выяснилось, что курсы СОРР более токсичны по сравнению с СОРДАС. Показатели общей (ОВ), бессобытийной (БСВ) и безрецидивной (БРВ) выживаемости за все время наблюдения составили 100 % (медиана наблюдения – 48,12 мес). В указанный период не было зафиксировано ни одного случая летальности, обусловленного проведением терапии, рецидива ЛХ или вторичных опухолей.

Заключение. Показатели 5-летних ОВ, БРВ, БСВ свидетельствуют о высокой эффективности и низкой токсичности программной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от стадии заболевания.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, полихимиотерапия, гематотоксичность, выживаемость, дети, подростки

Для цитирования: Наумова А.С., Тиганова О.А., Ильенко Л.И., Лаврухин Д.Б., Кондратчик К.Л., Байбак О.И., Бронин Г.О., Мальцева М.А., Махмудова Г.Н., Махортык Т.Ж., Муторова О.Ю., Непокучицкая Н.В., Сапелкина Т.С., Томилин И.Я., Фукс О.Ю., Шершакова Е.А. Результаты терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков с использованием протокола GPOH-HD-2003 в ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы». Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):31–40.

Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in the Morozovskaya Children's Clinical Hospital

A.S. Naumova¹, O.A. Tiganova^{1,2}, L.I. Ilyenko², D.B. Lavrukhin¹, K.L. Kondratchik^{1,2}, O.I. Baybak¹,
G.O. Bronin¹, M.A. Maltseva¹, G.N. Makhmudova¹, T.Zh. Makhortyk¹, O.Yu. Mutorova¹,
N.V. Nepokulchitskaya¹, T.S. Sapelkina¹, I.Ya. Tomilin¹, O.Yu. Fuks¹, E.A. Shershakova¹

¹Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Relevance. Hodgkin's lymphoma (HL) is a rare clonal neoplasm of lymphatic tissue. In the structure of malignant neoplasms in children HL accounts for 4–6 % and for 16 % in adolescents. Now children and adolescents with confirmed histology of HL in the Department of Oncology and Hematology, Morozovskaya Children's Clinical Hospital, treated with the GPOH-HD-2003 protocol. The authors of the article presented the experience of treatment children and adolescents with HL according to recommendations of GPOH-HD-2003 in the Department of Oncology and Hematology, Morozovskaya Children's Clinical Hospital.

Patients and methods. From January 1, 2003 until December 31, 2018, 62 patients (35 boys, 27 girls) received therapy according to recommendations of GPOH-HD-2003 study. Age of patients ranges from 4.7 to 17.6 years, mean age was 13.3 years. All patients are allocated

to three treatment groups (TGs) based on staging, in TG-1 were 2 patients, in TG-2 – 30 patients, in TG-3 – 30 patients. TG-1 patients received two courses of for induction: OEPA for boys and OPPA for girls. TG-2 and TG-3 patients received further two or four cycles COPP (girls) or COPDAC (boys), respectively. After chemotherapy all patients received initially involved-field irradiation with 19.8 Gy.

Results. CTCEA grade 1 or 2 hematotoxicity was the most common recorded adverse reaction in the OEPA regimen for boys, grade 3 or 4 hematotoxicity – in the OPPA regimen for girls. Also hematotoxicity was more pronounced with COPP than COPDAC. Overall (OS), event-free (EFS) and relapse-free (RFS) survival rates at 5 years were 100 % for the period of the observation time (the median observation time was 48.12 months). No treatment-related deaths, relapses or second malignancies were recorded during this period.

Conclusion. OS, EFS and DFS rates indicates high efficiency and low toxicity of GPOH-HD-2003 study regardless of the initial stage.

Key words: cHodgkin's lymphoma, chemotherapy, hematotoxicity, survival, children, adolescents

For citation: Naumova A.S., Tiganova O.A., Ilyenko L.I., Lavrukhin D.B., Kondratchik K.L., Baybak O.I., Bronin G.O., Maltseva M.A., Makhmudova G.N., Makhortykh T.Zh., Mutorova O.Yu., Nepokulchitskaya N.V., Sapelkina T.S., Tomilin I.Ya., Fuks O.Yu., Shershakova E.A. Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of Hodgkin's lymphoma in children and adolescents in the Morozovskaya Children's Clinical Hospital. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):31–40.

Информация об авторах

A.C. Наумова: врач-детский онколог, заведующая Центром амбулаторной онкологической помощи Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: alex.naumova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8983-0670>

O.A. Тиганова: к.м.н., врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры госпитальной педиатрии № 2 РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

L.I. Ильенко: д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, декан педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 7660415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

D.B. Лаврухин: ведущий программист отдела IT-технологий Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: dblavrukhin@mail.ru

K.L. Кондратчик: к.м.н., заведующий отделением онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, доцент кафедры онкологии и гематологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5195-4539>

O.I. Байбак: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.O. Бронин: к.м.н., заведующий отделением трансплантации гемопоэтических стволовых клеток Морозовской ДГКБ ДЗМ,

e-mail: morozov-14@yandex.ru

M.A. Мальцева: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.N. Махмудова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.Zh. Махортых: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Муторова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

N.V. Непокучицкая: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.S. Сапелкина: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

I.Ya. Томилин: врач-детский онколог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Фукс: к.м.н., врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

E.A. Шершакова: врач-гематолог отделения онкологии и гематологии Морозовской ДГКБ ДЗМ, e-mail: morozov-14@yandex.ru

Information about the authors

A.S. Naumova: Pediatric Oncologist, Head of the Center for Outpatient Cancer Care Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: alex.naumova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8983-0670>

O.A. Tiganova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics No. 2 of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7833-935X>

L.I. Ilyenko: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Dean of the Faculty of Pediatrics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7660415@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8375-4569>

D.B. Lavrukhin: Leading Programmer IT Department of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: dblavrukhin@mail.ru

K.L. Kondratchik: Cand. of Sci. (Med.), Head of Department of Hematology and Oncology of Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, Associate Professor Department of Oncology and Hematology of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: morozov-14@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5195-4539>

O.I. Baybak: Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.O. Bronin: Cand. of Sci. (Med.), Head of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Department of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

M.A. Maltseva: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

G.N. Makhmudova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.Zh. Makhortykh: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Mutorova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

N.V. Nepokulchitskaya: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

T.S. Sapelkina: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

I.Ya. Tomilin: Pediatric Oncologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

O.Yu. Fuks: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

E.A. Shershakova: Hematologist Department of Oncology and Hematology of the Morozovskaya Children's Clinical Hospital, Department of Health in Moscow, e-mail: morozov-14@yandex.ru

Вклад авторов

А.С. Наумова: сбор материала и анализ полученных данных, разработка дизайна автоматизированной базы данных, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме

О.А. Тиганова: сбор материала и анализ полученных данных, разработка дизайна статьи, анализ научного материала, научное редактирование статьи

Л.И. Ильенко: научное редактирование статьи

Д.Б. Лаврухин: создание автоматизированной базы данных, статистическая обработка полученных данных

К.Л. Кондратчик: анализ научного материала

О.И. Байбак, Г.О. Бронин, М.А. Мальцева, Г.Н. Махмудова, Т.Ж. Махортых, О.Ю. Муторова, Н.В. Непокучицкая, Т.С. Сапелкина, И.Я. Томилин, О.Ю. Фукс, Е.А. Шершакова: сбор материала

Authors' contributions

A.S. Naumova: collecting material and analyzing the data obtained, database development, article design development, analyzing scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume

O.A. Tiganova: collecting material and analyzing the data obtained, article design development, analyzing scientific material, scientific editing of the article

L.I. Ilyenko: scientific editing of the article

D.B. Lavrukhin: creation of an automated database, statistical processing of received data

K.L. Kondratchik: analysis of scientific material

O.I. Baybak, G.O. Bronin, M.A. Malitseva, G.N. Makhmudova, T.Zh. Makhortykh, O.Yu. Mutorova, N.V. Nepokulchitskaya, T.S. Sapelkina, I.Ya. Tomilin, O.Yu. Fuks, E.A. Shershakova: collection of material

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости у детей младше 13 лет лимфома Ходжкина (ЛХ) занимает 4,6 %, у подростков — 16 % [1–3]. В раннем детском возрасте заболевание диагностируется крайне редко. Исходя из эпидемиологических особенностей, первый пик заболеваемости ЛХ приходится на возраст от 15 до 30 лет [4, 5].

ЛХ у детей является тем онкологическим заболеванием, которое потенциально излечимо у абсолютного большинства пациентов и характеризуется благоприятным прогнозом. После окончания программной терапии показатели общей выживаемости (ОВ) достигают 90 % [6].

В настоящее время в ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» пациенты детского и подросткового возраста с классической ЛХ получают программную терапию согласно протоколу GPOH-HD-2003. Она включает проведение полихимиотерапии (ПХТ) и лучевой терапии (ЛТ) на область первично пораженных лимфатических узлов (ЛУ). Лечение пациентов с классической ЛХ зависит от стадии болезни, наличия или отсутствия В-симптомов и пола.

Рекомендации GPOH-HD-2003 основаны на предшествующих 6 терапевтических исследованиях DAL/GPOH, которые проводились рабочей группой в Германии с 1978 г. Их целями являлись оптимизация подходов к терапии и разработка стандартов лечения классической ЛХ у детей [6, 7]. Стоит отметить, что пациенты с вариантом нодулярного лимфоидного преобладания ЛХ (НЛПЛХ) получают терапию согласно рекомендациям EuroNet-Pediatric Hodgkin's Lymphoma Group — проведение ПХТ курсами CVP (циклофосфан, винбластин, преднизолон) [8].

Первым этапом оптимизации терапии классической ЛХ стала реализация гендерного подхода в совершенствовании курсов ПХТ, заключающаяся

в элиминации прокарбазина как наиболее гонадотоксичного агента для пациентов мужского пола.

В исследовании DAL-HD-90 прокарбазин впервые был заменен на этопозид в целях сохранения фертильности. Кумулятивная доза этопозиды составила 500 мг/м² за 1 курс, введение проводилось в течение 4 дней; общая доза этопозиды за 2 курса ОЕРА (винкристин, этопозид, преднизолон, доксорубин) — 1000 мг/м². Таким образом, показатели 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) для мальчиков приблизительны к таковым для девочек (89 % и 91 % соответственно). ОВ за 5 лет в обеих группах составила 98 % [9]. Применение этопозиды значительно снизило частоту нарушения фертильности у мальчиков, получавших терапию курсами ОЕРА, но у детей, лечившихся курсами СОРР (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, прокарбазин), определялось нарушение содержания фолликулостимулирующего гормона [10].

В следующем исследовании GPOH-HD-95 показатели 5-летней БСВ для пациентов мужского пола составили 86 %, тогда как для девочек этот показатель равнялся 93 %. Вероятно, это было обусловлено заменой прокарбазина на этопозид в курсе ОЕРА для мальчиков [7, 11]. Одновременно мужской пол был отнесен к неблагоприятным прогностическим факторам в Международном прогностическом индексе (International Prognostic Score, IPS), разработанном для пациентов старше 18 лет [7].

Тем не менее в пилотном исследовании GPOH-HD-2002 химиотерапия (ХТ) без прокарбазина для пациентов мужского пола не потеряла приоритета. Количество введений этопозиды в каждом курсе увеличилось с 4 до 5 (ОЕРА), таким образом, кумулятивная доза за 2 курса составила 1250 мг/м². Однако это значение осталось ниже критической кумулятивной дозы этопозиды в 2000 мг/м², приводящей впо-

следствии к высокому риску развития вторичного острого миелобластного лейкоза [10, 12, 13]. В целях исключения прокарбазина курс COPP был модифицирован в COPDAC с применением дакарбазина. Как и прокарбазин, дакарбазин принадлежит к классу алкилирующих агентов, его действие основано на ингибировании синтеза ДНК и РНК в опухолевых клетках.

По окончании ХТ все пациенты получают ЛТ с ограниченными полями облучения в суммарной очаговой дозе (СОД) 20 Гр на первично пораженные области. Граница планируемого лучевого воздействия определяется размерами опухоли по окончании ХТ с дополнительным захватом 1–2 см. Однако в случае поражения средостения, парааортальных ЛУ, области таза облучение производится с минимизацией воздействия на соседние интактные ткани.

Показатели 5-летней БСВ пациентов всех терапевтических групп (ТГ), получавших терапию согласно рекомендациям GPOH-HD-2002, составляют 90 %, что свидетельствует о высокой эффективности лечения [10].

Таким образом, рекомендации протокола GPOH-HD-2003 были составлены с учетом опыта предшествующих исследований, что позволило достичь высоких показателей эффективности лечения и снизить токсичность терапии.

В мультицентровом исследовании Children's Oncology Group (COG) все пациенты получали 4 индукционных курса BEACOPPesc (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизон), после чего проводилось контрольное обследование. В случае быстрого раннего ответа (редукция объема инициального поражения на 70 % и более по результатам компьютерной томографии (КТ)) девочки получали 4 курса COPP/ABV (доксорубицин, блеомицин, винбластин), мальчики – 2 курса ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин), в дальнейшем мальчикам проводилась ЛТ на инициально пораженные области. В случае отсутствия раннего быстрого ответа пациенты вне зависимости от пола получали 4 курса BEACOPPesc с последующей ЛТ. В данном исследовании показатели 5-летней БСВ составили 94 %, показатели 5-летней ОВ – 97 % [14].

В проведенном группой COG исследовании ANOD0031 всем больным с промежуточными стадиями заболевания вне зависимости от пола проводились 2 индукционных курса ABVE-PC (доксорубицин, блеомицин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, преднизолон). При достижении быстрого раннего ответа (уменьшение объема инициального поражения на 60 % и более по результатам КТ) пациенты получали 2 курса ABVE-PC. В дальнейшем после достижения полной ремиссии проводилась рандомизация на получение или отсутствие ЛТ. В результате исследования показатели 5-летней БСВ составили 94 %, показатели 5-летней ОВ – 97 % [15].

Также в ретроспективном моноцентровом исследовании COG изучалась эффективность терапии ЛХ у детей и подростков курсами ABVD с последующей ЛТ. Абсолютно всем пациентам проводились 2 индукционных курса ABVD, после чего в зависимости от результатов промежуточного контрольного исследования выполнялись 2 или 4 курса ABVD с последующей ЛТ. По результатам исследования показатели 4-летней БСВ составили 88 % [13].

Пациенты и методы

Пациенты и дизайн исследования

В исследование были включены дети и подростки младше 18 лет с морфологически подтвержденным диагнозом ЛХ (классическая ЛХ, НЛПЛХ). Критериями исключения являлись: рецидив ЛХ, ЛХ как вторичная опухоль, предшествующие ХТ или ЛТ. Родители или законные представители пациентов подписывали информированное согласие на проведение ПХТ в рамках протокола GPOH-HD-2003, а также согласие на обработку персональных данных.

Таким образом, с 1 января 2003 г. по 31 декабря 2018 г. в исследование вошли 62 пациента детского и подросткового возраста с ЛХ, проходивших программную терапию в рамках протокола GPOH-HD-2003 в отделении онкологии и гематологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ». В соответствии с критериями из протокола лечения были исключены 4 пациента: 2 больных с НЛПЛХ по данным морфоиммуногистохимического исследования, 1 подросток в связи с достижением возраста 18 лет в процессе диагностики, 1 пациентка самостоятельно прекратила лечение (возраст 17 лет, осталась без попечения родителей, при этом сама имела дочь в возрасте 1 года).

Из включенных в исследование пациентов соотношение мальчики:девочки составило 35:27 (56 %:44 %). Возраст пациентов до начала специфической терапии был от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 13,3 года. Подростки старше 13 лет преобладали и среди мальчиков (63 %), и среди девочек (81 %). Возраст девочек до начала специфической терапии варьировал от 7 до 17 лет, медиана возраста составила 14 лет. Возраст мальчиков до начала специфической терапии варьировал от 4,7 до 17,6 года, медиана возраста составила 12,8 года.

Пациентами детского возраста считались мальчики и девочки младше 13 лет, подросткового возраста – 13 лет и старше. Подобная возрастная градация использовалась в оценке эффективности пилотного протокола GPOH-HD-2002, что объясняет ее применение и в нашем исследовании.

Демографические и клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1 и на рис. 1.

У всех пациентов диагноз ЛХ был морфологически верифицирован. Гистологический диагноз устанавливался при исследовании биопсийного материала с обязательным иммуногистохимическим исследованием полученного при открытой биопсии поражен-

Таблица 1. Демографические и клинические характеристики пациентов

Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients

Показатель Indicator	Мальчики Boys		Девочки Girls	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
Общее число пациентов, n Total number of patients, n	35	100	27	100
Возраст Age				
< 13	13	37	5	19
> 13	22	63	22	81
Гистологический вариант Histological variant				
НСКЛХ NSCHL	27	77	22	81
СККЛХ MCCHL	5	14	4	15
ЛПКЛХ LRCHL	3	9	1	4
ЛИКЛХ LDCHL	0		0	
Стадия Stage				
I	2	6	0	
II	15	43	15	55
III	10	29	8	30
IV	8	22	4	15
Системные симптомы System symptoms				
A	9	26	2	7
B	26	74	25	93
ТГ Treatment group (TG)				
ТГ-1 TG-1	2	6	0	
ТГ-2 TG-2	15	43	15	56
ТГ-3 TG-3	18	51	12	44

Примечание. НСКЛХ – вариант нодулярного склероза классической ЛХ; СККЛХ – смешанно-клеточный вариант классической ЛХ; ЛПКЛХ – вариант лимфоидного преобладания классической ЛХ; ЛИКЛХ – вариант лимфоидного истощения классической ЛХ.

Note. NSCHL – nodular sclerosing classical HL; MCCHL – mixed cellularity classical HL; LRCHL – lymphocyte rich classical HL; LDCHL – lymphocyte depleted classical HL.

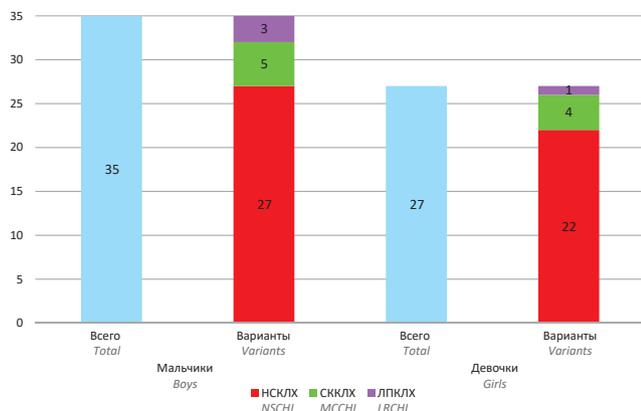


Рис. 1. Половозрастное распределение пациентов с учетом гистологических вариантов

Fig. 1. Patient age-sex distribution taking into account histological options

ного ЛУ или иного органа. Гистологический диагноз соответствовал гистологической классификации ВОЗ 2008 г., согласно которой выделяются 2 варианта ЛХ: классическая ЛХ и НЛПЛХ. Классическая ЛХ разделяется на следующие гистологические подварианты: НСКЛХ, СККЛХ, ЛИКЛХ и ЛПКЛХ [16].

Определение стадии заболевания осуществлялось при проведении КТ мягких тканей шеи, органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза с внутривенным контрастированием или позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с КТ (ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ) [17–20]. В нашем исследовании в целях уточнения распространенности поражения 56 пациентам инициально проводилась КТ, 6 больным – ПЭТ-КТ с ¹⁸F-ФДГ. Всем пациентам выполнялись ультразвуковое исследование всех групп периферических ЛУ, органов брюшной полости и малого таза, пункционная биопсия костного мозга, трепанобиопсия костного мозга. При наличии показаний – магнитно-резонансная томография (МРТ).

После проведения 2 курсов ПХТ у всех пациентов оценивался ответ на терапию. Его определение проводилось по данным КТ или ПЭТ-КТ инициально пораженных регионов. У 51 ребенка КТ использовалась на всех этапах: для стадирования заболевания, контроля терапии (после 2-го курса ПХТ) и оценки эффективности лечения (после 4-го и 6-го курсов ПХТ). Одиннадцати пациентам на разных этапах терапии выполнялась ПЭТ-КТ, из них:

- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась только инициально (в процессе терапии и для оценки эффективности лечения проводилась КТ);
- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась после 2-го курса ПХТ и после окончания лечения (инициально проводилась КТ);
- 1 пациенту ПЭТ-КТ выполнялась после 4-го курса ПХТ и после окончания лечения (инициально проводилась КТ);
- 3 пациентам ПЭТ-КТ выполнялась инициально и после последнего курса ПХТ (для контроля лечения после 2-го курса ПХТ проводилась КТ);
- 3 пациентам ПЭТ-КТ выполнялась только после окончания программного лечения (инициально и в процессе терапии проводилась КТ);
- 2 пациентам ПЭТ-КТ проводилась инициально, для контроля терапии и оценки эффективности проведенного лечения.

В проведенном исследовании использование ПЭТ-КТ было ограничено в связи с отсутствием данного метода в перечне исследований, доступных по программе обязательного медицинского страхования, до 2017 г.

После окончания ПХТ все пациенты направлялись на проведение ЛТ.

Стадирование ЛХ осуществлялось согласно классификации Ann Arbor 1971 г., которая до настоящего времени считается стандартом для определения стадии данного заболевания у детей [21].

I стадия. Вовлечение одной группы ЛУ или 1 экстранодальный очаг поражения.

II стадия. Вовлечение 2 и более групп ЛУ по одну сторону диафрагмы или 1 экстранодальный очаг поражения в сочетании с поражением одной или более групп ЛУ по одну сторону диафрагмы (II_Е).

III стадия. Вовлечение ЛУ или регионов по обе стороны диафрагмы, которое может сопровождаться поражением селезенки (III_С), наличием другого экстранодального очага (III_Е) или их сочетанием (III_{ЕС}).

IV стадия. Диссемированное поражение одного или нескольких нелимфатических органов и тканей с/без поражения ЛУ.

Поражение печени и/или костного мозга всегда относится к стадии IV.

Для клинической характеристики в соответствии с данной классификацией применялись литерные обозначения: А (отсутствие симптомов интоксикации), В (наличие хотя бы одного из системных симптомов: необъяснимое повышение температуры тела выше 38 °С, потеря 10 % и более от массы тела в течение предыдущих 6 мес, «привливающие» ночные поты, кожный зуд, сыпь) [22–24].

В зависимости от стадии заболевания пациенты были разделены на 3 ТГ (табл. 2).

Таблица 2. ТГ протокола терапии GPOH-HD-2003

Table 2. TG of GPOH-HD-2003 study

ТГ TG	Стадии Stages
ТГ-1 TG-1	IA/B, IIA
ТГ-2 TG-2	IEA/B, IIEA, IIIB, IIIA
ТГ-3 TG-3	IIIEB, IIIIEA/B, IIIB, IVA/B

Всем пациентам ТГ-1 женского пола проводилось 2 курса ОРРА (винкристин, прокарбазин, преднизолон, доксорубин), мужского пола – ОЕРА. Пациенты ТГ-1 дальнейшей ХТ не получали.

Пациентам ТГ-2 и ТГ-3 проводились еще 2 или 4 курса ХТ соответственно. Девочки получали 2 или 4 курса СОРР, мальчики – СОРДАС (циклофосфамид, винкристин, преднизолон, дакарбазин) [10].

Схема протокола терапии GPOH-HD-2003 представлена на рис. 2.

ЛУ считались пораженными, если их максимальный размер превышал 2 см, и интактными, если их максимальный размер составлял менее 1 см. ЛУ считался сомнительным в случае размеров от 1 до 2 см, решение вопроса о его поражении принималось, исходя из данных клинической картины и ответа на терапию (если пораженные ЛУ после терапии хорошо сократились, а размеры сомнительного ЛУ остались прежними, он считается не вовлеченным). Объем опухоли определялся как произведение 3 размеров

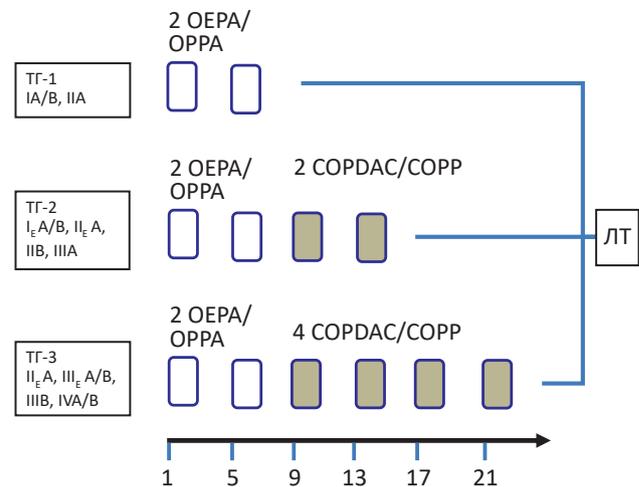


Рис. 2. Схема протокола GPOH-HD-2003

Fig. 2. Design of GPOH-HD-2003 study

опухоли (a, b, и c) или по формуле $V = (a \times b \times c) / 2$ (если пораженный ЛУ или конгломерат ЛУ были эллипсоидной формы). Ответ на терапию определялся согласно ответу опухоли во всех пораженных областях.

Ответ на ХТ после 2, 4 или 6-го курсов определялся как полная ремиссия, если уменьшение опухоли составляло 95 % и остаточный объем опухоли ≤ 2 мл. Неподтвержденная полная ремиссия (НПР) определялась, если сокращение объема опухоли составляло 75 % или остаточный объем опухоли ≤ 2 мл, частичная ремиссия – если объем опухоли составлял 50 % от первоначального или остаточный объем опухоли ≤ 5 мл.

Все пациенты ТГ-1 получали 2 индукционных цикла: ОРРА – для девочек, ОЕРА – для мальчиков. Пациенты ТГ-2 и ТГ-3 получали 2 или 4 курса соответственно: СОРР (девочки), СОРДАС (мальчики).

Курс ОРРА включает преднизолон 60 мг/м² перорально (п/о) в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² внутривенно (в/в) в дни 1, 8, 15; прокарбазин 100 мг/м² п/о в дни 1–15; доксорубин 40 мг/м² в/в в дни 1, 15.

Курс ОЕРА включает преднизолон 60 мг/м² п/о в дни 1–15; винкристин 1,5 мг/м² в/в в дни 1, 8, 15; доксорубин 40 мг/м² в/в в дни 1, 15; этопозид 125 мг/м² в/в в дни 1–5.

СОРР включает циклофосфамид 500 мг/м² в/в в дни 1, 8; винкристин 1,5 мг/м² в/в в дни 1, 8; прокарбазин 100 мг/м² п/о в дни 1–15; преднизолон 40 мг/м² п/о в дни 1–15.

СОРДАС идентичен СОРР за исключением замены прокарбазина дакарбазином в дозировке 250 мг/м² в/в в дни 1–3. Токсичность ХТ оценивалась по критериям токсичности СТСЕА v.3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events, 2006 г.) [25].

После окончания ПХТ пациенты всех ТГ проходили ЛТ первично пораженных областей с ограниченными полями облучения. Такие облучаемые зоны,

как верхняя и нижняя части шеи; надключичные области; верхнее, среднее, нижнее средостение; верхние и нижние парааортальные области облучаются с максимальным снижением воздействия на здоровые окружающие ткани. Стандартная СОД составила 19,8 Гр (фракции по 1,8 Гр). На области, где опухоль сократилась менее чем на 25 %, был рекомендован буст 30 Гр. На области с остаточной массой опухоли > 100 мл – буст 35 Гр. У пациентов с IV стадией и поражением легких они облучались в том случае, если очаги в легочной ткани определялись после 2 циклов ПХТ. СОД на легкие и печень составила 12–15 Гр (фракции по 1–1,2 Гр).

Статистические методы

Результаты терапии оценивались по кривым безрецидивной (БРВ), БСВ и ОВ, построенным по методу Каплана–Майера.

ОВ рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или смерти от любой причины. Она характеризует фактическую выживаемость на срок наблюдения.

БРВ рассчитывалась от даты подтверждения ремиссии до даты выявления рецидива или даты последнего наблюдения пациента, если рецидив не наступил. Она характеризует больных, достигших полной ремиссии, т. е. пациентов с наилучшими результатами терапии.

БСВ рассчитывалась от даты начала специфической программной терапии до даты последнего наблюдения пациента или наступления «отрицательного» события (прогрессирование, рецидив, появление второй опухоли, смерть от любой причины). Она характеризует всю группу больных, вошедших в исследование, и отражает длительность и качество жизни.

Статистическая обработка материала производилась при помощи программы математической обработки STATISTICA 10.0 на основе созданной базы данных. Оценка включала корреляционный анализ, анализ по таблицам сопряженности с применением критерия χ^2 , построение кривых выживаемости по методике Каплана–Майера.

Результаты

Токсичность программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Токсичность ХТ оценивалась в соответствии с критериями токсичности СТСЕА v.3.0 [25].

Наиболее частым осложнением терапии по протоколу GPOH-HD-2003 среди пациентов, включенных в исследование, была нейтропения. Такие миелотоксические осложнения, как анемия и тромбоцитопения, носили единичный характер – у 1 больного из ТГ-2 отмечалась тромбоцитопения, у 1 пациентки из ТГ-2 – анемия.

Гематологическая токсичность курсов ПХТ протокола GPOH-HD-2003 для разных ТГ представлена в табл. 3.

Нейтропении не было отмечено в 15 % случаев после проведения ОЕРА у мальчиков и в 20 % – после проведения ОРРА у девочек ($p > 0,05$). Нейтропения I–II степени наблюдалась в 45 % случаев после проведения ОЕРА у мальчиков и в 33 % – после проведения ОРРА у девочек ($p > 0,05$). Нейтропения III–IV степени развивалась в 40 % случаев после проведения курсов ОЕРА у мальчиков и в 47 % – после проведения ОРРА у девочек ($p > 0,05$). Таким образом, достоверных различий в частоте возникновения нейтропении при проведении курсов ОЕРА и ОРРА выявлено не было.

При анализе миелотоксичности курсов СОРДАС и СОРР выяснилось, что нейтропения III–IV степени после проведения курса СОРДАС развивалась в 9 % случаев, после СОРР – в 26 % ($p < 0,01$). Нейтропения I–II степени после проведения СОРДАС была выявлена в 33 % наблюдений, после СОРР – в 44 % ($p > 0,05$). Нейтропения отсутствовала в 57 % случаев после проведения СОРДАС и в 30 % – после проведения СОРР ($p < 0,01$). Исходя из полученных данных, среди наших пациентов миелотоксичность курса СОРР оказалась более выраженной по сравнению с СОРДАС.

При анализе частоты возникновения нейтропении III–IV степени у пациентов различных ТГ не было выявлено нарастания миелотоксичности в зависимости от продолжительности терапии. Из 3 пациентов ТГ-1 нейтропения III–IV степени отмечалась у 2 мальчиков, из 30 больных ТГ-2 – у 25 (11 мальчиков, 14 девочек), из 29 пациентов ТГ-3 – у 23 (12 мальчиков, 11 девочек). Данные представлены на рис. 3.

Таблица 3. Гематологическая токсичность курсов ПХТ протокола GPOH-HD-2003

Table 3. Hematotoxicity of chemotherapy cycles in the GPOH-HD-2003 study

Степень токсичности, нейтропения Grade of toxicity, neutropenia	Режимы ПХТ, число документированных клинических случаев Chemotherapy regimens, value of verified clinical cases							
	ОЕРА (n = 73, 100 %)		ОРРА (n = 54, 100 %)		СОРДАС (n = 105, 100 %)		СОРР (n = 74, 100 %)	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
0	11	15	11	20	60	57	22	30
I	19	26	5	9	24	23	18	24
II	14	19	12	22	12	11	15	20
III	15	21	15	28	7	7	9	12
IV	14	19	11	20	2	2	10	14

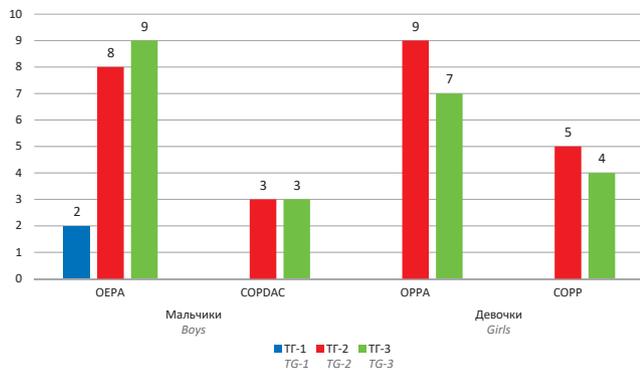


Рис. 3. Динамика частоты возникновения нейтропении III–IV степени у пациентов, получавших терапию по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 3. Dynamics of the frequency of occurrence of grade III–IV neutropenia in patients receiving GPOH-HD-2003 protocol therapy

Эффективность программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

По результатам контрольного обследования после окончания программной ХТ у 18 % пациентов ($n = 11$) установлена общая полная ремиссия (ОПР), у 31 % ($n = 19$) – парциальная ремиссия (ПР), у 52 % ($n = 32$) – НПР.

У пациентов ТГ-1 в 67 % случаев ($n = 2$) установлена ОПР, в 33 % ($n = 1$) – НПР. У больных ТГ-2 ОПР установлена в 16 % случаев ($n = 5$), НПР – в 57 % ($n = 17$), ПР – в 27 % ($n = 8$). Среди пациентов ТГ-3 ОПР установлена в 14 % случаев ($n = 4$), НПР – в 48 % ($n = 14$), ПР – в 38 % ($n = 11$).

Таким образом, в относительном выражении доля пациентов с НПР в ТГ-2 больше по сравнению с ТГ-3, с ПР – в ТГ-2 меньше по сравнению с ТГ-3 (рис. 4). В сравнении не учитывались больные ТГ-1 в связи с малым числом детей, получавших терапию в рамках данной ТГ ($n = 3$) (табл. 4).

Результаты программной терапии

Медиана наблюдения пациентов составила 48,12 мес. Не было зафиксировано ни одного случая летальности, обусловленного проведением терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003. К 31 декабря 2018 г. 1 больной считался вышедшим из-под наблюдения, 61 пациент жив, не зарегистрировано ни

Таблица 4. Эффект терапии в зависимости от программы лечения ТГ

Table 4. Effect of therapy depending on the treatment program for TG

Эффект терапии Response to therapy	ТГ-1 ($n = 3, 100\%$) TG-1		ТГ-2 ($n = 30, 100\%$) TG-2		ТГ-3 ($n = 29, 100\%$) TG-3		Всего ($n = 62, 100\%$) Total	
	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%	абс. / abs.	%
ОПР Total complete remission (TCR)	2	67	5	16	4	14	11	18
НПР Unconfirmed complete remission (UCR)	1	33	17	57	14	48	32	52
ПР Partial remission (PR)			8	27	11	38	19	30

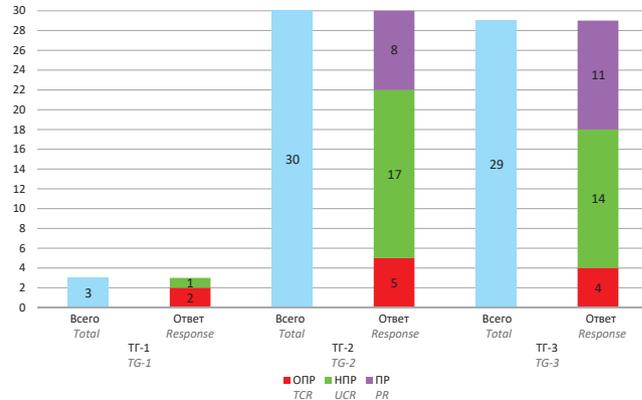


Рис. 4. Сравнение эффективности терапии в зависимости от программ лечения ТГ

Fig. 4. Comparison of the effectiveness of therapy depending on treatment programs for TG

одного случая рецидива ЛХ или развития вторичных опухолей (табл. 5).

Таблица 5. Результаты терапии пациентов с ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003

Table 5. Results of GPOH-HD-2003 study in treatment of patients with HL

Показатель Indicator	n	%
Все пациенты All patients	62	100
Смерть в индукции Induction death	0	0
Не ответили на терапию Did not respond to therapy	0	0
Достигли ремиссии Remission	62	100
Рецидив Relapse	0	0
Смерть в ремиссии Death in remission	0	0
Вторичная опухоль Secondary tumor	0	0
Потеря из-под наблюдения Lost of follow-up	1	1,6
Полная продолжительная ремиссия Long complete remission	61	98,3

Значения 5-летних показателей ОВ представлены на рис. 5.

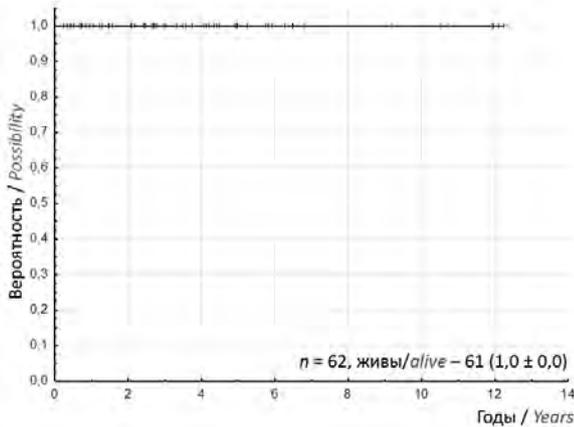


Рис. 5. Пятилетние показатели ОВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 5. Five-year OS rates of patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

Значения 5-летних показателей БРВ представлены на рис. 6.

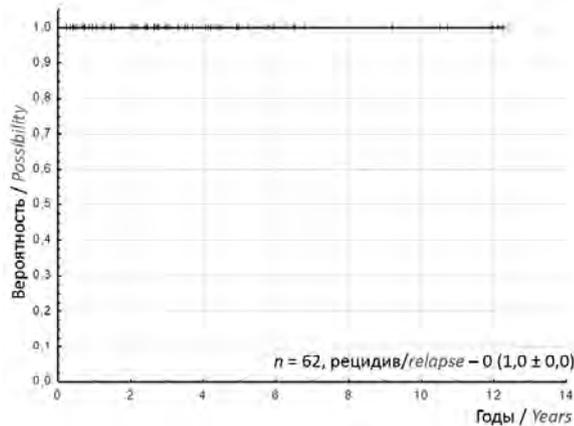


Рис. 6. Пятилетние показатели БРВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 6. Five-year RFS rates for patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

Значения 5-летних показателей БСВ представлены на рис. 7.

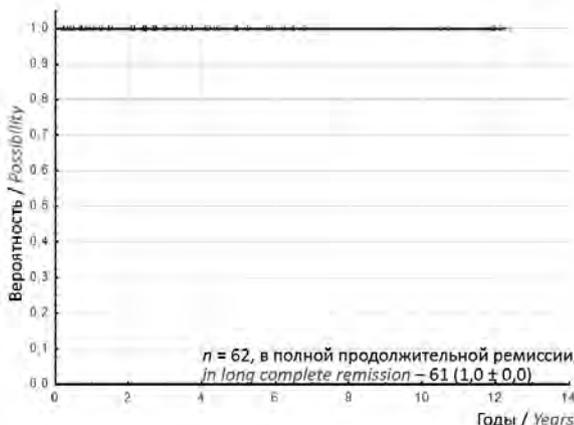


Рис. 7. Пятилетние показатели БСВ пациентов с ЛХ после программной терапии по протоколу GPOH-HD-2003

Fig. 7. Five-year EFS rates for patients with HL after program therapy using the GPOH-HD-2003 protocol

Обсуждение

В 2002 г. решением исследовательской группы GPOH-HD были внесены изменения в протокол терапии ЛХ для детей и подростков для пациентов мужского пола. Эффективность терапии по протоколам DAL-HD-90 и GPOH-HD-95 у мальчиков была несколько ниже по сравнению с девочками, в связи с чем доза этопозида в курсе ОЕРА была увеличена на 25 %.

В изучаемой группе пациентов проведение терапии курсами ОРРА + СОРР по сравнению с ОЕРА + СОРДАС достоверно чаще приводило к выраженной миелотоксичности (нейтропения III–IV степени): 20 % и 36 % соответственно, $p < 0,05$. В то же время после окончания терапии в случаях нарушения тайминга ПХТ при проведении курсов ОРРА + СОРР ОНР регистрируется достоверно реже по сравнению с курсами ОЕРА + СОРДАС (15 % и 37 % соответственно, $p < 0,01$).

Таким образом, курсы ПХТ протокола GPOH-HD-2003 для мальчиков обладают меньшей токсичностью и большей эффективностью по сравнению с курсами для девочек.

В нашем исследовании 2 пациенткам курсы СОРР были заменены на СОРДАС в связи с прекращением поставок прокарбазина на территорию Российской Федерации в августе 2018 г. У данных больных миелотоксичность не превышала II степени, и в качестве ответа на терапию регистрировалась ННР, что подтвердило необходимость проведения дальнейшего исследования у девочек, которые получали курсы СОРДАС.

Вне зависимости от степени токсичности и эффекта терапии за весь период наблюдения пациентов после окончания программной терапии в рамках протокола GPOH-HD-2003 не было зафиксировано как ни одного рецидива ЛХ, так и вторичных опухолей.

Заключение

Показатели 5-летних ОВ, БРВ и БСВ свидетельствуют о высокой эффективности программной терапии ЛХ по протоколу GPOH-HD-2003 вне зависимости от стадии заболевания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36(4):277–85. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
- Arya L., Dinand V. Current Strategies in the Treatment of Childhood Hodgkin's Disease. *Ind Ped* 2005;42:1115–28. PMID: 16340052.
- Hochberg J., Waxman I.M., Kelly K.M., Morris E., Cairo M.S. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol* 2009;144(1):24–40. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07393.x.
- Ekstrand B., Horning S. Hodgkin's Disease. *Blood rev* 2002;16(2):111–7. doi: 10.1054/blre.2002.0190.
- Georgakis M.K., Karalexi M.A., Agius D., Antunes L., Bastos J., Coza D., Demetriou A., Dimitrova N., Eser S., Florea M., Ryzhov A., Sekerija M., Žagar T., Zborovskaya A., Zivkovic S., Bouka E., Kanavidis P., Dana H., Hatzipantelis E., Kourti M., Moschovi M., Polychronopoulou S., Stiakaki E., Kantzanou M., Pourtsidis A., Petridou E.T. Incidence and time trends of childhood lymphomas: findings from 14 Southern and Eastern European cancer registries and Surveillance, Epidemiology and End Results, USA. *Cancer Causes Control* 2016;27(11):1381–94. doi: 10.1007/s10552-016-0817-3.
- Englund A., Glimelius I., Rostgaard K., Smedby K.E., Eloranta S., Molin D., Kuusk T., Brown P.N., Kamper P., Hjalgrim H., Ljungman G., Hjalgrim L.L. Hodgkin lymphoma in children, adolescents and young adults comparative study of clinical presentation and treatment outcome. *Acta Oncol* 2018;57(2):276–82. doi: 10.1080/0284186X.2017.1355563.
- Dörffel W., Lüders H., Rühl U., Albrecht M., Marciniak H., Parwaresch R., Pötter R., Schellong G., Schwarze E.W., Wickmann L. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 2003;215(3):139–45. PMID: 12838937.
- Shankar A.G., Kirkwood A.A., Hall G.W., Hayward J., O'Hare P., Ramsay A.D. Childhood and adolescent nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma – A review of clinical outcome based on the histological variants. *Br J Haematol* 2015;171(2):254–62. doi: 10.1111/bjh.13540.
- Dieckmann K., Poetter R., Wagner W., Prott F.J., Hoernig-Franz I., Rath B., Schellong G. Up-front centralized data review and individualized treatment proposals in a multicenter pediatric Hodgkin's disease trial with 71 participating hospitals: the experience of the German-Austrian pediatric multicenter trial DAL-HD-90. *Radiother Oncol* 2002;62(2):191–200. PMID: 11937246.
- Mauz-Körholz C., Hasenclever D., Dörffel W., Ruschke K., Pelz T., Voigt A., Stiefel M., Winkler M., Vilser C., Dieckmann K., Karlén J., Bergsträsser E., Fossa A., Mann G., Hummel M., Klapper W., Stein H., Vordermark D., Kluge R., Körholz D. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPFA-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: the GPOH-HD-2002 study. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3680–6. doi: 10.1200/JCO.2009.26.9381.
- Rühl U., Albrecht M., Dieckmann K., Lüders H., Marciniak H., Schellenberg D., Wickmann L., Dörffel W. Response-adapted radiotherapy in the treatment of pediatric Hodgkin's disease: an interim report at 5 years of the German GPOH-HD 95 trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(5):1209–18. doi: 10.1016/s0360-3016(01)01798-9.
- Zubizarreta P.A., Alfaro E., Gutter M., Sanchez La Rosa C., Galluzzo M.L., Millán N., Fiandrino F., Felice M.S. Children and Adolescent Hodgkin Lymphoma in Argentina: Long-term Results After Combined ABVD and Restricted Radiotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(8):602–8. doi: 10.1097/MPH.0000000000000943.
- Marr K.C., Connors J.M., Savage K.J., Goddard K.J., Deyell R.J. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stages of Hodgkin lymphoma. *Ann Oncol* 2017;28(4):849–54. doi:10.1093/annonc/mdx005.
- Kelly K.M., Spoto R., Hutchinson R., Massey V., McCarten K., Perkins S., Lones M., Villaluna D., Weiner M. BEACOPP chemotherapy is a highly effective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2011;127(9):2596–603. doi: 10.1182/blood-2010-05-285379.
- Charpentier A.M., Friedman D.L., Wolden S., Schwartz C., Gill B., Sykes J., Albert-Green A., Kelly K.M., Constine L.S., Hodgson D.C. Predictive Factor Analysis of Response-Adapted Radiation Therapy for Chemotherapy-Sensitive Pediatric Hodgkin Lymphoma: Analysis of the Children's Oncology Group AHOD 0031 Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96(5):943–50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2016.07.015.
- Campo E., Swerdlow S., Harris N., Pileri S., Stein H., Jaffe E.S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood* 2011;117(19):5019–32. doi: 10.1182/blood-2011-01-293050.
- Korholz D., Kluge R., Wickmann L., Hirsch W., Luders H., Lotz I. Importance of F18-fluorodeoxy-D-2-glucose positron emission tomography (FDGPET) for staging and therapy control of Hodgkin's lymphoma in childhood and adolescence – consequences for the GPOH-HD 2003 protocol. *Onkologie* 2003;26(5):489–93. doi: 10.1159/000072984.
- Kluge R., Korholz D. Role of FDG-PET in staging and therapy of children with Hodgkin lymphoma. *Klin Padiatr* 2011;223(6):315–9. doi: 10.1055/s-0031-1287834.
- Sickinger M.T., von Tresckow B., Kobe C., Borchmann P., Engert A., Skoetz N. PET-adapted omission of radiotherapy in early stage Hodgkin lymphoma – a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:86–92. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.03.005.
- Isik E.G., Kuyumcu S., Kebudi R., Sanli Y., Karakas Z., Cakir F.B., Unal S.N. Prediction of outcome in pediatric Hodgkin lymphoma based on interpretation of ¹⁸FDG-PET/CT according to ΔSUV_{max} Deauville 5-point scale and IHP criteria. *Ann Nucl Med* 2017;31(9):660–8. doi: 10.1007/s12149-017-1196-x.
- Gobbi P.G., Ferreri A.J., Ponzoni M., Levis A. Hodgkin lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;85(2):216–37. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.002.
- Mathas S., Hartmann S., Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and Biology. *Semin Hematol* 2016;53(3):139–47. doi: 10.1053/j.seminhematol.2016.05.007.
- Sherief L.M., Elsafy U.R., Abdelkhalik E.R., Kamal N.M., Elbeheedy R., Hassan T.H., Sherbiny H.S., Beshir M.R., Saleh S.H. Hodgkin lymphoma in childhood: clinicopathological features and therapy outcome at 2 centers from a developing country. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(15):e670. doi: 10.1097/MD.0000000000000670.
- Kelly K.M. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic index. *Blood* 2015;126:2452–8. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.07.002.
- Trotti A., Byhardt R., Stetz J., Gwede C., Corn B., Fu K., Gunderson L., McCormick B., Morrisintegral M., Rich T., Shipley W., Curran W. Common toxicity criteria: Version 2.0 – An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: Impact on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(1):13–47. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00559-3.

Статья поступила в редакцию: 26.12.2019. Принята в печать: 17.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 26.12.2019. Accepted for publication: 17.01.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-1-41-50>

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы

А.Ю. Смирнова¹, А.Ю. Гончаров¹, Ю.В. Диникина^{1,2}, А.В. Ким¹, В.А. Хачатрян¹, М.Б. Белогурова^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2; ²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактные данные: Маргарита Борисовна Белогурова deton.hospital31@inbox.ru

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) — злокачественные эмбриональные опухоли центральной нервной системы (ЦНС), встречающиеся преимущественно у детей раннего возраста. В 20–30 % случаев имеют место первично метастатические опухоли. АТРО является моногенным заболеванием, характеризующимся биаллельной мутацией гена *SMARCB1*, реже *SMARCA4*. Выживаемость пациентов с АТРО остается низкой. Применение мультимодальных методов лечения с включением хирургического этапа, стандартных режимов химиотерапии с интратекальным введением цитостатиков, высокодозной химиотерапии с поддержкой аутологичными стволовыми клетками и лучевой терапии имеет значительный потенциал для улучшения результатов. Недавние эпигенетические и транскрипционные исследования, проведенные двумя независимыми исследовательскими группами, позволяют выделить 3 подгруппы АТРО, имеющие различные молекулярные характеристики с соответствующей терапевтической чувствительностью. Дальнейшее изучение молекулярных вариантов, включение биологически направленных препаратов может являться многообещающей стратегией для оптимизации лечения в будущих исследованиях.

Ключевые слова: АТРО, молекулярная генетика, генетические группы, перспективы лечения

Для цитирования: Смирнова А.Ю., Гончаров А.Ю., Диникина Ю.В., Ким А.В., Хачатрян В.А., Белогурова М.Б. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли: молекулярно-генетические особенности, перспективы лечения. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):41–50.

Atypical teratoid-rhabdoid tumors: molecular genetics features, perspectives of treatment. Review of literature

A.Yu. Smirnova¹, A.Yu. Goncharov¹, Yu.V. Dinikina^{1,2}, A.V. Kim¹, W.A. Khachatryan¹, M.B. Belogurova^{1,2}

¹Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Litovskaya St., S.-Petersburg, 194100, Russia

Atypical teratoid rhabdoid tumors (ATRT) are the most common malignant embryonal tumors of central nervous system in young children. Metastatic stage reveals in 20–30 % cases at the diagnosis. ATRT is a primarily monogenic disease characterized by the biallelic mutation of the *SMARCB1*, more rarely *SMARCA4* genes. The survival rate of ATRT's patients is poor. Multimodal treatment approaches including surgery, conventional dose chemotherapy with intrathecal therapy, high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue and radiotherapy have shown significant potential for improving outcomes. Recent epigenetic and transcriptional studies conducted by two independent research groups have identified three subgroups of ATRT. It has different molecular characteristics with appropriate therapeutic sensitivity. Further study of molecular types, inclusion of biologically targeted agents may be a promising strategy for optimizing treatment in future studies.

Key words: ATRT, molecular genetic, genetic groups, perspectives of treatment

For citation: Smirnova A.Yu., Goncharov A.Yu., Dinikina Yu.V., Kim A.V., Khachatryan W.A., Belogurova M.B. Atypical teratoid-rhabdoid tumors: molecular genetics features, perspectives of treatment. Review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):41–50.

Информация об авторах

А.Ю. Смирнова: врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

А.Ю. Гончаров: клинический ординатор по специальности «нейрохирургия» НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: mr.goncharov1994@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7902-5520>

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, доцент кафедры онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

А.В. Ким: к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии для детей № 7 НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: kimoza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-3716>

В.А. Хачатрян: д.м.н., профессор, член РАМТН, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник отделения нейрохирургии детского возраста НИО нейрохирургии НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: wakhns@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии и гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии СПбГПМУ, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Information about the authors

A.Yu. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: misha12_09@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5293-9568>

A.Yu. Goncharov: Clinical Resident in the specialty "Neurosurgery" at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: mr.goncharov1994@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7902-5520>

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Associate Professor Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>

A.V. Kim: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Neurosurgery No. 7 at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: kimoza@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6667-3716>

W.A. Khachatryan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Medical and Technical Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Chief Researcher of the Department of Pediatric Neurosurgery at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: wakhns@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1635-6621>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at the St. Petersburg State Pediatric Medical University, Leading Scientific Collaborator of Research Institute of Oncology and Hematology at the Almazov National Medical Research Center, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

Вклад авторов

А.Ю. Смирнова, А.Ю. Гончаров: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи

Ю.В. Диникина: разработка дизайна статьи, написание текста статьи, научная редакция данных

А.В. Ким: научная редакция данных

В.А. Хачатрян, М.Б. Белогурова: анализ научного материала, научная редакция статьи

Authors' contributions

A.Yu. Smirnova, A.Yu. Goncharov: reviewing of publications on the article's topic, writing the text of the article

Yu.V. Dinikina: article design development, writing the text of the article, scientific data editing

A.V. Kim: scientific data editing

W.A. Khachatryan, M.B. Belogurova: analysis of scientific material, scientific editorial

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли (АТРО) – высокоагрессивные опухоли, характеризующиеся утратой функциональных взаимодействий локусов генов супрессии опухоли *SMARCB1*, или реже *SMARCA4*, кодирующих соответственно субъединицы hSNF5/BAF47/INI1 и BRG1 хроматин-ремоделирующего комплекса SWI/SNF [1–3]. Из-за схожести гистологической картины затруднена дифференциальная диагностика с другими эмбриональными опухолями головного мозга. Несмотря на то, что с 2000 г. АТРО была выделена как отдельная нозологическая единица в классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения, до недавнего времени был достигнут лишь ограниченный прогресс в области понимания биологического происхождения опухоли и лечения [2, 4, 5]. Недавние исследования по профилированию транскрипции и метилирования (высокоразрешающее полногеномное/полноэкзомное секвенирование, бисульфитное секвенирование, секвенирование РНК, метилирование матриц Illumina 450k) большого числа опухолей двумя независимыми группами показало, что АТРО включает молекулярные подклассы с характерными клинико-патологическими признаками [2, 6, 7].

Точная заболеваемость АТРО не определена, в том числе ввиду существенного количества первично ошибочно диагностированных случаев [1, 2, 6, 8]. Считается, что они составляют 1–2 % всех опухолей ЦНС у детей [1, 2, 9, 10], при этом 6,1 % – среди высоко злокачественных [2] и 40–50 % – всех

эмбриональных новообразований ЦНС первого года жизни [11]. Согласно данным регистра опухолей ЦНС США, частота заболеваемости снижается с возрастом: 8,1 на 1 млн в возрасте до 1 года; 2,2 – в 1–4 года; 0,6 – в 5–9 лет и приближается к нулю в 10–14 лет [11]. Описаны единичные случаи АТРО у взрослых. Медиана возраста на момент диагноза составляет 1,2–2,3 года [1, 2, 12–14]. Мальчики болеют несколько чаще, в соотношении 1,3–2:1 [1, 2, 9, 11, 15]. Общая выживаемость (ОВ) пациентов с АТРО низкая, медиана составляет 6–17 мес [7, 8, 11–13, 16–22]. Несмотря на неудовлетворительную выживаемость, в литературе описаны категории пациентов с АТРО с длительной ОВ, но биологическая основа этой клинической неоднородности неизвестна [10, 18, 23, 24]. В некоторых исследованиях [7, 25, 26] отдельных групп АТРО показано, что молекулярная гетерогенность может определять эффективность проводимой терапии.

Локализация АТРО может быть различной, однако наиболее частой является задняя черепная ямка, особенно полушария мозжечка [1, 2, 6, 16]. К редким локализациям относятся спинной мозг (1–7 % всех зарегистрированных случаев), pineальная область и ствол головного мозга [1, 10, 16].

У 20–35 % пациентов случаи развития АТРО ассоциированы с синдромом предрасположенности к рабдоидным опухолям, характеризующимся наличием герминальной мутации *SMARCB1* (BAF47)/*SMARCA4* (BRG1). В случаях наличия генетической предрасположенности повышается риск развития множественных интра- и экстракраниальных рабдоидных опухолей, диагностируемых в раннем возрасте [1, 2, 27–30].

Классическая морфология АТРО разнообразна, характеризуется наличием экспрессии маркеров нейрональной, эпителиальной и мезенхимальной линий дифференцировки [2]. Морфологические характеристики АТРО схожи с таковыми при медуллобластоме и других эмбриональных опухолях ЦНС. Диагностическими критериями для АТРО являются утрата *SMARCB1/INI1* или *SMARCA4* и отрицательное иммуноокрашивание для соответствующих генов *BAF47* и *BRG1* [1, 28, 31].

Молекулярные аспекты атипических тератоидно-рабдоидных опухолей

Генетический скрининг, проведенный L.B. Rorke et al. в 1996 г., позволил идентифицировать моносомию 22 или очаговую делецию/транслокацию chr22q11.2, что привело к открытию гена *SMARCB1* (также известного, как *hSNF5/INI1/BAF47*) в качестве основного супрессора опухолей и этиологического гена в рабдоидных опухолях, включая АТРО [1, 2, 20]. В последнее время многочисленные геномные исследования высокого разрешения (WGS – полногеномное секвенирование, WGBS – бисульфитное секвенирование) показали, что геном АТРО в значительной степени лишен других повторяющихся кодирующих мутаций [1, 6, 7, 32], и подчеркнули решающую этиологическую роль *SMARCB1/SNF5* в возникновении опухоли. Эти наблюдения лежат в основе предположения, что АТРО является заболеванием, в основном обусловленным эпигенетическими механизмами, возникающими в результате потери *SNF5* [1].

Многочисленные исследования транскрипции и метилирования показывают, что АТРО является молекулярно-гетерогенным заболеванием [1]. В 2011 г. D.K. Birks et al. впервые идентифицировали подгруппу АТРО с высокой экспрессией генов костного морфологического пути (BMP: *BMP4*, *SOST*, *BAMB1*, *MSX2*), коррелирующую с худшим прогнозом [1, 2, 26]. Эти исследования были подтверждены более обширным когортным анализом экспрессии генов, который показал, что АТРО включают по меньшей мере 2 молекулярные подгруппы с четко выраженной анатомической и клинико-патологической взаимозависимостью [1]. В частности, J. Torchia et al. сообщили о первично супратенториальной опухолевой группе, характеризующейся нейрогенной дифференцировкой и высокой экспрессией протеина *ASCL1*, связанной с благоприятным прогнозом, и второй, преимущественно инфратенториальной группе с сигнальным обогащением пути BMP, характеризующейся агрессивным, устойчивым к терапии течением, которые соответственно были названы группа 1 и 2 [1, 25]. В дальнейшем было определено, что группа 1 АТРО включает в себя 1 кластер метилирования, в то время как в группе 2 можно выделить 2 подтипа (группы 2А и 2В) [6].

В 2 наиболее крупных когортных исследованиях показано, что АТРО могут быть разделены на 3 эпигенетических подтипа [1, 6, 7]. Хотя всесторонний

анализ, сравнивающий эти 2 исследования, еще не завершен [2], опубликованные данные позволяют предположить, что группа SHH АТРО, представленная P.D. Johann et al. [1, 7], соответствует группе 1, которая обогащена пронеуронной дифференцировкой гена с выраженной экспрессией NOTCH, а также с передачей сигналов SHH (группа 1/АТРО-SHH). Паттерны обогащения генов в группах 2А и 2В АТРО, обозначенных J. Torchia et al., соответствуют группе АТРО-TYR, характеризующейся избыточной экспрессией меланосомных маркеров, таких как *MITE*, *TYR* или *DCT* и АТРО-MYC, которой свойственна выраженная сверхэкспрессия онкогена *MYC* [1, 6, 7]. P.D. Johann et al. выявили присутствие специфических для линии передачи супер-энхансеров с характерными для группы сигнальными функциями [1, 7], в то время как J. Torchia et al. показали сходную корреляцию статуса метилирования и уровней экспрессии у различных генов-клонов специфическим для подгруппы образом [1, 6].

Согласно данным J. Torchia et al., опухоли группы 1 локализируются преимущественно супратенториально и встречаются у детей более старшего возраста (средний возраст – 24 месяца). Для группы 2А характерным является инфратенториальная (мозжечок, ствол головного мозга) локализация и более ранний возраст на момент дебюта заболевания (средний возраст – 12 месяцев). АТРО группы 2В охватывают более разнородные локализации и включают в себя инфра-, супратенториальные и все опухоли позвоночника, также отмечено более широкое возрастное распределение, при этом большую часть составляют дети в возрасте старше 3 лет [6]. Существенной взаимосвязи группы с полом или частотой метастазирования опухоли не выявлено [2, 6, 7].

В обоих вышеприведенных исследованиях отмечена связь генотипов *SMARCB1* с молекулярной группой АТРО: для группы 1/SHH-АТРО характерна более высокая частота фокальных изменений *SMARCB1*, включая точечные мутации и делеции, тогда как в группе 2В/*MYC*-АТРО преобладали амплифицированные крупные делеции, охватывающие весь *SMARCB1* и окружающие гены. Эти данные указывают на то, что потеря *SMARCB1* при АТРО может иметь различные функциональные последствия. Предполагается также, что в основе молекулярной и клинической гетерогенности может лежать сочетание происхождения опухолевой клетки и различной степени дисфункции *SWI/SNF* в результате гетерогенных генетических событий, нацеленных на *SMARCB1*. С учетом вышеописанных наблюдений J. Torchia et al. установили, что клеточные линии АТРО проявляют специфическую для подгруппы чувствительность к различным терапевтическим агентам, направленным на процессы передачи сигналов и эпигенетические пути [1, 2].

Исследования на животных показали, что потеря *SMARCB1* индуцирует образование рабдоидных опухолей. В этом контексте молекулярный спектр АТРО

у человека воспроизводится путем условной временной потери *SMARCB1* в моделях на животных [1, 33]. Хотя механизм, с помощью которого потеря *SMARCB1* приводит к образованию опухоли, до конца неясен, экспериментальные исследования указывают на активацию *EZH2* (гистон-метилтрансфераза репрессивного комплекса PRC2) с последующей дерегуляцией нисходящих сигнальных путей [6], вторично по отношению к потере *SMARCB1*, в качестве критического онкогенного события [1]. Важно отметить, что двойные нокауты *SMARCB1* и *EZH2* индуцировали *in vitro* старение в клеточных линиях злокачественных рабдоидных опухолей и предотвращали образование опухолей у мышей, указывая на то, что *EZH2* является многообещающей терапевтической мишенью [2, 34].

Клинические проявления

Клиническое течение у детей с АТРО, как и при других опухолях ЦНС, зависит от размера новообразования, его локализации, типа роста, конституциональных особенностей и возраста ребенка. Указывается, что наиболее часто данная патология встречается у детей младшего возраста. При этом наиболее распространенные признаки, по данным ряда авторов, представлены макроцефалией, задержкой развития, эмоционально-вегетативными проявлениями, нейрогенной кривошеей [35]. У детей старшей возрастной группы наиболее часто встречаются общемозговая симптоматика, гидроцефальный синдром, мозжечковая атаксия. Большинство исследователей отмечают тенденцию к локализации опухоли в области мостомозжечкового угла с компрессией ствола головного мозга и корешков черепных нервов. Клинически это проявляется поражением черепных нервов, бульбарным синдромом, пирамидными расстройствами.

Нейровизуализация

Считается, что характеристика АТРО по данным компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МРТ) томографий практически не отличается от других эмбриональных опухолей, в частности от медуллобластомы. Дифференциальную диагностику также следует проводить с эпендимомой, тератомой, опухолями сосудистого сплетения. Для медуллобластомы характерен рост по средней линии и менее выраженный кистозный компонент [36].

КТ головного мозга у больных с АТРО демонстрирует гиперденсивный очаг, связанный с высокой клеточностью опухоли. Часто отмечается кальцификация. При введении контраста наблюдается интенсивное, но неоднородное накопление [37].

МРТ – метод выбора у пациентов с АТРО [37, 38]. Опухоль дает гетерогенную изоинтенсивность на МРТ в режимах T1 и T2. МР-исследование с контрастированием показывает переменное усиление сигнала, относительно слабо выраженный перитуморозный отек, не сопоставимый с размерами опухоли. При первичной диагностике АТРО в 20–30 % определяется диссеминация.

Ввиду высокой частоты диссеминации АТРО по ликворным путям, МРТ спинного мозга должна выполняться всем пациентам. Более того, ряд авторов советуют всегда предполагать АТРО при обнаружении у детей до 3 лет крупной опухоли с локализацией вне средней линии. Так, В. Jin и X. Feng отмечают особенность роста АТРО из мостомозжечкового угла и высокий риск кровоизлияния в опухоль по сравнению с медуллобластомой [37, 38].

Подходы к лечению и прогностические факторы

В настоящее время нет единых стандартов лечения АТРО, и прогноз является неудовлетворительным [1]. Согласно данным Европейского регистра рабдоидных опухолей (EU-RHAB), 6-летняя ОВ и бессобытийная выживаемость (БСВ) составляют 46 % ($\pm 0,1$) и 45 % ($\pm 0,09$) соответственно [39]. Сходные результаты продемонстрированы исследовательской группой Института онкологии Dana-Farber [11].

На сегодняшний день мультимодальный подход с использованием хирургического, химиотерапевтического и лучевого методов лечения позволяет достичь некоторого улучшения результатов, тем не менее прогностическая роль каждого метода до конца не определена [1, 17]. В большей части проведенных ретроспективных исследований прогностически значимыми параметрами являются возраст [9, 15, 25, 39–41], локализация опухоли [12–14, 17], стадия [9, 16, 19, 42], иммунопозитивность к клаудину 6 [1, 2, 12], экспрессия *ASCL1* и *BMP* [25, 26]. В связи с этим следует отметить, что у детей в возрасте младше 3 лет чаще регистрируются случаи метастатического поражения в дебюте заболевания, имеет место прогностически неблагоприятное влияние синдромов генетической предрасположенности, ограничено использование лучевой терапии (ЛТ) [1, 2, 9, 10, 12, 17]. Фактором более благоприятного прогноза является тотальная резекция (ТР) образования [1, 2, 9, 10, 43]. Интересно, что в исследовании, проведенном С. Dufour et al., роль хирургического лечения была значимой в одновариантном, но не многовариантном анализе, еще раз подчеркивая взаимозависимость множества клинических и лечебных переменных в прогнозировании исхода заболевания [1, 2, 12].

В исследовании, проведенном J. Torchia et al., экспрессия *ASCL1*, регулятора передачи сигналов NOTCH, коррелирует с лучшей 5-летней ОВ (35 %, 95 % доверительный интервал и 20 % для *ASCL1*-положительных и *ASCL1*-отрицательных опухолей соответственно; $p = 0,033$) у 70 пациентов, получавших мультимодальное лечение, но не выявлено значимых различий в БСВ ($p = 0,281$) [25].

При сравнении результатов лечения АТРО различных исследовательских групп БСВ у пациентов младшего возраста значительно отличается и составляет 50 % и 16 % соответственно [1, 15, 40, 44], что, вероятно, обусловлено малой выборкой пациентов, а также различиями в стратегии лечения.

Хирургическое лечение

Ввиду редкости патологии, общепринятые рекомендации по хирургическому лечению АТРО на данный момент отсутствуют.

Тем не менее большинство авторов считает, что хирургическое лечение должно выполняться первым этапом в целях максимальной циторедукции, гистологической верификации с последующими иммуногистохимическим и генетическим анализами. К сожалению, выполнить полное удаление образования возможно далеко не всегда ввиду большого объема опухолевого узла, инвазивного роста, поражения анатомически и функционально значимых зон ЦНС. Данные факторы обуславливают индивидуальный подход в планировании и проведении оперативного лечения у каждого пациента, направленный на минимизацию вероятных послеоперационных дефицитов.

Так, L.V. Rorke et al. представили серию из 9 оперированных пациентов с АТРО головного мозга, которым не проводилась химиотерапия (ХТ) и ЛТ. Все дети умерли в течение месяца после резекции опухоли [20]. U.N. Athale et al. представили результаты анализа хирургического лечения АТРО, при этом 11 пациентам, перенесшим ТР опухоли, в дальнейшем никакой терапии не проводилось. Выживаемость 3 больных варьировала в диапазоне 6–9 мес и 8 детей умерли вскоре после операции [16].

Место, значение и особенности тактики хирургии в комплексном лечении зависят от возраста, локализации и размеров опухолевого узла, что особенно важно при лечении детей младшего возраста. В ранних сообщениях, посвященных хирургии АТРО указывалось, что ТР выполнима только в 1/3 случаев. В исследовании, проведенном T.M. Tekautz et al. (St. Jude), был проанализирован 31 случай хирургического лечения, из них – 21 (68 %) пациент с ТР и 10 (32 %) перенесли субтотальное удаление. Анализ взаимосвязи между объемом резекции и выживаемостью не проводился [10].

J.M. Hilden et al. опубликовали в 2004 г. результаты лечения 42 детей с АТРО, причем только в 2 случаях объем операции был представлен биопсией новообразования. Двадцать детей с ТР опухоли имели безрецидивный период, составляющий в среднем 14 мес (от 1,5 до 72 мес) и среднюю выживаемость 20 мес. У 22 пациентов, которым выполнялось субтотальное удаление, безрецидивный период составлял 9 мес, выживаемость – 15,2 мес. В своем анализе авторы указывают на ведущую роль хирургии как фактора, влияющего на выживаемость больных, и рекомендуют агрессивное хирургическое лечение [9].

В 2009 г. S.N. Chi et al. представили данные по комплексному лечению 20 детей с АТРО. В 10 случаях выполнялась ТР опухоли. Степень резекции влияла на выживаемость и безрецидивный период: 2-летняя выживаемость была достигнута у всех детей с тотальным удалением опухоли [17].

В 2012 г. L. Lafay-Cousin et al. представили результаты лечения 50 детей с АТРО на базе 10 медицинских

центров. В 15 (30 %) наблюдениях были выполнены ТР опухоли, в 10 (36 %) – субтотальные и 17 (34 %) пациентов перенесли частичную резекцию и биопсию. Пациенты с ТР опухоли имели более продолжительную выживаемость по сравнению с теми, которым выполнялось неполное ее удаление [18].

Тем не менее некоторые исследования не показали прогностически значимого влияния радикальности операции [1, 2, 9, 16, 19].

Показания для проведения ликворшунтирующих операций до удаления опухоли включают декомпенсированную гидроцефалию с выраженным гидроцефально-гипертензионным синдромом и отсутствие возможности выполнить удаление опухоли. При прочих равных условиях предпочтение следует отдавать удалению опухоли и устранению окклюзии ликворопроводящих путей [45].

Химиотерапия

Использование стандартных доз ХТ в исследованиях первого поколения показало неудовлетворительные результаты лечения большинства пациентов с АТРО. Интенсифицированные схемы ХТ, такие как CCG9921 и POG9923, привели к очень плохим результатам с БСВ менее 10 %. Протокол III межгруппового исследования рабдомиосаркомы (IRS-III), позднее модифицированный группой Dana-Farber с включением доксорубина и дактиномицина в режим «модифицированного IRS-III», показал большую перспективу и привел к частоте ответа 58 % до проведения ЛТ [1, 2]. Роль схем, основанных на использовании метотрексата и антрациклинов, является дискуссионной: одни данные подчеркивают их важность [1, 2, 17, 46], а другие не отмечают различий в выживаемости [1, 2, 9, 47]. Предпочтительными являются схемы, основанные на включении препаратов платины и алкилирующих агентов [1, 2, 18], хотя с учетом гетерогенной и многокомпонентной терапии, проводимой пациентам с АТРО, точная роль этих препаратов в терапевтических результатах неизвестна [1].

Лучшие результаты лечения пациентов с АТРО представлены исследовательской группой Медицинского университета Вены (I. Slavc et al.). Терапия проводилась согласно интенсивной мультимодальной схеме (MUV-ATRT), состоящей из трех 9-недельных курсов полихимиотерапии с включением антрациклинов, алкилирующих агентов, препаратов платины, высокодозного метотрексата с интравентрикулярным введением химиопрепаратов (цитозар, этопозид) с последующей высокодозной ХТ (ВДХТ) и локальной ЛТ. Девять пациентов с M0–M3-стадиями получали лечение по данному протоколу. Пятилетняя ОВ в данной группе составила 100 %, БСВ – $88,9 \pm 10,5$ % [24, 48].

Роль высокодозной химиотерапии и лучевой терапии
 ВДХТ с последующей поддержкой аутологичными стволовыми клетками впервые использовалась

в основном как метод, позволяющий избежать облучения у детей младшего возраста, и показала благоприятные результаты [1, 43, 47, 49]. В работах нескольких авторов продемонстрировано улучшение результатов лечения с использованием ВДХТ. В исследовании Head Start II [1, 50] в качестве консолидирующей терапии проводились 1–3 цикла ВДХТ с карбоплатином, тиотепой и этопозидом после индукционной фазы с включением высокодозного метотрексата (HD-MTX). Следует отметить, что пациенты, получавшие более раннюю схему HS I (без HD-MTX), имели худшие результаты, чем режим ВДХТ HS II (6/6 пациентов умерли от прогрессирования в противоположность 3/7 больным, живущим без признаков заболевания соответственно), никто из выживших в течение длительного времени не получал ЛТ [1].

Два исследования на основе реестра также сообщили о влиянии ВДХТ: J.M. Hilden et al. показали, что 46 % пациентов, получавших ВДХТ, живы без признаков заболевания [1, 9]; 50 % из них были радикально прооперированы и только 33 % – облучены. В исследовании, проведенном канадским реестром, ВДХТ коррелировала с преимуществом выживаемости: 2-летняя ОВ составила $47,9 \pm 12,1$ % по сравнению с $27,3 \pm 9,5$ % для тех, кто получал только стандартную ХТ [1, 18]. Тем не менее авторы отмечают, что из выживших пациентов, которые получили ВДХТ ($n = 9$), 55 % (5/9) также были радикально прооперированы и 67 % (6/9) имели локальную стадию на момент постановки диагноза [1]. Предварительные отчеты о ACNS0333, протоколе проспективного исследования АТРО на основе ВДХТ, проводимом Детской онкологической группой (Children's Oncology Group, COG), также указывают на значительное улучшение выживаемости по сравнению с предшествующими исследованиями CCG9921 и POG9923. Аналогичные исследования для детей более старшего возраста, проведенные группой госпиталя St. Jude, в которых использовались 4 тандемных высокодозных режима и краниоспинальное облучение для детей старше 3 лет, также показали более высокую выживаемость по сравнению с историческими данными [1, 10].

У пациентов младшего возраста с АТРО ЛТ не проводилась или часто была отсрочена и использовались редуцированные дозы в целях снижения нейрокognитивной токсичности. В ряде протоколов применялась риск-адаптированная ЛТ [1, 17]. В исследовании, проведенном канадским реестром, 54 % (6/11) пациентов получали ВДХТ без ЛТ и живы в течение длительного времени (медиана наблюдения – 38,1 мес) [1, 18]. Данные ряда немецких исследований также не выявили никаких явных доказательств в поддержку ЛТ, повышающих ОВ [1, 25]. Интересно, что K. von Hoff et al. описали отсутствие различий в выживаемости у пациентов, которые получили локальное облучение ($n = 10$), по сравнению с теми, кто получил краниоспинальное облучение ($n = 19$, $p = 0,578$) или ЛТ как терапию спасения ($p = 0,314$) [13].

О преимуществах ЛТ сообщалось в ряде исследований, включая метаанализ, проведенный U.N. Athale et al., в котором показана тенденция к увеличению средней продолжительности жизни у пациентов, получивших ЛТ (18,4 мес против 8,5 мес) ($p = 0,097$) [1, 16]. D.L. Buscariollo et al. также продемонстрировали преимущество в выживаемости у пациентов с АТРО, которые получили ЛТ [1, 19]. Важно отметить, что степень хирургического вмешательства и стадия заболевания, возможно, оказали значительное влияние на различные результаты в этих ретроспективных исследованиях [1].

Интрастекальная химиотерапия

В ряде исследований изучалась интрастекальная (ИТ) ХТ в качестве альтернативы облучению для лечения пациентов младшего возраста с АТРО [1, 16]. Как правило, интрастекальные метотрексат, цитарабин и гидрокортизон отдельно или в комбинации были включены в некоторые схемы лечения, такие как немецкий протокол НИТ SKK (интрастекальный метотрексат) и протокол АТРО Института рака Dana-Farber. Хотя некоторые исследования, включая метаанализ [16], показали, что ИТХТ коррелирует с преимуществами в выживаемости, также имеются данные о противоречивых результатах [1, 10, 18, 21]. ИТХТ использовалась как в монорежиме, так и в комбинации со стандартной или ВДХТ, или с локальной ЛТ, что затрудняет оценку преимуществ [1].

Будущие направления

За последние 2 десятилетия были достигнуты невероятные успехи в понимании биологии АТРО и появились многообещающие улучшения в лечении заболевания. Тем не менее общие результаты терапии для пациентов с АТРО остаются неудовлетворительными, и современные агрессивные схемы лечения достигают максимально переносимой токсичности. Таким образом, дальнейшее улучшение выживаемости возможно благодаря сочетанию новых биологических препаратов с традиционными методами лечения [1, 2].

Учитывая, что рабдоидные опухоли являются почти исключительно эпигенетически обусловленным заболеванием, большой интерес в лечении АТРО представляет воздействие на эпигенетические регуляторные механизмы [2]. Был достигнут значительный прогресс в понимании влияния утраты *SMARCB1* на функцию SWI/SNF и эффекты передачи нисходящих сигналов, а также на биологический спектр и гетерогенность, которые лежат в основе клинических фенотипов в АТРО. Следующей задачей является интеграция биологически обоснованных стратегий при выборе лекарственных препаратов и пациентов в целях повышения эффективности при одновременном снижении токсичности терапии [1].

Исследования комплекса SWI/SNF показали, что потеря SNF5 приводит к сверхэкспрессии EZH2 и aberrантной активации нисходящих сигнальных

и клеточных программ [1, 34]. В дополнение к ингибиторам EZH2 в качестве многообещающих лекарственных препаратов появилось несколько других компонентов эпигенетического механизма, связанного с функцией SWI/SNF, включая ингибиторы G9a – лизин-метилтрансферазы – и BET/Bromodomain белков [1, 6, 42]. Другие перспективные фармакологические мишени, участвующие в нисходящих сигнальных путях от SWI/SNF [7, 51], включают циклин D1 [52], Аврора А-киназу [53], инсулиноподобный фактор роста [54] и PDGF (фактор роста тромбоцитов) [6], для которых доступны существующие или разрабатываемые препараты [1]. Ингибиторы Аврора-киназы показали впечатляющий эффект в монотерапии случаев рецидивов АТРО, в то время как новые ингибиторы циклина D1 – перспективные результаты в качестве антипролиферативных агентов в лечении первичных опухолей [1, 2, 55, 56].

Из-за высокой гетерогенной природы АТРО ингибиторы мультитирозинкиназы (мульти-ТКИ) являются привлекательными для потенциального снижения механизмов устойчивости. В исследовании, проведенном В. Koos et al., сообщалось, что иматиниб, мульти-ТКИ первого поколения, ингибирует рост клеток через c-Abl в рабдоидных линиях G401 и A204 [2, 57]. Аналогичным образом, исследования *in vitro* клеточных линий АТРО идентифицировали двойной сосудистый эндотелиальный фактор роста/ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы 1 (VEGF/MEK) с двойной специфичностью сорафениб и сунитиниб в качестве перспективных агентов при тестировании отдельно или в комбинации с иринотеканом, ингибитором топоизомеразы I [2, 58, 59]. В исследовании, проведенном J. Torchia et al., показано, что мульти-ТКИ второго поколения, нилотиниб и дазатиниб, снижали клеточную пролиферацию при наномолярных концентрациях, особенно в группе 2 АТРО, путем ингибирования бета-рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGFR β), который дифференциально эпигенетически регулируется в разных подгруппах [2, 6]. Идентификация ТКИ с хорошо охарактеризованными профилями безопасности, опыт предыдущего использования в детской онкологии, а также продемонстрированная проникаемость гематоэнцефалического барьера позволяют предположить, что они являются привлекательными кандидатами для лечения АТРО [2].

С определением молекулярных подтипов АТРО можно ожидать, что новые терапевтические агенты

с чувствительностью подгруппы могут быть включены в клинические испытания следующего поколения с оценкой прогностического влияния подгрупп и клинических факторов риска для проведения стратификации. Для окончательной реализации биологически ориентированной и риск-стратифицированной терапии АТРО решающее значение будет иметь разработка надежных методов определения подтипа и прогностического влияния биологии подтипа опухоли на будущие терапевтические когорты [1].

Выводы

АТРО – высокоагрессивные злокачественные опухоли ЦНС, в основе патогенеза которых лежат мутации в генах *SMARCB1/A4*, с преимущественной распространенностью у детей раннего возраста, что также ассоциируется с худшим прогнозом (вследствие более высокой частоты метастазирования на момент постановки диагноза, негативного влияния генетических синдромов предрасположенности к опухолям, ограниченного использования ЛТ).

Несмотря на достигнутый за последние десятилетия прогресс в биологическом понимании опухоли, результаты терапии остаются неудовлетворительными, а токсичность достигает максимально переносимой.

Единых стандартов лечения не существует в связи с редкостью патологии. Основным терапевтическим принципом является использование мультимодального подхода с включением хирургического этапа, стандартной и ВДХТ, ЛТ и ИТХТ. Роль каждого метода в отдельности точно не определена. Однако можно выделить основные факторы благоприятного прогноза: радикальная операция, локальная стадия, возраст старше 3 лет. Лучшие результаты лечения показаны группой Венского медицинского университета (MUV-ATRT), но эти данные требуют подтверждения в мультицентровых исследованиях с большей выборкой пациентов.

Генетические исследования АТРО позволяют выделить 3 молекулярных подтипа с активацией различных эпигенетических механизмов, определяющих различную чувствительность к терапевтическим агентам. Дальнейшее изучение молекулярных подтипов АТРО, определение их прогностической роли, потенциальных группоспецифических терапевтических мишеней является многообещающей стратегией для проведения риск-стратифицирующей терапии, улучшения выживаемости и снижения суммарной токсичности терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Fonseca A., Al-Karmi S., Vasiljevic A., Dodghsun A., Sin Chan P., Lafay Cousin L., Hansford J., Huang A. Rare embryonal brain tumors. In: Brain tumors in children. Springer, 2018. Pp. 302–309.
- Richardson E.A., Ho B., Huang A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: from tumors to therapies. J Korean Neurosurg Soc 2018;61(3):302–11. doi: 10.3340/jkns.2018.0061.
- Roberts C.W.M. SWI/SNF (BAF) complex mutations in cancer. In: Proceedings of the AACR Special Conference on Advances in Pediatric Cancer Research: From Mechanisms and Models to Treatment and Survivorship; 2015 Nov 9–12; Fort Lauderdale, FL. Philadelphia (PA): AACR. Cancer Res 2015;76(5 Suppl):abstr. 1A12.
- Gonzales M. The 2000 World Health Organization classification of tumors of the nervous system. J Clin Neurosci 2001;8:1–3. doi: 10.1054/jocn.2000.0829.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. Acta Neuropathol 2016;131:803–20. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Torchia J., Golbourn B., Feng S., Ho K.C., Sin-Chan P., Vasiljevic A., Norman J.D., Guilhamon P., Garzia L., Agamez N.R., Lu M., Chan T.S., Picard D., de Antonellis P., Khuong-Quang D.A., Planello A.C., Zeller C., Barsyte-Lovejoy D., Lafay-Cousin L., Letourneau L., Bourgey M., Yu M., Gendoo D.M.A., Dzamba M., Barszczyk M., Medina T., Riemenschneider A.N., Morrissy A.S., Ra Y.S., Ramaswamy V., Remke M., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Mehta V., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Faria C.C., Roque L., Fouladi M., Hoffman L.M., Moore A.S., Wang Y., Choi S.A., Hansford J.R., Catchpoole D., Birks D.K., Foreman N.K., Strother D., Klekner A., Bognár L., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Hwang E.I., Gajjar A., Chiou S.H., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fuets D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinemann K., Fleming A.J., Johnston D.L., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Afzal S., Ramsay D.A., Sirachainan N., Hongeng S., Larbcharoen N., Grundy R.G., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Druker H., Bartels U., Grant R., Malkin D., McGlade C.J., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Majewski J., Montpetit A., Bourque G., Bader G.D., Reddy A.T., Gillespie G.Y., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Tabori U., Lupien M., Brudno M., Schüller U., Pietsch T., Judkins A.R., Hawkins C.E., Bouffet E., Kim S.K., Dirks P.B., Taylor M.D., Erdreich-Epstein A., Arrowsmith C.H., De Carvalho D.D., Rutka J.T., Jabado N., Huang A. Integrated (epi)-genomic analyses identify subgroup-specific therapeutic targets in CNS rhabdoid tumors. Cancer Cell 2016;30:891–908. doi: 10.1016/j.ccell.2016.11.003.
- Johann P.D., Erkek S., Zaparka M., Kerl K., Buchhalter I., Hovestadt V., Jones D.T.W., Sturm D., Hermann C., Segura W.M., Korshunov A., Rhyzova M., Gröbner S., Brabetz S., Chavez L., Bens S., Gröschel S., Kratochwil F., Wittmann A., Sieber L., Geörg C., Wolf S., Beck K., Oyen F., Capper D., van Sluis P., Volckmann R., Koster J., Versteeg R., von Deimling A., Milde T., Witt O., Kulozik A.E., Ebinger M., Shalaby T., Grotzer M., Sumerauer D., Zamecnik J., Mora J., Jabado N., Taylor M.D., Huang A., Aronica E., Bertoni A., Radlwimmer B., Pietsch T., Schüller U., Schneppenheim R., Northcott P.A., Korbel J.O., Siebert R., Frühwald M.C., Lichter P., Eils R., Gajjar A., Hasselblatt M., Pfister S.M., Kool M. Atypical teratoid/rhabdoid tumors are comprised of three epigenetic subgroups with distinct enhancer landscapes. Cancer Cell 2016;29:379–93. doi: 10.1016/j.ccell.2016.02.001.
- Burger P.C., Yu I.T., Tihan T., Friedman H.S., Strother D.R., Kepner J.L., Duffner P.K., Kun L.E., Perlman E.J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. Am J Surg Pathol 1998;22:1083–92. doi: https://doi.org/10.1097/00000478-199809000-00007.
- Hilden J.M., Meerbaum S., Burger P., Finlay J., Janss A., Scheithauer B.W., Walter A.W., Rorke L.B., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. J Clin Oncol 2004;22:2877–84. doi: 10.1200/JCO.2004.07.073.
- Tekautz T.M., Fuller C.E., Blaney S., Fouladi M., Broniscer A., Merchant T.E., Krasin M., Dalton J., Hale G., Kun L.E., Wallace D., Gilbertson R.J., Gajjar A. Atypical teratoid/rhabdoid tumors (ATRT): improved survival in children 3 years of age and older with radiation therapy and high-dose alkylator-based chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:1491–9. doi: 10.1200/JCO.2005.05.187.
- Fruhwald M.C., Biegel J.A., Bourdeaut F., Roberts C.W., Chi S.N. Atypical teratoid/rhabdoid tumors – current concepts, advances in biology, and potential future therapies. Neuro Oncol 2016;18:764–78. doi: 10.1093/neuonc/nov264.
- Dufour C., Beaugrand A., Le Deley M.C., Bourdeaut F., André N., Leblond P., Bertozzi A.I., Frappaz D., Rialland X., Fouyssac F., Edan C., Grill J., Quidot M., Varlet P. Clinicopathologic prognostic factors in childhood atypical teratoid and rhabdoid tumor of the central nervous system: a multicenter study. Cancer 2012;118:3812–21. doi: 10.1002/cncr.26684.
- von Hoff K., Hinkes B., Dannenmann-Stern E., von Bueren A.O., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Emsler A., Zwiener I., Schlegel P.G., Kuehl J., Kortmann R.D., Pietsch T., Rutkowski S. Frequency, risk-factors and survival of children with atypical teratoid rhabdoid tumors (AT/RT) of the CNS diagnosed between 1988 and 2004, and registered to the German HIT database. Pediatr Blood Cancer 2011;57:978–85. doi: 10.1002/pbc.23236.
- Pai Panandiker A.S., Merchant T.E., Beltran C., Wu S., Sharma S., Boop F.A., Jenkins J.J., Helton K.J., Wright K.D., Broniscer A., Kun L.E., Gajjar A. Sequencing of local therapy affects the pattern of treatment failure and survival in children with atypical teratoid rhabdoid tumors of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:1756–63. doi: https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2011.02.059.
- Park E.S., Sung K.W., Baek H.J., Park K.D., Park H.J., Won S.C., Lim D.H., Kim H.S. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in young children with atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. J Korean Med Sci 2012;27:135–40. doi: http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.2.135.
- Athale U.H., Duckworth J., Odame I., Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:651–63. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181b258a9.
- Chi S.N., Zimmerman M.A., Yao X., Cohen K.J., Burger P., Biegel J.A., Rorke-Adams L.B., Fisher M.J., Janss A., Mazewski C., Goldman S., Manley P.E., Bowers D.C., Bendel A., Rubin J., Turner C.D., Marcus K.J., Goumnerova L., Ullrich N.J., Kieran M.W. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. J Clin Oncol 2009;27:385–9. doi: 10.1200/JCO.2008.18.7724.
- Lafay-Cousin L., Hawkins C., Carret A.S., Johnston D., Zelcer S., Wilson B., Jabado N., Scheinemann K., Eisenstat D., Fryer C., Fleming A., Mpofu C., Larouche V., Strother D., Bouffet E., Huang A. Central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumours: the Canadian paediatric brain tumour consortium experience. Eur J Cancer 2012;48:353–9. doi: 10.1016/j.ejca.2011.09.005.
- Buscariollo D.L., Park H.S., Roberts K.B., Yu J.B. Survival outcomes in atypical teratoid rhabdoid tumor for patients undergoing radiotherapy in a Surveillance, Epidemiology, and End Results analysis. Cancer 2012;118:4212–9. doi: 10.1002/cncr.27373.
- Rorke L.B., Packer R.J., Biegel J.A. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. J Neurosurg 1996;85:56–65. doi: https://doi.org/10.3171/jns.1996.85.1.0056.
- Schrey D., Carceller Lechon F., Malietzis G., Moreno L., Dufour C., Chi S., Lafay-Cousin L., von Hoff K., Athanasios T., Marshall L.V., Zacharoulis S. Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature. J Neurooncol 2016;126:81–90. doi: 10.1007/s11060-015-1904-0.
- Woehrer A., Slavc I., Waldhoer T., Heinzl H., Zielonke N., Czech T., Benesch M., Hainfellner J.A., Haberler C., Austrian Brain Tumor Registry. Incidence of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children: a population-based study by the Austrian Brain Tumor Registry, 1996–2006. Cancer 2010;116:5725–32. doi: 10.1002/cncr.25540.

23. Ginn K.F., Gajjar A. Atypical teratoid rhabdoid tumor: current therapy and future directions. *Front Oncol* 2012;2:114. doi: 10.3389/fonc.2012.00114.
24. Slave I., Chocholous M., Leiss U., Haberler C., Peyrl A., Azizi A.A., Dieckmann K., Woehrer A., Peters C., Widhalm G., Dorfer C., and Czech T. Atypical teratoid rhabdoid tumor: improved long-term survival with an intensive multimodal therapy and delayed radiotherapy. *The Medical University of Vienna Experience 1992–2012. Cancer Med* 2014;3(1):91–100. doi: 10.1002/cam4.161.
25. Torchia J., Picard D., Lafay-Cousin L., Hawkins C.E., Kim S.K., Letourneau L., Ra Y.S., Ho K.C., Chan T.S., Sin-Chan P., Dunham C.P., Yip S., Ng H.K., Lu J.Q., Albrecht S., Pimentel J., Chan J.A., Somers G.R., Zielenska M., Faria C.C., Roque L., Baskin B., Birks D., Foreman N., Strother D., Klekner A., Garami M., Hauser P., Hortobágyi T., Bognár L., Wilson B., Hukin J., Carret A.S., Van Meter T.E., Nakamura H., Toledano H., Fried I., Fults D., Wataya T., Fryer C., Eisenstat D.D., Scheinman K., Johnston D., Michaud J., Zelcer S., Hammond R., Ramsay D.A., Fleming A.J., Lulla R.R., Fangusaro J.R., Sirachainan N., Larbcharoensub N., Hongeng S., Barakzai M.A., Montpetit A., Stephens D., Grundy R.G., Schüller U., Nicolaides T., Tihan T., Phillips J., Taylor M.D., Rutka J.T., Dirks P., Bader G.D., Warmuth-Metz M., Rutkowski S., Pietsch T., Judkins A.R., Jabado N., Bouffert E., Huang A. Molecular subgroups of atypical teratoid rhabdoid tumors in children: an integrated genomic and clinicopathological analysis. *Lancet Oncol* 2015;16:569–82. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70114-2.
26. Birks D.K., Donson A.M., Patel P.R., Dunham C., Muscat A., Algar E.M., Ashley D.M., Kleinschmidt-Demasters B.K., Vibhakar R., Handler M.H., Foreman N.K. High expression of BMP pathway genes distinguishes a subset of atypical teratoid/rhabdoid tumors associated with shorter survival. *Neuro Oncol* 2011;13:1296–307. doi: 10.1093/neuonc/nor140.
27. Biegel J.A., Zhou J.Y., Rorke L.B., Stenstrom C., Wainwright L.M., Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res* 1999;59:74–9. PMID: 9892189.
28. Bourdeaut F., Lequin D., Brugieres L., Reynaud S., Dufour C., Doz F., André N., Stephan J.L., Pélér Y., Oberlin O., Orbach D., Bergeron C., Rialland X., Fréneaux P., Ranchere D., Figarella-Branger D., Audry G., Puget S., Evans D.G., Pinas J.C., Capra V., Mosseri V., Coupier I., Gauthier-Villars M., Pierron G., Delattre O. Frequent hSNF5/INI1 germline mutations in patients with rhabdoid tumor. *Clin Cancer Res* 2011;17:31–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1795.
29. Eaton K.W., Tooke L.S., Wainwright L.M., Judkins A.R., Biegel J.A. Spectrum of *SMARCB1/INI1* mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:7–15. doi: 10.1002/pbc.22831.
30. Hasselblatt M., Gesk S., Oyen F., Rossi S., Viscardi E., Giangaspero F., Giannini C., Judkins A.R., Frühwald M.C., Obser T., Schneppenheim R., Siebert R., Paulus W. Nonsense mutation and inactivation of *SMARCA4* (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained *SMARCB1* (INI1) expression. *Am J Surg Pathol* 2011;35:933–5. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182196a39.
31. Haberler C., Laggner U., Slave I., Czech T., Ambros I.M., Ambros P.F., Budka H., Hainfellner J.A. Immunohistochemical analysis of INI1 protein in malignant pediatric CNS tumors: lack of INI1 in atypical teratoid/rhabdoid tumors and in a fraction of primitive neuroectodermal tumors without rhabdoid phenotype. *Am J Surg Pathol* 2006;30:1462–8. doi: 10.1097/01.pas.0000213329.71745.ef.
32. Hasselblatt M., Isken S., Linge A., Eikmeier K., Jeibmann A., Oyen F., Nagel I., Richter J., Bartelheim K., Kordes U., Schneppenheim R., Frühwald M., Siebert R., Paulus W. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than *SMARCB1* aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer* 2013;52:185–90. doi: 10.1002/gcc.22018.
33. Han Z.Y., Richer W., Fréneaux P., Chauvin C., Lucchesi C., Guillemot D., Grison C., Lequin D., Pierron G., Masliah-Planchon J., Nicolas A., Ranchère-Vince D., Varlet P., Puget S., Janoueix-Lerosey I., Ayrault O., Surdez D., Delattre O., Bourdeaut F. The occurrence of intracranial rhabdoid tumors in mice depends on temporal control of *Smarb1* inactivation. *Nat Commun* 2016;7:10421. doi: 10.1038/ncomms10421.
34. Wilson B.G., Wang X., Shen X., McKenna E.S., Lemieux M.E., Cho Y.-J., Koellhoffer E.C., Pomeroy S.L., Orkin S.H., Roberts C.W.M. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell* 2010;18:316–28. doi: 10.1016/j.ccr.2010.09.006.
35. Ким А.В., Самочерных К.А., Солтан П.С., Дон О.А., Захарчук Е.В., Хачатрян В.А. Особенности опухолей головного мозга и их хирургического лечения у детей первых двух лет жизни. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2011;170(4):68–72. [Kim A.V., Samochnykh K.A., Soltan P.S., Don O.A., Zakharchuk E.V., Khachatryan W.A. Specific features of brain tumors and their surgical treatment of first 2 years of life infants. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova = Grekov's Bulletin of Surgery* 2011;170(4):68–72. (In Russ.)].
36. Хачатрян В.А., Улитин А.Ю., Кумирова Э.В., Желудкова О.Г., Румянцев А.Г., Ким А.В., Самочерных К.А., Тадевосян А.Р., Дон О.А., Солтан П.С., Пальцев А.А. Медуллобластома у детей (обзор литературы). Часть 2. Комплексное лечение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста* 2014;2(40):68–80. [Khachatryan W.A., Ulitin A.Yu., Kumirova E.V., Zheludkova O.G., Rummyantsev A.G., Kim A.V., Samochnykh K.A., Tadevosyan A.R., Don O.A., Soltan P.S., Paltcev A.A. Medulloblastoma in children (review of literature). Part 2. Combined treatment. *Neurokhirurgiya i neurologiya detskogo vozrasta = Pediatric Neurosurgery and Neurology* 2014;2(40):68–80. (In Russ.)].
37. Jin B., Feng X.Y. MRI features of atypical teratoid/rhabdoid tumors in children. *Pediatr Radiol* 2013;43:1001–8. doi: 10.1007/s00247-013-2646-9.
38. Tomita T., Frassanito P. Tumors of the superior medullary velum in infancy and childhood: report of 6 cases. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11:52–9. doi: https://doi.org/10.3171/2012.9.PEDS12236.
39. Bartelheim K., Nemes K., Seeringer A., Kerl K., Buechner J., Boos J., Graf N., Dürken M., Gerss J., Hasselblatt M., Kortmann R.D., von Luettichau I.T., Nagel I., Nygaard R., Oyen F., Quiroga E., Schlegel P.G., Schmid I., Schneppenheim R., Siebert R., Solano-Paez P., Timmermann B., Warmuth-Metz M., Frühwald M.C. Improved 6-year overall survival in AT/RT – results of the registry study Rhabdoid 2007. *Cancer Med* 2016;5(8):1765–75. doi: 10.1002/cam4.741.
40. Cohen B.H., Geyer J.R., Miller D.C., Curran J.G., Zhou T., Holmes E., Ingles S.A., Dunkel I.J., Hilden J., Packer R.J., Pollack I.F., Gajjar A., Finlay J.L.; Children's Oncology Group. Pilot study of intensive chemotherapy with peripheral hematopoietic cell support for children less than 3 years of age with malignant brain tumors, the CCG-99703 phase I/II study. A report from the children's oncology group. *Pediatr Neurol* 2015;53:31–46. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.03.019.
41. Ho D.M., Hsu C.Y., Wong T.T., Ting L.T., Chiang H. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a comparative study with primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma. *Acta Neuropathol* 2000;99:482–8. doi: 10.1007/s004010051149.
42. Tang Y., Gholamin S., Schubert S., Willardson M.I., Lee A., Bhandopadhyay P., Bergthold G., Masoud S., Nguyen B., Vue N., Balansay B., Yu F., Oh S., Woo P., Chen S., Ponnuswami A., Monje M., Atwood S.X., Whitson R.J., Mitra S., Cheshier S.H., Qi J., Beroukhim R., Tang J.Y., Wechsler-Reya R., Oro A.E., Link B.A., Bradner J.E., Cho Y.J. Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition. *Nat Med* 2014;20:732–40. doi:10.1038/nm.3613.
43. Gardner S.L., Asgharzadeh S., Green A., Horn B., McCowage G., Finlay J. Intensive induction chemotherapy followed by high dose chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue in young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:235–40. doi: 10.1002/pbc.21578.
44. Zaky W., Dhall G., Ji L., Haley K., Allen J., Atlas M., Bertolone S., Cornelius A., Gardner S., Patel R., Pradhan K., Shen V., Thompson S., Torkildson J., Sposto R., Finlay J.L. Intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic progenitor cell rescue for young children newly diagnosed with central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors: the Head Start III experience. *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:95–101. doi: 10.1002/pbc.24648.

45. Гогорян С.Ф., Берснев В.П., Ким А.В., Самочерных К.А., Малхасян Ж.Г. Злокачественные опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. Журнал «Вопросы нейрохирургии» им. Н.Н. Бурденко 2008;4:39–43. [Gogoryan S.F., Bersnev V.P., Kim A.V., Samochernykh K.A., Malkhasyan Zh.G. Malignant brain tumors combined with hydrocephalus. Zhurnal "Voprosy neurokhirurgii" imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery 2008;4:39–43. (In Russ.)].
46. Zimmerman M.A., Goumnerova L.C., Proctor M., Scott R.M., Marcus K., Pomeroy S.L., Turner C.D., Chi S.N., Chordas C., Kieran M.W. Continuous remission of newly diagnosed and relapsed central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor. J Neurooncol 2005;72(1):77–84. doi: 10.1007/s11060-004-3115-y.
47. Finkelstein-Shechter T., Gassas A., Mabbott D., Huang A., Bartels U., Tabori U., Janzen L., Hawkins C., Taylor M., Bouffet E. Atypical teratoid or rhabdoid tumors: improved outcome with high-dose chemotherapy. J Pediatr Hematol Oncol 2010;32:e182–6. doi: 10.1097/MPH.0b013e3181dc1a2.
48. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Атипические тератоидно-рабдоидные опухоли центральной нервной системы у детей: состоящие проблемы на сегодняшний день. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;4(5):60–73. doi: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-60-73. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system in children: the state of the problem today. Literature review. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;4(5):60–73. (In Russ.)].
49. Nicolaides T., Tihan T., Horn B., Biegel J., Prados M., Banerjee A. High-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system. J Neurooncol 2010;98:117–23. doi: 10.1007/s11060-009-0071-6.
50. Fangusaro J.R., Jubran R.F., Allen J., Gardner S., Dunkel I.J., Rosenblum M., Atlas M.P., Gonzalez-Gomez I., Miller D., Finlay J.L. Brainstem primitive neuroectodermal tumors (bstPNET): results of treatment with intensive induction chemotherapy followed by consolidative chemotherapy with autologous hematopoietic cell rescue. Pediatr Blood Cancer 2008;50:715–7. doi: 10.1002/pbc.21032.
51. Kadoch C., Hargreaves D.C., Hodges C., Elias L., Ho L., Ranish J., Crabtree G.R. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. Nat Genet 2013;45:592–601. doi: 10.1038/ng.2628.
52. Tsikitis M., Zhang Z., Edelman W., Zagzag D., Kalpana G.V. Genetic ablation of Cyclin D1 abrogates genesis of rhabdoid tumors resulting from In11 loss. Proc Natl Acad Sci USA 2005;102:12129–34. doi: 10.1073/pnas.0505300102.
53. Lee S., Cimica V., Ramachandra N., Zagzag D., Kalpana G.V. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. Cancer Res 2011;71:3225–35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-2167.
54. Ogino S., Kubo S., Abdul-Karim F.W., Cohen M.L. Comparative immunohistochemical study of insulin-like growth factor II and insulin-like growth factor receptor type I in pediatric brain tumors. Pediatr Dev Pathol 2001;4:23–31. doi: 10.1007/s100240010112.
55. Knipstein J.A., Birks D.K., Donson A.M., Alimova I., Foreman N.K., Vibhakar R. Histone deacetylase inhibition decreases proliferation and potentiates the effect of ionizing radiation in atypical teratoid/rhabdoid tumor cells. Neuro Oncol 2012;14(2):175–83. doi: 10.1093/neuonc/nor208.
56. Maris J.M., Morton C.L., Gorlick R., Kolb E.A., Lock R., Carol H., Keir S.T., Reynolds C.P., Kang M.H., Wu J., Smith M.A., Houghton P.J. Initial testing of the aurora kinase inhibitor MLN8237 by the Pediatric Preclinical Testing Program (PPTP). Pediatr Blood Cancer 2010;55:26–34. doi: 10.1002/pbc.22430.
57. Koos B., Jeibmann A., Lünenbürger H., Mertsch S., Nuppenon N.N., Roselli A., Leuschner I., Paulus W., Frühwald M.C., Hasselblatt M. The tyrosine kinase c-Abl promotes proliferation and is expressed in atypical teratoid and malignant rhabdoid tumors. Cancer 2010;116:5075–81. doi: 10.1002/cncr.25420.
58. Bikowska B., Grajkowska W., Jozwiak J. Atypical teratoid/rhabdoid tumor: short clinical description and insight into possible mechanism of the disease. Eur J Neurol 2011;18:813–8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03277.x.
59. Jayanthan A., Bernoux D., Bose P., Riabowol K., Narendran A. Multi-tyrosine kinase inhibitors in preclinical studies for pediatric CNS AT/RT: evidence for synergy with topoisomerase-I inhibition. Cancer Cell Int 2011;11:44. doi: https://doi.org/10.1186/1475-2867-11-44.

Статья поступила в редакцию: 06.12.2019. Принята в печать: 16.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 06.12.2019. Accepted for publication: 16.01.2020.

РЖДГиО 

Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;
- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

Хориоидкарциномы у детей: обзор литературы

Э.Ф. Валиахметова¹, Л.И. Папуша², Л.А. Ясько², А.Е. Друй², С.К. Горельшев¹, А.И. Карачунский^{2,3}

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, Россия, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, Москва, ул. Саморы Машела, 1; ³ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Контактные данные: Эндже Фаварисовна Валиахметова andgeval@gmail.com

Хориоидкарцинома (ХК) — это редкая злокачественная опухоль, возникающая из эпителия сосудистого сплетения головного мозга. Более 80 % ХК встречаются у детей. Основную роль в патогенезе этих опухолей играют мутации в гене TP53. ХК в 40 % случаев ассоциированы с синдромом Ли–Фраумени. Показатели выживаемости у пациентов с ХК и синдромом Ли–Фраумени крайне низкие. Стандарты терапии пациентов с ХК не определены. Известно, что степень хирургической резекции имеет прогностическое значение. Роль адъювантной терапии при ХК остается неясной: дозы и объемы лучевой терапии (ЛТ), комбинации химиотерапевтических препаратов, тайминг и сочетание ЛТ и химиотерапии (ХТ) не выяснены. Кроме того, на сегодняшний день нет ни стандартной схемы ХТ, ни международного проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности различных комбинаций цитостатиков при ХК. В статье представлен обзор существующих молекулярно-генетических изменений, методов диагностики и лечения ХК.

Ключевые слова: хориоидкарцинома, дети, лучевая терапия, химиотерапия, TP53, синдром Ли–Фраумени

Для цитирования: Валиахметова Э.Ф., Папуша Л.И., Ясько Л.А., Друй А.Е., Горельшев С.К., Карачунский А.И. Хориоидкарциномы у детей: обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):51–61.

Choroid plexus carcinoma: review of literature

A.F. Valiakhmetova¹, L.I. Papusha², L.A. Yasko², A.E. Druy², S.K. Gorelyshev¹, A.I. Karachunskiy^{2,3}

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia

Choroid plexus carcinoma (CPC) is a rare malignant tumor arising from the epithelium of the choroid plexus of the brain. More than 80 % of CPCs occur in children. Mutations in the TP53 gene is played the main role in the pathogenesis of these tumors. Choroid plexus carcinomas in 40 % of cases are associated with Li–Fraumeni syndrome. Survival rates in patients with CPC and Li–Fraumeni syndrome are extremely low. The standards of the therapy for patients with CPC are not defined. The extent of surgical resection and treatment modality correlate with prognosis. The role of adjuvant therapy in CPC remains unclear: doses and volumes of radiation therapy (RT), combinations of chemotherapeutic drugs, timing, and a combination of RT and chemotherapy (CT) have not been identified. Also, there is neither a standard CT regimen nor a prospective international study assessing the efficacy and toxicity of various combinations of cytostatics in patients with CPC. The article presents an overview of the existing molecular genetic changes, existing methods for the diagnosis and treatment of choroid plexus carcinoma.

Key words: choroid plexus carcinoma, children, radiation therapy, chemotherapy, TP53, Li–Fraumeni syndrome

For citation: Valiakhmetova A.F., Papusha L.I., Yasko L.A., Druy A.E., Gorelyshev S.K., Karachunskiy A.I. Choroid plexus carcinoma: review of literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):51–61.

Информация об авторах

Э.Ф. Валиахметова: врач-детский онколог 1-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: andgeval@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>, SPIN-код: 3519-4972

Л.И. Папуша: к.м.н., врач-детский онколог, старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: ludmila.mur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Л.А. Ясько: к.б.н., старший научный сотрудник НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: milayar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий отделом клинической лабораторной диагностики лаборатории цитогенетики и молекулярной генетики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru

А.И. Карачунский: д.м.н., профессор, заместитель генерального директора — директор Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: aikarat@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Information about the authors

A.F. Valiakhmetova: Pediatric Oncologist 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: andgeval@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2977-665X>, SPIN-code: 3519-4972

L.I. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Senior Physician of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ludmila.mur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

L.A. Yasko: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: milayar@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0003-3007-3772>

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Laboratory of Cytogenetics and Molecular Genetics Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr-druy@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru

A.I. Karachunskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director – Director of the Institute of Oncology Radiology and Nuclear Medicine of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aikarat@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9300-5198>

Вклад авторов

Э.Ф. Валиахметова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме

Л.И. Папуша: обзор публикаций по теме статьи

Л.А. Ясько, А.Е. Друй: обзор публикаций по теме статьи, редактирование текста рукописи

С.К. Горельшев, А.И. Карачунский: разработка дизайна исследования, научное редактирование

Authors' contributions

A.F. Valiakhmetova: review of publications on the topic of the article writing the text of the article, composing a resume

L.I. Papusha: review of publications on the topic of the article

L.A. Yasko, A.E. Druy: review of publications on the topic of the article, article editing

S.K. Gorelyshev, A.I. Karachunskiy: research design development, scientific editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Хориоидное сплетение (сосудистое сплетение) головного мозга – сосудисто-эпителиальное образование, являющееся производным мягкой мозговой оболочки, которое локализовано во всех 4 желудочках головного мозга, за исключением водопровода среднего мозга, затылочных и лобных рогов боковых желудочков, основной функцией которого является продукция спинномозговой жидкости. Сосудистое сплетение в норме покрыто однослойным кубическим эпителием – сосудистыми эпэндимоцитами, которые имеют первичные реснички. Считается, что опухоли сосудистого сплетения (ОСС) происходят из клеток предшественников первичных ресничек [1], они могут проявлять доброкачественный или злокачественный фенотип, также описано превращение доброкачественной опухоли в злокачественную [2].

По гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г., ОСС являются [3]: папиллома сосудистого сплетения, или хориоидпапиллома (ХП), – доброкачественная опухоль I степени злокачественности; атипичная папиллома сосудистого сплетения, или атипичная ХП (АХП), промежуточной II степени злокачественности; карцинома сосудистого сплетения, или хориоидкарцинома (ХК), – опухоль III степени злокачественности.

ХК – это редкая злокачественная опухоль эпителия сосудистого сплетения, которая составляет 0,3–0,6 % опухолей головного мозга (ОГМ) среди пациентов всех возрастов. В целом 80 % ХК возникают у детей младше 18 лет, что составляет 20–40 % ОСС в этой возрастной группе [4]. Мальчики и девочки

заболевают с одинаковой частотой. Медиана возраста составляет 2,2 года [5].

Локализации ХК у детей распределены следующим образом: боковые желудочки – 50 %; IV желудочек – 40 %; III желудочек – 5 %; первично распространенный процесс – 5 %; мостомозжечковый угол вблизи отверстия Люшка и паренхима головного мозга поражаются редко [6].

Отличительной особенностью ХК является то, что их локализации внутри центральной нервной системы (ЦНС) варьируют в зависимости от возраста: 80 % ХК боковых желудочков встречаются у пациентов моложе 20 лет, тогда как ХК IV желудочка равномерно распределены во всех возрастных группах. Для ХК боковых и III желудочков медиана возраста составляет 1,5 года, для ХК IV желудочка – 22,5 года и для ХК мостомозжечкового угла – 35,5 года [7].

Нейропатоморфология

Дифференциальную диагностику ХК следует проводить с другими ОСС с точным определением “grade”, так как от степени злокачественности опухоли зависит тактика лечения.

Интраоперационно ХК могут иметь вид большого узла, прикрепленного к стенке желудочка, также они могут инфильтрировать паренхиму мозга. Микроскопически ХК характеризуются цитологическими критериями злокачественности – ядерным плеоморфизмом, высоким ядерно-цитоплазматическим отношением, атипичными и частыми митозами, участками некрозов и, как правило, инвазией в окружающую нормальную субэпендимарную ткань головного мозга [3].

Пролиферативная активность ХК выше, чем у ХП и эпителия сосудистого сплетения. Среднее значение Ki-67 составляет 18,5 % для ХК, 4,5 % для ХП и 0 % для эпителия нормального сосудистого сплетения [8]. Данные клинического исследования CPT-SIOP-2000 показали, что медиана Ki-67/MIB-1 составляет 1,3 % для ХП, 9,1 % для АХП и 20,3 % для ХК [9]. Обнаружено, что у пациентов, умерших от ХК, был значительно более высокий средний MIB-1, причем экспрессия MIB-1, p53, pRB и E2F-1 у пациентов с ХК после полихимиотерапии (ПХТ) значительно снижается [8]. При ХК отмечается минимальная экспрессия глиофибрилярного кислого белка, транстиретины и S-100, что может служить для дифференциальной диагностики с ХП, при которой эти антигены чаще всего положительные. Кроме того, ХК обычно отрицательна для эпителиального мембранного антигена [10]. INI1 используется для дифференциации ХК от атипичной тератоидно-рабдоидной опухоли (АТРО), при ХК опухолевые клетки иммуноположительны к INI1, при АТРО выявляется полная потеря иммуноокрашивания INI1 [11].

Биология и молекулярно-генетические находки Мутации в гене TP53 и синдром Ли–Фраумени

Известно, что ХК могут быть ассоциированы с патогенными генетическими вариантами в гене TP53. Пациенты с ХК и герминальными мутациями в гене TP53 могут иметь ряд других проявлений синдрома Ли–Фраумени, таких как первично множественные злокачественные опухоли у пробанда, отягощенный случаями ранних онкологических заболеваний семейный анамнез у родственников 1-й и 2-й линии родства. В то же время герминальные мутации в TP53 могут возникать у пациентов *de novo*, при отсутствии семейной истории онкологических заболеваний. Риск развития вторичных опухолей у пациентов с синдромом Ли–Фраумени, развивших ХК, составляет около 40 % [12, 13]. По данным U. Tabori et al., у 50 % пациентов с ХК встречаются мутации в гене TP53 (TP53mut), в то же время у больных без мутации (TP53wt) находятся другие изменения в сигнальном внутриклеточном пути белка p53, указывающие на то, что нарушение функций p53 является основным молекулярно-генетическим событием в формировании ХК. В ряде исследований подчеркивается роль модификаторов активности белка p53 в патогенезе ХК [12]. Амплификация MDM2, регулирующей активность p53 по принципу отрицательной обратной связи, наблюдалась у 75 % пациентов с TP53mut и только у 25 % с TP53wt [14]. В 92 % случаев TP53wt ХК при отсутствии патогенных миссенс-мутаций сочетание синонимичной замены в кодоне 72 TP53 (p.Arg72=) с полиморфизмом в гене MDM2 (SNP309) тем не менее приводило к снижению активности белка p53. Механизм злокачественной трансформации клетки так же, как и в случае TP53mut, осуществляется через нарушение блокады клеточного цикла, что в итоге

приводит к неконтролируемому росту и пролиферации клетки.

Интересно, что у ХК с TP53mut были обнаружены различные хромосомные aberrации, делеции и амплификации целого ряда участков генома клетки различной протяженности [12].

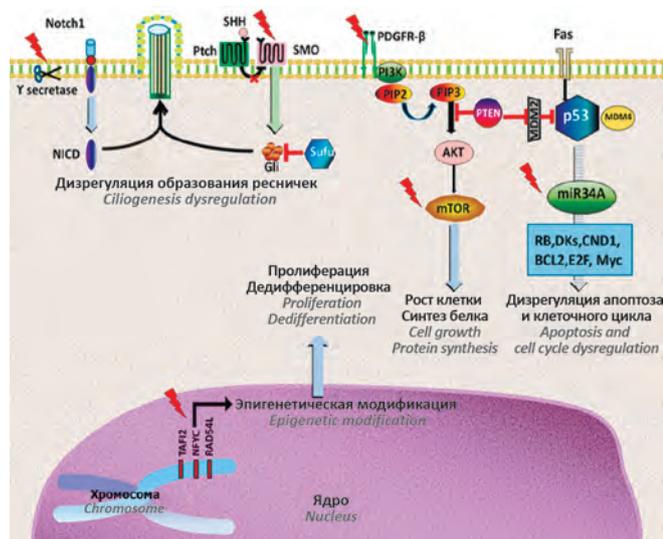
Мутационный статус TP53 является важным прогностическим фактором у пациентов с ОСС головного мозга: у пациентов с TP53wt 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 100 %, в то время как у больных с TP53mut 5-летняя ОВ равна 0 % [12].

Другие генетические находки

V. Ruland et al. в 2014 г. в ткани ХК идентифицировали ряд хромосомных aberrаций: потери числа копий 5, 6, 16, 18, 19 и 22-й хромосом, а также увеличение числа копий 1, 2, 4, 12 и 20-й хромосом. Кластерный анализ позволил разделить ХК на 2 молекулярные группы: одна характеризовалась потерями, а другая — увеличением числа копий хромосом. Потери 9-й, 19p и 22q хромосом встречались чаще у детей младшего возраста (< 36 месяцев), тогда как у более старших пациентов преобладали события, связанные с увеличением числа копий 7-й и 19-й хромосом, а также 8q, 14q и 21q. Многофакторный анализ показал, что потеря 12q была связана с более низкой выживаемостью [15]. После обнаружения у трансгенных мышей ХК, экспрессирующих антиген SV40 T, было предположено, что в их патогенез может быть вовлечено изменение функции TP53 и/или RB1 [16]. Последующие исследования показали, что инактивация RB1 необходима для инициации опухоли, в то время как TP53 преимущественно влияет на апоптоз опухолевых клеток после образования опухоли [17].

Помимо aberrаций в гене TP53 при ХК описано подавление функции онкосупрессора RB1 [16], делеция гена PTEN [15]. Чтобы сузить поиск генетических изменений, которые приводят к появлению ХК, Y. Tong et al. сравнивали хромосомные амплификации в ХК человека и в ХК, полученных на мышиных моделях, на потерю функции PTEN вместе с потерями функций Trp53 и RB. Этот анализ идентифицировал в ХК как человека, так и мышей группу одновременно полученных онкогенов: TAF12, NFYC и RAD54L. Эти онкогены находились в хромосомах 1 и 4, также было показано, что они участвуют в инициации и прогрессии опухоли. TAF12 и NFYC регулируют эпигеном и метаболизм ДНК, тогда как RAD54L играет центральную роль в репарации ДНК [18]. Дисрегуляция репарации ДНК необходима для образования ХК (рисунок) [19].

В недавнем исследовании большой когорты ОСС в 43 % случаев была выявлена гиперэкспрессия MYC. Этот фактор транскрипции может играть доминирующую роль в формировании ХК [20]. Гиперэкспрессия MYC была обнаружена при различных злокачественных ОГМ, таких как медуллобластома и глиобластома. Тем не менее MYC-индуцированное образование



Сигнальные пути, вовлеченные в патогенез ХК. Красными стрелками обозначены потенциальные терапевтические мишени [19]

Signaling pathways involved at pathogenesis CPC. Red sparks indicate potential therapeutic targets [19]

опухоль сдерживается его способностью активировать пути апоптоза и должно сочетаться с антиапоптотическими событиями, такими как потеря *TP53* [21].

Рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFR) также вовлечен в патогенез ОСС. Изоформы α и β PDGFR экспрессируются в ХП, АХП и ХК, но фосфорилирование β -изоформы значительно выше при ХК по сравнению с ХП [22].

Кроме синдрома Ли–Фраумени мы нашли описание клинического случая ХК у взрослой пациентки с синдромом Линча. У нее была выявлена герминальная мутация в гене *MSH6* и соматические мутации в генах *PTEN*, *VHL*, *NOTCH1*, *RB1* и *TP53* [23].

Клиническая картина

У 90 % пациентов с ХК имеются признаки гидроцефалии на момент постановки диагноза. Симптомы могут присутствовать в течение нескольких недель или нескольких месяцев. У грудных детей повышенное внутричерепное давление часто проявляется в виде увеличенной окружности головы, задержки психического и физического развития, выбухания родничков, косоглазия и рвоты. У детей старшего возраста и взрослых повышенное внутричерепное давление проявляется тошнотой, рвотой, головной болью, неврологическим дефицитом, судорогами, повышенной утомляемостью. Гидроцефалия может быть результатом либо обструкции путей ликворотока, либо гиперпродукции спинномозговой жидкости опухолью (описано, что ОСС продуцируют более 800 мл ликвора за сутки при норме 500 мл), либо внутрижелудочкового кровоизлияния с последующей обструкцией путей ликворотока [24]. Кроме гидроцефалии у пациентов с ХК могут присутствовать судороги, острые внутримозговые кровоизлияния или очаговая неврологическая симптоматика. Также симптомы зависят от локализации опухоли. У пациентов

с ХК IV желудочка могут быть признаки компрессии ствола головного мозга, пареза черепных нервов. ХК III желудочка могут стать причиной эндокринных нарушений: преждевременного полового созревания, несахарного диабета или диэнцефальных расстройств, таких как нарушение терморегуляции.

У пациентов с метастатическим поражением спинного мозга могут быть боли в спине, а также признаки и симптомы, связанные с уровнями поражения спинного мозга.

Метастатическое распространение

Распространенность метастатического поражения при ХК составляет 12–45 % [7, 25]. В недавно выполненном анализе, в который вошли 120 пациентов с ХК в период с 1978 по 2009 г., у 88 (73 %) не было метастазов, у 6 (5 %) они были обнаружены и у 26 (22 %) метастатический статус был неизвестен [26]. По данным проспективного исследования СРТ-SIOP-2000, у 19 % пациентов было метастатическое распространение на момент постановки диагноза [5]. Метастазы чаще всего выявляются в структурах ЦНС. Согласно данным W. Zaky et al., из 12 пациентов у 3 (25 %) было метастатическое поражение: у 1 (8 %) – М3-стадия и у 2 (17 %) – М1-стадия [27]. Реже описано метастатическое распространение по шунтирующей системе в брюшную полость [28]. По данным S.P. Meyers et al., одно- и 5-летняя ОВ при ХК с метастатическим распространением на момент постановки диагноза составили 55 % и 45 % соответственно [25]. Наличие метастатического распространения является неблагоприятным прогностическим фактором при ОСС [7]. Однако ни в одном исследовании не анализировали влияние метастатического поражения на выживаемость при ХК.

Нейровизуализация

Методом выбора для визуализации ХК является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением.

На первичных МР-изображениях при ХК визуализируется:

- внутрижелудочковое объемное образование изо- или гиперинтенсивное на T1-взвешенных изображениях;
- гиперинтенсивный сигнал на T2-взвешенных изображениях;
- интенсивное накопление контрастного вещества;
- наличие как солидного, так и кистозного компонентов опухоли;
- увеличение размеров желудочковой системы;
- инвазия опухоли в прилежащее мозговое вещество;
- перивентрикулярный, перифокальный (перитуморозный) отек, который хорошо визуализируется в режиме T2 в виде зоны гиперинтенсивного сигнала;
- масс-эффект с дислокацией срединных структур при опухолях больших размеров;

• увеличенный кровеносный сосуд, идущий к опухоли и питающий его [25].

Метастазы ХК в головном мозге, как правило, распространяются по желудочковой системе и визуализируются в виде очагов, накапливающих контраст. МРТ всех отделов позвоночника до операции является обязательным для выяснения метастатического статуса. Также необходимо выполнение МРТ спинного мозга в динамике, учитывая вероятность прогрессии заболевания. При исследовании спинного мозга обязательно выполнение как сагиттальных, так и аксиальных срезов [29].

Дифференциальный диагноз внутрижелудочковых объемных образований у детей включает в себя: ХП, ХК, центральную нейроцитому, астроцитомы, эпендимомы, эмбриональные опухоли, метастазы, сосудистые мальформации, гемангиомы, гематомы, эпидермоидную и коллоидную кисты, нейроэпителиальные и арахноидальные кисты. Наиболее частые находки на МР-изображениях при ХК перечислены выше, однако стоит отметить, что они не являются специфичными, и дифференциальный диагноз может быть затруднительным [25]. МР-спектроскопия имеет дополнительное значение для дифференциальной диагностики ХК и ХП. А. Horska et al. изучали МР-спектроскопию при ОСС у детей. ХК и ХП характеризовались высокими уровнями холинсодержащих соединений и полным отсутствием креатинина и нейронально-аксонального маркера N-ацетил аспартата. При ХК отмечены более высокие уровни холина по сравнению с ХП, а также повышенный уровень лактата [30].

МР-ангиография может более подробно визуализировать сосудистое питание опухоли, а обычная ангиография может предоставить ценную информацию для нейрохирургов при удалении опухоли [25].

Другие методы визуализации, такие как компьютерная томография (КТ) и МР-спектроскопия могут быть полезными, но не являются более информативными по сравнению с МРТ. Как правило, ХК изо- или гиперплотные по отношению к паренхиме мозга при КТ интенсивно накапливают контраст, также на КТ можно обнаружить очаги некроза и кальцината [31].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) играет дополнительную роль при необходимости дифференциальной диагностики истинной прогрессии ХК от псевдопрогрессии после лучевой терапии (ЛТ) [32].

Лечение

Хирургическое удаление опухоли

Именно с хирургического удаления начались попытки лечения ОСС, в том числе ХК [33]. Стратегия терапии ХК состоит из максимально возможного удаления опухоли с последующей адьювантной ПХТ и/или ЛТ. Согласно данным проспективного исследования CPT-SIOP-2000, полное удаление (ПУ) ХК было выполнено в 47 % случаев [9]. В. Wrede et al. опубликовали данные метаанализа, в который вошли 857 пациентов с ОСС, из них 347 (40,5 %) – с ХК,

15 (1,8 %) – с АХП, 495 (57,7 %) – с ХП. Авторы отметили, что у 80 % больных с ХП было произведено ПУ опухоли и только у 40 % с ХК [34]. S. Mallick et al. после проведенного метаанализа выяснили, что из 284 пациентов с ХК у 97 (52,8 %) было выполнено ПУ, у 81 (44 %) – субтотальное удаление и у 6 (3,2 %) – биопсия [35]. Описано выполнение ПУ ХК после биопсии и неoadьювантной химиотерапии (ХТ) [36].

Несмотря на все сложности, которые стоят перед нейрохирургами при удалении ХК, степень резекции является основным прогностическим фактором. J.E.A. Wolff et al. в своем метаанализе также подчеркнули важность ПУ опухоли, 2, 5 и 10-летняя ОВ у пациентов с ХК составила 72 %, 41 % и 35 % соответственно [7]. В собственной серии наблюдений С. Bettgowda et al. у 86 % пациентов с ХП и 71 % больных с ХК было выполнено ПУ опухоли. Пяти и 10-летняя ОВ у пациентов с ХП составила 100 %, 5-летняя ОВ у больных с ХК – 71 %. Одной из возможных причин высокой выживаемости в этой серии является то, что 71 % пациентов с ХК выполнено ПУ, также авторы показали, что субтотальная резекция ассоциировалась с 10-кратным риском продолженного роста/прогрессии заболевания [37]. M.Z. Sun et al. после выполнения многофакторного анализа выявили, что ПУ является независимым фактором, улучшающим ОВ у пациентов с ХК вне зависимости от возраста, проведенной адьювантной терапии и локализации опухоли, однако в этом анализе нет данных о молекулярно-генетических изменениях [38].

Помимо ОВ ПУ опухоли благоприятно влияет и на бессобытийную выживаемость (БСВ). По данным метаанализа В. Wrede et al., 5-летняя БСВ у пациентов с ПУ и субтотальным удалением ХК составила 58 % и 21 % соответственно [34]. R.J. Packer et al. обнаружили, что у 80 % больных, у которых выполнено ПУ опухоли, рецидива не было, тогда как у 83 % пациентов, которым произведено субтотальное удаление, наблюдался продолженный рост опухоли. Авторы сделали вывод, что ПУ ХК является благоприятным фактором прогноза [39].

Достижение ПУ при повторной операции также благоприятно влияет на прогноз как после проведения ХТ [36], так и без нее [40]. Из 60 % пациентов с ХК, которым ПУ при первой операции не выполнили, 22,6 % провели повторную операцию. Двухлетняя ОВ у больных, которым была выполнена повторная операция, и у пациентов без таковой составила 69 % и 30 % соответственно [40].

В настоящий момент в литературе отсутствуют данные о роли ПУ ХК у пациентов с наличием синдрома Ли–Фраумени.

Помимо резекции при ХК нередко требуется шунтирующая операция. Р. Pencalet et al. отметили, что 9 детей в их серии нуждались в постановке шунтов через несколько месяцев после удаления опухоли [24]. С. Bettgowda et al. отметили разрешение гидроцефалии после резекции опухоли у большинства пациентов (> 78 %); однако 9 больным потребовалось послеопе-

рационное шунтирование через несколько месяцев – 7 ХП (23 %) и 2 ХК (28 %) [37].

Осложнения хирургической операции

Согласно данным G. Menon et al., наиболее распространенными хирургическими осложнениями являются пневмоцефалия (40 %), очаговый неврологический дефицит (36 %), субдуральные гематомы (32 %) и персистирующая гидроцефалия, требующая шунтирующей операции. Реже встречаются нервно-психологические расстройства, эпилептические припадки, выпадения полей зрения, парез черепно-мозговых нервов и задержка развития [41].

Лучевая терапия

Вопрос о роли ЛТ в лечении ХК до сих пор остается открытым. С одной стороны, единичные статьи о клинических случаях с чувствительностью ХК к ЛТ [24, 42, 43], сообщения о более высокой 5-летней ОВ детей с ХК с ПУ, получавших ЛТ, также о преимуществе выполнения ЛТ у пациентов с субтотальным удалением опухоли [44, 45]. J.E.A. Wolff et al. после проведенного метаанализа сообщили о том, что у детей с ПУ и проведением ЛТ 5-летняя ОВ выше по сравнению с пациентами, которым ЛТ не проводилась, 68 % и 16 % соответственно ($p = 0,035$). Следует отметить, что этот эффект был статистически значимым только у больных старшей возрастной группы ($p = 0,007$) и не обнаруживался у младенцев ($p = 0,659$) [44]. В проспективном исследовании CPT-SIOP-2000 ЛТ была рекомендована пациентам старше 3 лет. Ее получили 15 больных, 16 пациентам ЛТ не проводилась, 2-летняя БСВ составила $90 \pm 9,4$ % и 21 ± 13 % соответственно ($p = 0,003$) [5]. В 2010 г. A. Mazloom et al. провели обзор литературы и анализ методик облучения детей с ХК. Авторы сообщили, что у детей с ПУ и проведением краниоспинального облучения (КСО) как ОВ, так и БСВ были выше. Пятилетняя ОВ у пациентов, которым выполняли КСО и краниальное облучение/облучение ложа опухоли, составила 68,4 % и 27,5 % соответственно ($p = 0,013$), БСВ у больных, которым проводили КСО и краниальное облучение/облучение ложа опухоли, – 44,2 % и 15,3 % соответственно ($p = 0,025$). При сравнении 2 возрастных групп (младше и старше 3 лет) статистически значимых различий в ОВ и БСВ не отмечено. Также не было статистически значимых различий в ОВ и БСВ в зависимости от пола и метастатического статуса [46]. Имеются сообщения о более высокой ОВ пациентов с ХК с субтотальным удалением опухоли после проведения КСО, но без данных о возрасте анализируемых больных. Медиана ОВ у детей без ЛТ составила 6 мес, а у пациентов с проведенным КСО – 2 года. Тем не менее 2-летняя ОВ больных, получавших ЛТ после субтотального удаления, была относительно низкой – 34 ± 10 % [7]. Согласно данным L.K. Fitzpatrick et al., 35 % пациентов, получивших ЛТ после субтотального удаления, были живы на момент публикации по сравнению с 5 % больных без ЛТ ($p = 0,004$) [45].

С другой стороны, имеются данные о негативных нейропсихологических эффектах облучения на развивающийся детский мозг, о более низкой ОВ у пациентов с синдромом Ли–Фраумени [47]. Данные более поздних работ указывают на отсутствие положительного влияния ЛТ на пациентов как с ПУ, так и с субтотальным удалением ХК [26]. В анализе D.M. Cannon et al. у больных с ХК без использования адьювантной ЛТ 5-летняя ОВ составила 70 %, что почти идентично 5-летней ОВ, равной 68 %, по данным J.E.A. Wolff et al., у пациентов после ПУ с последующей ЛТ [26, 44]. M. Bahar et al. при анализе литературы с 1990 по 2013 г. обнаружили 28 пациентов с синдромом Ли–Фраумени и ХК. Медиана возраста больных составила 12 (3–98) мес. ЛТ получили 11 пациентов, 5 из них после рецидива опухоли. От рецидива или прогрессии заболевания умерли 6 из 11 облученных больных, 3 умерли от вторичных злокачественных новообразований и 2 были живы без событий на момент проведения исследования. Из 17 пациентов, которым ЛТ не проводилась, у 1 развилась вторичная злокачественная опухоль (острый миелолейкоз), 7 умерли от прогрессии заболевания, остальные были живы на момент исследования. Двухлетняя ОВ у облученных и необлученных пациентов составила 18 ± 12 % и 58 ± 12 % соответственно ($p = 0,056$) [47].

Лекарственная терапия

Цитостатическая химиотерапия

Роль ХТ в лечении ХК также является предметом дискуссий. Редкость ХК создает проблемы для изучения эффективности различных препаратов. В то время как одни авторы показали улучшение ОВ, другие – недостаточную эффективность ХТ или то, что она может быть полезной только в случаях субтотального удаления опухоли [7, 39]. Кроме того, на сегодняшний день нет ни стандартной схемы ХТ, ни международного проспективного исследования по оценке эффективности и токсичности различных комбинаций цитостатиков, применяемых при ХК [13, 27, 48]. Из-за отсутствия стандартных схем лечения ХК почти все опубликованные на сегодняшний день метаанализы фокусируются только на том, была ли ХТ эффективной, не сообщая, какие цитостатики или комбинации использовались [35, 49]. В. Wrede et al. показали, что у пациентов с ХК, получавших ХТ, ОВ выше вне зависимости от проведения ЛТ. Также авторы выявили, что ОВ при проведении ХТ выше и у больных, не получавших ЛТ, и у пациентов с субтотальным удалением опухоли. Кроме того, у детей с субтотально удаленными опухолями более высокая ОВ при проведении ХТ не зависела от ЛТ. Двухлетняя ОВ у пациентов, которым проводилась ЛТ с ХТ составила 63 %, только ХТ – 45 %, только ЛТ – 32 % и у больных без адьювантной терапии – 15 % [34]. В таблице представлены результаты лечения ХК в сериях использования различных комбинаций цитостатиков.

Результаты ПХТ у детей с ХК
Results of CT in children with CPC

Авторы Authors	Число пациентов Number of patients	Медиана возраста, мес Median age, month	Стадия М+, % Stage M+, %	ПУ, % Complete removal, %	Режим ХТ CT regime	ЛТ RT	Прогрессия, % (медиана, мес) Progression, % (median, month)	Исход Outcome
Berger et al., 1998 [50]	22	25	18,2	36,4	BB SFOP	43 %	63,4 (12)	Пятилетняя ОБ – 71 % 5-year OS – 71 %
Chow et al., 1999 [51]	10	12	70	70	CPM, VCR, Carbo, VP-16, CDDP	50 % при рецидиве 50 % at relapse	30 (5,3)	Медиана выживаемости 48 (3–153) мес Median survival 48 (3–153) months
Geyer et al., 2005 [52]	9	18	29	14	CPM, VCR, IF, VP-16, CDDP	Нет данных No data	36 (12)	Трехлетняя ОБ – 63 % 3-year OS – 63 % Трехлетняя БСВ – 33 % 3-year EFS – 33 %
Wrede et al., 2009 [9]	34	26,7	19	47	CarbEV, CysEV	21 % с/with М+, 40 % после ХТ/ after CT	30	Пятилетняя ОБ – 36 % 5-year OS – 36 % Пятилетняя БСВ – 28 % 5-year EFS – 28 %
Grundt et al., 2010 [53]	15	10	26	13	CPM, MTX, VP-16, CDDP, Carbo	26 % при рецидиве/ at relapse	73 (5,5)	Трехлетняя ОБ – 27 % 3-year OS – 27 % Трехлетняя БСВ – 22 % 3-year EFS – 22 %
Lafay et al., 2010 [54]	14	19	29	14	ICE (2–5 циклов/cycles)	21 %	36 (12)	Пятилетняя ОБ – 74 % 5-year OS – 74 % Пятилетняя БСВ – 53 % 5-year EFS – 53 %
Koh et al., 2013 [55]	8	34	62,5	37,5	50 % CPM, CDDP VCR, Carbo, VP-16, IF; 50 % CarboThioVP-16, CPM + MEL, TopoThioCarbo, MEL	50 %	62,5	Однолетняя ОБ – 62,5 % 1-year OS – 62.5 % Двухлетняя ОБ – 43 % 2-year OS – 43 %
Bettegowda et al., 2015 [37]	7	22	33	71	Нет данных No data	43 %	57	Пятилетняя ОБ – 71 % 5-year OS – 71 %
Zaky et al., 2015 [27]	12	19	25	34	Протокол/ Protocol “Head Start”	42 % при рецидиве/ at relapse	58 (13)	Пятилетняя ОБ – 62 % 5-year OS – 62 % Пятилетняя БСВ – 38 % 5-year EFS – 38 %
Siegfried et al., 2017 [48]	22	35	36,4	45,5	BB SFOP, ICE, CarbEV	41 %	59	Пятилетняя ОБ – 65 % 5-year OS – 65 % Пятилетняя БСВ – 25 % 5-year EFS – 25 %

Примечание. BB SFOP – цикл 1 карбоплатин/прокарбазин, цикл 2 – этопозид/цисплатин, цикл 3 – винкристин/циклофосфамид каждый 21-й день, всего 21 цикл; CPM – циклофосфамид; VCR – винкристин; Carbo – карбоплатин; VP-16 – этопозид; CDDP – цисплатин; IF – ифосфамид; MTX – метотрексат; Thio – тиотепа; MEL – мелфалан; Topo – топопекан; CarbEV, CysEV – карбоплатин/циклофосфамид + этопозид, винкристин; ICE – ифосфамид, карбоплатин, этопозид. Протокол “Head Start” – индукционная ХТ: режим А (циклы 1–5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна; режим А2 (циклы 1–5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна, высокодозный метотрексат; режим D (циклы 1, 3, 5) – цисплатин, винкристин, этопозид, циклофосфамид, месна, высокодозный метотрексат; режим D2 (циклы 2, 4) – темозоломид, этопозид, винкристин, циклофосфамид, месна; консолидирующая высокодозная ХТ (ВДХТ) с аутологичной трансплантацией стволовых клеток (ауто-ТСК): тиотепа, этопозид, карбоплатин.

Note. BB SFOP – cycle 1 carboplatin/procarbazine, cycle 2 – etoposide/cisplatin, cycle 3 – vincristine/cyclophosphamide every 21 days, a total of 21 cycles; CPM – cyclophosphamide; VCR – vincristine; Carbo – carboplatin; VP-16 – etoposide; CDDP – cisplatin; IF – ifosfamide; MTX – methotrexate; Thio – thiotepa; MEL – melphalan; Topo – topotecan; CarbEV, CysEV – carboplatin/cyclophosphamide + etoposide, vincristine; ICE – ifosfamide, carboplatin, etoposide. Protocol “Head Start” – induction chemotherapy: regime A (cycles 1–5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna; A2 regime (cycles 1–5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna, high-dose methotrexate; regime D (cycles 1, 3, 5) – cisplatin, vincristine, etoposide, cyclophosphamide, mesna, high-dose methotrexate; regime D2 (cycles 2, 4) – temozolomide, etoposide, vincristine, cyclophosphamide, mesna; consolidating high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation: thiotepa, etoposide, carboplatin.

В проспективном международном исследовании CPT-SIOP-2000 после максимально возможного удаления опухоли все пациенты с ХК делились на 2 рукава рандомизации между карбоплатином или циклофосфамидом, назначаемыми вместе с этопозидом и винкристином. У 43 больных была доступна информация о раннем ответе после 2 курсов ХТ (31 – ХК, 9 – АХП и 3 – ХП). У 7 % (2 – ХК и 1 – ХП) был зарегистрирован полный ответ (ПО), у 28 % (6 – ХК, 4 – АХП, 2 – ХП) – частичный ответ и у 9 % (4 – ХК) наблюдалась прогрессия заболевания. Чтобы исключить влияние ЛТ на ответ во время лечения, были проанализированы только пациенты младше 3 лет, которые ее не получали ($n = 24$, 16 – ХК, 5 – АХП, 3 – ХП). В этой группе доля пациентов, достигших ПО (30 %) или продолженного ПО (42 %) после первой и второй операции, увеличилась по сравнению с ранним ответом. Значительных различий между 2 рукавами рандомизации не было [5]. Пятилетние БСВ и ОВ составили 28 % и 36 % соответственно [9]. В 2009 г. началось 2-е проспективное международное исследование CPT-SIOP-2009 с 4 рукавами рандомизации: стандартный рукав А – альтернирующие циклы карбоплатин/циклофосфамид вместе с этопозидом и винкристином, рукав В – комбинация доксорубина, цисплатина, актиномицина Д и винкристина, рукав С – высокодозный метотрексат, рукав D – комбинация темозоломида и иринотекана. Однако исследование было закрыто досрочно из-за недостаточного набора пациентов. Двухлетние ОВ и БСВ для 12 пациентов с ХК, получавших альтернирующие циклы ПХТ в рукаве А при медиане наблюдения 1,7 года, составили 78 % и 35 % соответственно. Что оказалось ниже, чем у больных, получавших не альтернирующие циклы ХТ, – 2-летние ОВ и БСВ составили 76 % и 63 % соответственно. Основываясь на этих данных, авторы не рекомендуют использование альтернирующих циклов карбоплатин/циклофосфамид вместе с этопозидом и винкристином для лечения детей с ХК. Однако следует отметить, что в данном исследовании не учитывалась информация о наличии синдрома Ли–Фраумени [56].

Несмотря на то, что у пациентов с синдромом Ли–Фраумени отмечены более низкие показатели выживаемости, имеются данные об успешном применении ВДХТ с ауто-ТСК. В серии наблюдений W. Zaky et al. из 12 пациентов с ХК у 6 (50 %) была герминальная мутация в гене *TP53*. Все они получили ВДХТ и оставались в ремиссии при медиане наблюдения +12 и +84 мес от момента постановки диагноза [27]. Также ВДХТ может иметь смысл при рецидиве ХК у больных с синдромом Ли–Фраумени. O. Mosleh et al. опубликовали клинический случай успешного проведения ВДХТ (в режиме кондиционирования бусульфана + тиотепа) с ауто-ТСК без ЛТ у годовалой девочки при рецидиве ХК, которая была в ремиссии более 5 лет на момент написания статьи [57].

Учитывая, что ХК является агрессивной и хорошо кровоснабжаемой опухолью, некоторые авторы пред-

лагают после ее биопсии проводить неоадьювантную ХТ с последующим удалением опухоли. В серии C. Schneider et al. из 22 пациентов 12 больным была проведена неоадьювантная ХТ в режиме ICE (ифосфамид, карбоплатин и этопозид). Из них 10 (83,3 %) было выполнено ПУ опухоли, 2 (16,7 %) детям удалось удалить более чем 95 % опухоли. Средняя потеря крови в группе неоадьювантной ХТ составляла 22 % общего объема циркулирующей крови в отличие от 96 % у пациентов без предоперационной ХТ [58].

Таким образом, есть данные об увеличении ОВ при проведении ХТ, особенно у пациентов с субтотально удаленными опухолями [7, 34]. Однако наиболее эффективный режим ХТ до сих пор не определен. Также не решены вопросы общей длительности химиотерапевтического лечения и как оно должно согласовываться с ЛТ. Из-за редкости ХК существуют ограничения их изучения. Для стандартизации адьювантной терапии необходимы дополнительные данные системного анализа и проспективные клинические исследования.

Новые возможности в терапии

Изучение молекулярно-генетических изменений при ХК привело к выделению групп риска, а также появлению потенциально возможных терапевтических методов лечения. Как упоминалось выше, было идентифицировано множество потенциальных мишеней, включая SHH, Notch, PDGFR, PI3K/mTOR. Y. Tong et al. предположили, что ингибиторы фосфатидилинозитол 3-киназы (PI3K), подавляемые *PTEN*, а также mTOR-ингибиторы могут быть использованы в лечении ХК. Кроме того, авторы идентифицировали 3 онкогена, которые координируют контроль над эпигеном и репарацией ДНК при ХК, и показали, что клетки ХК *in vitro* были чувствительны к ATR-ингибиторам (ингибиторы пути репарации ДНК), что указывает на возможный терапевтический потенциал при ХК [19].

PDGFR участвует в патогенезе ХК и может быть мишенью для использования ингибиторов тирозинкиназы, таких как иматиниб или дазатиниб. В зарубежной литературе имеется опыт применения иматиниба с паллиативной целью у 2-летней пациентки с PDGFR α -положительной ХК при 2-м рецидиве после 2 удалений опухоли, адьювантной ХТ, ЛТ и ВДХТ с ауто-ТСК [59].

Как уже говорилось выше, A. Cornelius et al. в 2017 г. описали клинический случай успешного применения таргетной терапии у пациентки с рецидивом и рефрактерным течением ко всем существующим противорецидивным комбинациям классической ХТ ХК при синдроме Ли–Фраумени. У ребенка была обнаружена герминальная мутация в гене *TP53*, гиперэкспрессия PDGFR β , соматическая миссенс-мутация в гене *IDH2^{W164C}*, гиперэкспрессии генов *HDAC3*, *HDAC8* и *FGF2* и вовлечение mTOR-пути. На основании этих данных пациентка в течение 3 лет получала

комбинацию из сиролимуза (мишень mTOR), талидомида (мишень FGF2), сунитиниба (мишень PDGFR β) и вориностата (мишень HDAC) и была в ремиссии после 1 года завершения лечения на момент публикации статьи [60].

М. McEvoy et al. сообщили о случае успешного лечения девочки с ХК и синдромом Ли–Фраумени. После проведения стандартной терапии (ПУ опухоли и 6 альтернирующих циклов CarbEV/СусEV) через 1 год был обнаружен локальный рецидив опухоли. После выполнения ПУ опухоли, 3 циклов противорецидивной индукционной ХТ и локальной протонной терапии на основании морфопротеомных данных – экспрессии EGFR, IGF-1R, ERK, mTOR, АКТ в контексте герминальной мутации TP53 и провоспалительного микроокружения с признаками гипоксии (ЦОГ-2, HIF-1 α) пациентка начала прием метформина, симвастатина и мелатонина одновременно с 2 циклами консолидирующей ХТ. На момент публикации статьи девочка была жива без событий – 40 мес от момента окончания лечения [61].

Заключение

ХК – это редкая агрессивная злокачественная ОГМ, возникающая в основном у детей. Несмотря на улучшение понимания биологической и генетической

природы ХК, по-прежнему существуют многочисленные вопросы об оптимальной стратегии лечения. ПУ опухоли значительно улучшает ОВ, хотя может увеличить риск смертности, связанной с хирургическим вмешательством. Роль адъювантной терапии при ХК также остается несколько неясной, но все больше фактов свидетельствуют о том, что интенсивную ХТ без ЛТ следует назначать маленьким детям, особенно с синдромом Ли–Фраумени. Остаются вопросы относительно конкретной дозы облучения, комбинации химиотерапевтических препаратов и как именно сочетать ХТ и ЛТ. Проведение метаанализов ретроспективных данных, а также данных о молекулярно-генетических изменениях при данном виде опухолей необходимо для понимания того, как и какие виды терапии влияют на выживаемость и качество жизни. Необходимы новые и менее токсичные методы лечения, особенно для маленьких детей с метастатическими и/или субтотально удаленными опухолями. Изучение биологии ХК выявило молекулярно-генетические нарушения в этой редкой опухоли как вероятные предикторы и потенциальные терапевтические мишени. Стоит задача во всесторонней оценке всех этих данных для составления клинических испытаний, сочетающих в себе традиционные виды лечения с молекулярно-ориентированной новой терапией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Merino D.M., Shlien A., Villani A., Pienkowska M., Mack S., Ramaswamy V., Shih D., Tatevossian R., Novokmet A., Choufani S., Dvir R., Ben-Arush M., Harris B.T., Hwang E.I., Lulla R., Pfister S.M., Achatz M.I., Jabado N., Finlay J.L., Weksberg R., Bouffet E., Hawkins C., Taylor M.D., Tabori U., Ellison D.W., Gilbertson R.J., Malkin D. Molecular characterization of choroid plexus tumors reveals novel clinically relevant subgroups. *Clin Cancer Res* 2015;21(1):184–92. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1324.
- Jeibmann A., Wrede B., Peters O., Wolff J.E., Paulus W., Hasselblatt M. Malignant progression in choroid plexus papillomas. *J Neurosurg Pediatr* 2007;107(3):199–202. doi: 10.1097/01.jnen.0000240464.26005.90.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W.K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P., Ellison D.W. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 2016;131(6):1–18. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.
- Sun M.Z., Oh M.C., Ivan M.E., Kaur G., Safaei M., Kim J.M., Phillips J.J., Auguste K.I., Parsa A.T. Current management of choroid plexus carcinomas. *Neurosurg Rev* 2014;37(2):179–92. doi: 10.1007/s10143-013-0499-1
- CPT-SIOP-2009. Intercontinental Multidisciplinary Registry and Treatment Optimization Study for Patients with Choroid Plexus Tumors, 2010. Pp. 617–636.
- Rickert C.H., Paulus W. Tumors of the choroid plexus. *Microsc Res Tech* 2001;(52)1:104–11. doi: 10.1002/1097-0029(20010101)52:1<104::AID-JEMT12>3.0.CO;2-3.
- Wolff J.E.A., Sajedi M., Brant R., Coppes M.J., Egeler R.M. Choroid plexus tumours. *Br J Cancer* 2002;(87)10:1086–91. doi: 10.1038/sj.bjc.6600609.
- Carlotti C.G., Salhia B., Weitzman S., Greenberg M., Dirks P.B., Mason W., Becker L.E., Rutka J.T. Evaluation of proliferative index and cell cycle protein expression in choroid plexus tumors in children. *Acta Neuropathol* 2002;103(1):1–10. doi: 10.1007/s004010100419.
- Wrede B., Hasselblatt M., Peters O., Thall P.F., Kutluk T., Moghrabi A., Mahajan A., Rutkowski S., Diez B., Wang X., Pietsch T., Kortmann R.D., Paulus W., Jeibmann A., Wolff J.E.A. Atypical choroid plexus papilloma: Clinical experience in the CPT-SIOP-2000 study. *J Neurooncol* 2009;(95)3:383–92. doi: 10.1007/s11060-009-9936-y.
- Jeibmann A., Hasselblatt M., Gerss J., Wrede B., Egensperger R., Beschoner R., Hans V.H.J., Rickert C.H., Wolff J.E., Paulus W. Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;(65)11:1069–73. doi: 10.1097/01.jnen.0000240464.26005.90.
- Judkins A.R., Burger P.C., Hamilton R.L., Kleinschmidt-DeMasters B., Perry A., Pomeroy S.L., Rosenblum M.K., Yachnis A.T., Zhou H., Rorke L.B., Biegel J. INI1 protein expression distinguishes atypical teratoid/rhabdoid tumor from choroid plexus carcinoma. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(5):391–7. doi: 10.1093/jneu/64.5.391.
- Tabori U., Shlien A., Baskin B., Levitt S., Ray P., Alon N., Hawkins C., Bouffet E., Pienkowska M., Lafay-Cousin L., Gozali A., Zhukova N., Shane L., Gonzalez I., Finlay J., Malkin D. TP53 alterations determine clinical subgroups and survival of patients with choroid plexus tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28(12):1995–2001. doi: 10.1200/JCO.2009.26.8169.
- Gozali A.E., Britt B., Shane L., Gonzalez I., Gilles F., McComb J.G., Krieger M.D., Lavey R.S., Shlien A., Villablanca J.G., Erdreich-Epstein A., Dhall G., Jubran R., Tabori U., Malkin D., Finlay J.L. Choroid Plexus Tumors; Management, Outcome, and Association With the Li–Fraumeni Syndrome: The Children’s Hospital Los Angeles (CHLA) Experience, 1991–2010. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(5):905–9. doi: 10.1002/pbc.

14. Tabori U., Malkin D. Risk Stratification in Cancer Predisposition Syndromes: Lessons Learned from Novel Molecular Developments in Li–Fraumeni Syndrome. *Cancer Res* 2008;68(7):2053–7. doi: 10.1158/0008-5472.
15. Ruland V., Hartung S., Kordes U., Wolff J.E., Paulus W., Hasselblatt M. Choroid Plexus Carcinomas are Characterized by Complex Chromosomal Alterations Related to Patient Age and Prognosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2014;53(5):373–80. doi: 10.1002/gcc.22148.
16. Saenz-Robles M.T., Symonds H., Chen J., Van Dyke T. Induction versus Progression of Brain Tumor Development : Differential Functions for the pRB- and p53-Targeting Domains of Simian Virus 40 T Antigen. *Mol Cell Biol* 1994;14(4):2686–98. doi: 10.1128/mcb.14.4.2686.
17. Symonds H., Krall L., Remington L., Saenz-Robles M., Jacks T., Van Dyke T. p53-dependent apoptosis *in vivo*: impact of p53 inactivation on tumorigenesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1994;59:247–57. doi: 10.1101/sqb.1994.059.01.029.
18. Tong Y., Merino D., Malkin D., Gilbertson R.J., Tong Y., Merino D., Nimmervoll B., Gupta K., Wang Y.D., Finkelstein D., Dalton J. Cross-Species Genomics Identifies TAF12, NFYC, and RAD54L as Choroid Plexus Carcinoma Oncogenes. *Cancer Cell* 2015;27(5):712–27. doi: 10.1016/j.ccell.2015.04.005.
19. Zaky W., Finlay J.L. Pediatric choroid plexus carcinoma. Biologically and clinically in need of new perspectives. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(7):e27031. doi: 10.1002/pbc.27031.
20. Merve A., Acquati S., Hoeck J., Jeyapalan J., Behrens A., Marino S. CMYC over expression induces choroid plexus tumors through modulation of inflammatory pathways. *Neuro Oncol* 2017;(19):iv48. doi: 10.1093/neuonc/nox083.201.
21. Momota H., Shih A.H., Edgar M.A., Holland E.C. c-Myc and beta-catenin cooperate with loss of p53 to generate multiple members of the primitive neuroectodermal tumor family in mice. *Oncogene* 2008;27(32):4392–401. doi: 10.1038/onc.2008.81.
22. Koos B., Paulsson J., Jarvius M., Sanchez B.C., Wrede B., Mertsch S., Jeibmann A., Kruse A., Peters O., Wolff J.E.A., Galla H.J., So O., Paulus W., Arne O. Platelet-Derived Growth Factor Receptor Expression and Activation in Choroid Plexus Tumors. *Neurobiol* 2009;175(4):1631–7. doi: 10.2353/ajpath.2009.081022.
23. Zhu V.W., Hinduja S., Knezevich S.R., Silveira W.R., Delozier C.D. A rare case of choroid plexus carcinoma that led to the diagnosis of Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *Clin Neurol Neurosurg* 2017;158:46–8. doi: 10.1016/j.clineuro.2017.04.013.
24. Pencalet P., Sainte-Rose C., Lellouch-Tubiana A., Kalifa C., Brunelle F., Sgouros S., Meyer P., Cinalli G., Zerah M., Pierre-Kahn A., Renier D. Papillomas and carcinomas of the choroid plexus in children. *J Neurosurg* 1998;88(3):521–8. doi: 10.3171/jns.1998.88.3.0521.
25. Meyers S.P., Chuang S.H., Pollack I.F., Korones D.N., Zimmerman R.A. Choroid plexus carcinomas in children: MRI features and patient outcomes. *Neuroradiology* 2004;46(9):770–80. doi: 10.1007/s00234-004-1238-7.
26. Cannon D.M., Mohindra P., Gondi V., Kruser T.J., Kozak K.R. Choroid plexus tumor epidemiology and outcomes: implications for surgical and radiotherapeutic management. *J Neurooncol* 2015;121(1):151–7. doi: 10.1007/s11060-014-1616-x.
27. Zaky W., Dhall G., Khatua S., Brown R.J., Ginn K.F., Gardner S.L., Yildiz V.O., Yankelevich M., Finlay J.L. Choroid Plexus Carcinoma in Children: The Head Start Experience. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(5):784–9. doi: 10.1002/pbc.25436.
28. Donovan D.J., Prauner R.D. Shunt-related abdominal metastases in a child with choroid plexus carcinoma: Case report. *Neurosurgery* 2005;56(2):E412. doi: 10.1227/01.NEU.0000147982.80732.3D.
29. Baksh B.S., Sinha N., Salehi A., Han R.H., Miller B.A., Dahiya S., Gauvain K.M., Limbrick D.D. Widely Metastatic Choroid Plexus Carcinoma Associated with Novel TP53 Somatic Mutation. *World Neurosurg* 2018;119:233–6. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.284.
30. Horka A., Ulug A.M., Melhem E.R., Filippi C.G., Burger P.C., Edgar M.A., Souweidane M.M., Carson B.S., Barker P.B. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of Choroid Plexus Tumors in Children. *J Magn Reson Imaging* 2001;14(1):78–82. doi: 10.1002/jmri.1154.
31. Balaji R., Ramachandran K., Kusumakumari P., Krishnakumar A.S., Venugopal M. CT and MR Imaging in Choroid Plexus Carcinoma. Report of Two Cases. *J Neuroradiology* 2006;19(3):330–3. doi: 10.1177/197140090601900309.
32. Korchi A.M., Garibotto V., Ansari M., Merlini L. Pseudoprogression after proton beam irradiation for a choroid plexus carcinoma in pediatric patient : MRI and PET imaging patterns. *Childs Nerv Syst* 2013;29:509–12. doi: 10.1007/s00381-012-1967-6.
33. Lewis P. Carcinoma of the choroid plexus. *Brain* 1967;90(1):177–86. doi: 10.1093/brain/90.1.177.
34. Wrede B., Liu P., Wolff J.E.A. Chemotherapy improves the survival of patients with choroid plexus carcinoma: A meta-analysis of individual cases with choroid plexus tumors. *J Neurooncol* 2007; 85(3):345–51. doi: 10.1007/s11060-007-9428-x.
35. Mallick S., Benson R., Melgandhi W., Rath G.K. Effect of Surgery, Adjuvant Therapy, and Other Prognostic Factors on Choroid Plexus Carcinoma: A Systematic Review and Individual Patient Data Analysis. *Int J Radiat Oncol* 2017;99(5):1199–206. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.08.012.
36. Greenberg M.L. Chemotherapy of choroid plexus carcinoma. *Child's Nerv Syst* 1999;15(10):571–7. doi: 10.1007/s003810050545.
37. Bettgowda C., Adogwa O., Mehta V., Chaichana K.L., Weingart J., Carson B.S., Jallo J.I., Ahn E.S.M. Treatment of choroid plexus tumors: a 20-year single institutional experience. *Neurosurg Pediatr* 2015;14(11):871–82. doi: 10.3171/2012.8.PEDS12132.
38. Sun M.Z., Ivan M.E., Clark A.J., Oh M.C., Delancey A.R., Oh T., Safaee M., Kaur G., Bloch O., Molinaro A., Gupta N., Parsa A.T. Gross total resection improves overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol* 2014;116(1):179–85. doi: 10.1007/s11060-013-1281-5.
39. Packer R.J., Perilongo G., Johnson D., Sutton L.N., Vezina G., Zimmerman R.A., Ryan J., Reaman G., Schut L. Choroid plexus carcinoma of childhood. *Cancer* 1992;69(2):580–5. doi: 10.1002/1097-0142(19920115)69:2<580::AID-CNCR2820690250>3.0.CO;2-O.
40. Wrede B., Liu P., Ater J., Wolff J.E.A. Second surgery and the prognosis of choroid plexus carcinoma – results of a meta-analysis of individual cases. *Anticancer Res* 2005;25(6):4429–33.
41. Menon G., Nair S.N., Baldawa S.S., Rao R.B., Krishnakumar K.P., Gopalakrishnan C.V. Choroid plexus tumors: an institutional series of 25 patients. *Neurol India* 2010;58(3):429–36. doi: 10.4103/0028-3886.66455.
42. Kumabe T., Tominaga T., Kondo T., Yoshimoto T., Kayama T. Intraoperative radiation therapy and chemotherapy for huge choroid plexus carcinoma in an infant – case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1996;36(3):179–84. doi:10.2176/nmc.36.179.
43. Pellerino A., Cassoni P., Boldorini R. Response to combined radiotherapy and chemotherapy of a leptomeningeal spread from choroid plexus carcinoma: case report. *Neurol Sci* 2014;36(4):639–41. doi: 10.1007/s10072-014-1983-2.
44. Wolff J.E.A., Sajedi M., Coppes M.J., Anderson R.A., Maarten E.R. Radiation therapy and survival in choroid plexus carcinoma. *Lancet* 1999;353(9170):2126. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01744-4.
45. Fitzpatrick L.K., Aronson L.J., Cohen K.J. Is there a requirement for adjuvant therapy for choroid plexus carcinoma that has been completely resected? *J Neurooncol* 2002;57(2):123–6. doi: 10.1023/A:1015773624733.
46. Mazloom A., Wolff J.E.W., Paulino A.C. The impact of radiotherapy fields in the treatment of patients with choroid plexus carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78(1):79–84. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1701.
47. Bahar M., Kordes U., Tekautz T., Wolff J. Radiation Therapy for Choroid Plexus Carcinoma Patients with Li–Fraumeni Syndrome: Advantageous or Detrimental? *Anticancer Res* 2015;35(5):3013–7. PMID: 25964589.
48. Siegfried A., Morin S., Munzer C., Delisle M.B., Gambart M., Puget S., Maurage C.A., Miquel C., Dufour C., Leblond P., André N., Branger D.F., Kanold J., Kemeny J.L., Icher C., Vital A., Coste E.U., Bertozzi A.I. A French retrospective study on clinical outcome in 102 choroid plexus tumors in children. *J Neurooncol* 2017;135(1):151–60. doi: 10.1007/s11060-017-2561-2.

49. Sun M.Z., Ivan M.E., Oh M.C., Delance A.R., Clark A.J., Safaee M., Oh T., Kaur G., Molinaro A., Gupta N., Parsa A.T. Effects of adjuvant chemotherapy and radiation on overall survival in children with choroid plexus carcinoma. *J Neurooncol* 2014;120(2):353–60. doi: 10.1007/s11060-014-1559-2.
50. Berger C., Thiesse P., Lellouch-Tubiana A., Kalifa C., Pierre-Kahn A., Bouffet E. Choroid plexus carcinomas in childhood: clinical features and prognostic factors. *Neurosurgery* 1998;42(3):470–5. doi: 10.1097/00006123-199803000-00006.
51. Chow E., Reardon D.A., Shah A.B., Jenkins J.J., Langston J., Heideman R.L., Sanford R., Kun L.E., Merchant T.E. Pediatric choroid plexus neoplasms. *Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44(2):249–54. doi: 10.1016/s0360-3016(98)00560-4.
52. Geyer J.R., Sposto R., Jennings M. Multiagent Chemotherapy and Deferred Radiotherapy in Infants With Malignant Brain Tumors: A Report From the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 2005;23(30):7621–31. doi: 10.1200/JCO.2005.09.095.
53. Grundy R.G., Wilne S.H., Robinson K.J., Ironside J.W., Cox T., Chong W.K., Michalski A., Campbell R.H.A., Bailey C.C., Thorp N., Pizer B., Punt J., Walker D.A., Ellison D.W., Machin D. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for treatment of brain tumours other than ependymoma in children under 3 years: results of the first UKCCSG/SIOP CNS 9204 trial. *Eur J Cancer* 2010;46(1):120–33. doi: 10.1016/j.ejca.2009.09.013.
54. Lafay-Cousin L., Mabbott D.J., Halliday W., TayLor M.D., Tabori U., KaMaLy-AsL I., KuLKarni A.V., Bartels U., Greenber M., Bouffet E. Use of ifosfamide, carboplatin, and etoposide chemotherapy in choroid plexus carcinoma. *Pediatr Neurosurg* 2010;5(6):615–21. doi: 10.3171/2010.3.PEDS09354.
55. Koh E.J., Wang K.C., Phi J.H., Lee J.Y., Choi J.W., Park S.H., Park K.D. Clinical outcome of pediatric choroid plexus tumors: retrospective analysis from a single institute. *Childs Nerv Sys* 2014;30(2):217–25. doi: 10.1007/s00381-013-2223-4.
56. Bahar M., Dhir A., Kordes U., Wolff J. Intercontinental multidisciplinary data collection and treatment optimization study for patients with choroid plexus tumor. *Neuro-Oncology* 2015;17 (suppl 5):v186-v186. doi: 10.1093/neuonc/nov229.01.
57. Mosleh O., Tabori U., Bartels U., Huang A., Schechter T., Bouffet E. Successful Treatment of a Recurrent Choroid Plexus Carcinoma with Surgery Followed by High-Dose Chemotherapy and Stem Cell Rescue. *Pediatr Hematol Oncol* 2013;30(5):386–91. doi: 10.3109/08880018.2012.756089.
58. Schneider C., Kamaly-Asl I., Ramaswamy V., Lafay-Cousin L., Kulkarni A.V., Rutka J.T., Remke M., Coluccia D., Tabori U., Hawkins C., Bouffet E., Taylor M.D. Neoadjuvant chemotherapy reduces blood loss during the resection of pediatric choroid plexus carcinomas. *J Neurosurg Pediatr* 2015;16(2):126–33. doi: 10.3171/2014.12.PEDS14372.
59. Kawakami C., Inoue A., Takitani K., Tsuji M., Wakai K., Tamai H. Imatinib mesylate treatment for platelet-derived growth factor receptor alfa-positive choroid plexus carcinoma. *Clin Pract* 2012;(2):e49. doi: 10.4081/cp.2012.e49.
60. Cornelius A., Foley J., Bond J., Nagulapally A.B., Steinbrecher J., Hendricks W.P.D., Rich M., Yendrebam S., Bergendahl G., Trent J.M., Sholler G.S. Molecular guided therapy provides sustained clinical response in refractory choroid plexus carcinoma. *Front Pharmacol* 2017;25(8):1–9. doi: 10.3389/fphar.2017.00652.
61. McEvoy M., Robison N., Manley P., Yock T., Konopka K., Brown R.E., Wolff J., Green A.L. Successful Treatment of Recurrent Li–Fraumeni Syndrome-related Choroid Plexus Carcinoma. *Pediatr Hematol Oncol* 2017;39(8):e473–e475. doi: 10.1097/MPH.0000000000000965.

Статья поступила в редакцию: 11.12.2019. Принята в печать: 04.02.2020.

Article was received by the editorial staff: 11.12.2019. Accepted for publication: 04.02.2020.

РЖДГиО



Подписка на журнал для стран СНГ

Уважаемые коллеги, появилась возможность оформить **ПЛАТНУЮ** подписку на «Российский журнал детской гематологии и онкологии» (РЖДГиО) для стран ближнего зарубежья и СНГ!

Вы можете воспользоваться любым удобным ресурсом для онлайн-оформления данной услуги:

- www.pressa-rf.ru — официальный сайт объединенного каталога «Пресса России»;

- www.press-med.ru — интернет-магазин медицинских книг и профессиональной периодики для врачей;

- <https://www.akc.ru> — агентство по распространению зарубежных изданий.

Или прийти в любое отделение Почты России и оформить подписку по каталогу «Пресса России». Индекс издания — 93505.

Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры)

Ю.Н. Ликарь, Д.Г. Ахаладзе, А.Г. Румянцев

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

Контактные данные: Юрий Николаевич Ликарь Yury.Likar@fccho-moscow.ru

Резекция печени остается важнейшим этапом комбинированного лечения пациентов с опухолью печени, но она таит в себе риск развития пострезекционной печеночной недостаточности (ППН). Риск развития ППН зависит от качества (функции) и количества (объема) планируемого остатка печени. Поэтому всем пациентам, которым планируется обширная резекция печени, необходимо выполнять предоперационную оценку функции планируемого остатка печени. Гепатобилиарная сцинтиграфия с ^{99m}Tc -mebrofenin все чаще используется для количественной оценки функции планируемого остатка печени перед обширными резекциями печени.

Ключевые слова: пострезекционная печеночная недостаточность, гепатобилиарная сцинтиграфия, ^{99m}Tc -mebrofenin (^{99m}Tc -Бромезида®), ОФЭКТ/КТ, функция планируемого остатка печени

Для цитирования: Ликарь Ю.Н., Ахаладзе Д.Г., Румянцев А.Г. Гепатобилиарная сцинтиграфия в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени (обзор литературы и собственные примеры). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):62–9.

Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples)

Yu.N. Likar, D.G. Akhaladze, A.G. Rumyantsev

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

Liver resection remains one of the most important option in combined treatment for liver tumors; however, it harbors the risk of developing posthepatectomy liver failure. The principal risk is associated with the quality and quantity of the future remnant liver. Therefore, preoperative assessment of the future remnant liver is essential in patients scheduled for major hepatectomy. Technetium- 99m -mebrofenin hepatobiliary scintigraphy is increasingly applied for the quantitative assessment of liver function before major liver resection.

Key words: posthepatectomy liver failure, hepatobiliary scintigraphy, ^{99m}Tc -mebrofenin, SPEC/CT, future remnant liver function

For citation: Likar Yu.N., Akhaladze D.G., Rumyantsev A.G. Hepatobiliary scintigraphy in the preoperative assessment of the future remnant liver function (literature review and own examples). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):62–9.

Информация об авторах

Ю.Н. Ликарь: д.м.н., заведующий отделением позитронно-эмиссионной томографии и радионуклидной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

Д.Г. Ахаладзе: к.м.н., руководитель группы торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент РОО НОДГО и НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Information about the authors

Yu.N. Likar: Dr. of Sci. (Med.), Head of Positron Emission Tomography and Radionuclide Diagnostics Department Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Yury.Likar@fccho-moscow.ru; <http://orcid.org/0000-0002-6158-2222>

D.G. Akhaladze: Cand. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dmitry.Ahaladze@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

A.G. Rumyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rumyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Вклад авторов

Ю.Н. Ликарь: анализ научного материала, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

Д.Г. Ахаладзе: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, дополнение текста рукописи, подготовка списка литературы

А.Г. Румянцев: научная редакция статьи, литературное редактирование

Authors' contributions

Y.N. Likar: analysis of scientific material, design of the article, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparation of the list of references, composing a resume

D.G. Akhaladze: analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, manuscript text supplement, preparation of the list of references

A.G. Rumyantsev: scientific edition of the article, literary editing

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Первичный рак печени является 7-й по частоте опухолью в структуре онкологических заболеваний и 4-й наиболее распространенной причиной смерти от рака. Уровень заболеваемости первичными злокачественными опухолями печени растет во многих странах и, согласно прогнозам, продолжит расти в следующем десятилетии [1, 2]. Двумя основными гистологическими типами первичного рака печени являются гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) и холангиокарцинома (ХК). На долю ГЦК приходится около 75 % всех случаев опухолей печени, в то время как ХК составляют примерно 12–15 %. Иначе обстоит дело с опухолями печени у детей. Первичные злокачественные опухоли печени в педиатрической популяции редки и составляют не более 2 % среди злокачественных новообразований, встречающихся у детей младше 15 лет [3].

Резекция или трансплантация печени остаются основными, а в ряде случаев единственными методами лечения у пациентов с первичным опухолевым поражением печени. Существует большое количество факторов риска при выполнении резекций печени, включающих: пострезекционную печеночную недостаточность (ППН), большую интраоперационную кровопотерю, мужской пол, возраст старше 65 лет, неблагоприятный нутритивный статус пациента, наличие диффузных заболеваний печени, а также токсическое воздействие химиопрепаратов [4]. Следует отметить, что во взрослой популяции пациентов смертность от проведения расширенных гепатэктомий может достигать 30 %, и в большинстве случаев она вызвана развитием послеоперационной печеночной недостаточности [5]. Печеночная недостаточность является одним из наиболее грозных осложнений и основной причиной смерти после обширной резекции печени и развивается из-за недостаточной функции планируемого остатка печени [4, 6]. Развитие ППН зависит не только от волюметрических характеристик культи печени, но и от ее функционального резерва, который напрямую связан с наличием таких диффузных поражений печени как стеатоз, цирроз, холестаза, веноокклюзионная болезнь печени и проведения неoadьювантной химиотерапии [7–9]. Частота

развития синдрома печеночной недостаточности и летального исхода после обширных резекций печени может быть снижена при условии точной предоперационной оценки функции планируемого остатка печени [10, 11].

Материалы и методы

Для оценки функции печени в клинической практике используются различные методы. Большинство из используемых тестов являются непрямыми и не могут достоверно охарактеризовать общую функцию печени, включая функцию планируемого остатка печени. Наиболее распространенные методы/тесты для оценки функции печени приведены в таблице и включают: ряд лабораторных тестов (определение билирубина, альбумина, протромбинового времени и др.), различные клинические шкалы (Child-Pugh-Turcotte, Model for End-Stage Liver Disease scoring system (MELD), Pediatric End-stage Liver Disease (PELD)), определение объема планируемого остатка паренхимы печени с помощью компьютерной томографии (КТ-волюметрия), количественные методы оценки без и с использованием радиоизотопов [12–15]. В настоящем обзоре мы более подробно остановимся на роли количественных методов, а именно гепатобилиарной сцинтиграфии (ГБС) в оценке функции планируемого остатка печени у взрослых и продемонстрируем возможность использования данной методики у детей.

Общепринятые и широко используемые лабораторные тесты являются непрямыми и позволяют судить об одной из функций печени или являются маркером повреждения клеток печени. Каждый отдельно взятый тест не способен оценить функцию печени в целом, как и выполнить оценку функции в отдельном сегменте печени.

Используемые клинические шкалы могут быть полностью основаны на лабораторных находках или на комбинации лабораторных тестов и клинических симптомов. В настоящее время одной из наиболее известных и широко используемых шкал у взрослых является MELD с модификацией для использования у детей. Баллы для шкалы MELD считаются на основе значений общего билирубина, креатинина

Основные методы/тесты оценки функции печени, применяемые в клинической практике
Conventional tests/methods reflecting liver function in clinical use

Лабораторные тесты (часто используемые) Conventional laboratory blood tests		Клинические шкалы и КТ-волюметрия Clinical scoring systems and computed tomography (CT) volumetry	Количественные методы/тесты Quantitative liver function tests	
анализ крови blood assay	основное назначение теста main significance		количественные методы quantitative tests	основное назначение теста function tested
Альбумин Albumin	Синтетическая функция Synthetic function	MELD – для взрослых MELD scores – for adults PELD – для детей PELD scores – for children	Тест с аминопирином или метациетином, мечеными ¹³ C Aminopyrine or methacetin (labeled with ¹³ C) breath test	Микросомальная функция Microsomal function
Коагуляционные факторы Coagulation tests	Синтетическая функция Synthetic function	Child-Pugh-Turcotte (в баллах) Класс А – 5–6 баллов Class A – 5–6 points Класс В – 7–9 баллов Class B – 7–9 points Класс С – 10–15 баллов Class C – 10–15 points	Сцинтиграфия с ^{99m} Tc-GSA (galactosyl-human serum albumin) Hepatocyte mass scintigraphy with ^{99m} Tc-GSA	Функциональная масса гепатоцитов Functional hepatocytes mass
Аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, лактатдегидрогеназа AST, ALT, LDH	Повреждение гепатоцитов/некроз Hepatocyte injury/necrosis		Сцинтиграфия с ^{99m} Tc-mebrofenin Hepatobiliary scintigraphy with ^{99m} Tc-mebrofenin	Печеночная перфузия, выведение анионов Hepatic perfusion, anion excretion
Билирубин (общий) Bilirubin (total)	Накопление, связывание, выведение Uptake, conjugation, excretion	КТ-волюметрия: резекция печени может быть безопасной, если функция планируемого остаточного объема: > 25 % при нормальной паренхиме печени > 40 % при наличии диффузных заболеваний CT volumetry: liver resection can be safely performed when remnant liver volume is larger than: > 25 % with normal liver parenchyma > 40 % in the presence of diffuse diseases	Клиренс-тест красителя индоцианина зеленого (indocyanine green clearance test (ICG))	Печеночная перфузия, выведение анионов Hepatic perfusion, anion excretion
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	Обструкция желчных путей Biliary obstruction			
Гамма-глутамилтранспептидаза Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT)	Холестаз, алкогольная интоксикация Cholestasis, alcohol abuse			

и INR. Наибольшее распространение шкалы MELD и PELD получили у пациентов с терминальной стадией болезни печени, ожидающих трансплантацию. При этом необходимо отметить, что эти шкалы не способны прогнозировать развитие осложнений или смерти после плановой резекции печени [12, 16]. Еще одна широко используемая шкала Child-Pugh-Turcotte включает результаты общего билирубина плазмы крови, альбумина, протромбиновое время вместе с наличием или отсутствием энцефалопатии и асцита. Шкала Child-Pugh-Turcotte подразделяет пациентов на 3 группы (А, В, С) в зависимости от нарастания дисфункции печени. Такое деление имеет большое значение при необходимости селекции пациентов с ГЦК и циррозом для проведения резекции печени или трансплантации. Так, большинство пациентов Child В и С рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию, в то время как Child А могут планироваться к частичной резекции. К сожалению, использование Child-Pugh-Turcotte также не позволяет предсказать риск развития ППН [15].

КТ-волюметрия была и остается стандартным методом оценки остаточного объема печени, по результатам которого определяют возможность безопасного выполнения резекции печени без развития ППН. Следует отметить, что определяемый при КТ-волюметрии остаточный объем печени является также

непрямым параметром, так как не отражает истинную функцию печени, которая может быть существенно изменена у пациентов с различными диффузными поражениями. Как было показано ранее, безопасная резекция печени может быть выполнена при условии, что остаточный объем печени по данным КТ-волюметрии превышает 25–30 % у пациентов с интактной паренхимой печени и 40 % для больных с наличием диффузного поражения печени (цирроз, стеатоз и др.) [17–19]. Эти обстоятельства диктуют необходимость использовать дополнительные методики, позволяющие выполнять количественную оценку функции планируемого остатка печени [20–22].

Количественные методы оценки функции печени отражают процессы выведения субстрата/вещества преимущественно или избирательно печенью. Подобные тесты обладают большей точностью и достаточно широко используются. Количественные методы оценки функции печени можно разделить как на методы без использования радиоизотопов, так и методы с применением радиоизотопов. Из большого числа неизотопных количественных тестов наиболее широко используется клиренс-тест ICG [23]. После внутривенного введения в дозе 0,5 мл/кг ICG равномерно распределяется в сосудистом русле в течение 2–3 мин, далее экскретируется печенью без внутрипеченочной конъюгации. Выведение ICG зависит от печеночного кровотока, накопления в клетках и экскреции в жел-

чевыводящие пути. После внутривенного введения концентрация ICG в плазме крови снижается экспоненциально в течение 20 мин и к этому времени около 97 % красителя в норме экскретируется. Клиренс ICG можно определять с помощью спектрофотометрии в образцах плазмы крови или путем импульсной денситометрии с использованием кожного датчика. Следует помнить, что наличие внутривенных шунтов, высокая концентрация билирубина и наличие обструкции желчевыводящих путей влияют на клиренс ICG и, как следствие, на достоверность результата. Однако основным лимитирующим фактором данного метода является отсутствие возможности выполнять оценку функции в отдельных сегментах печени, возможна оценка только общей функции печени.

Количественные методы оценки функции печени с использованием радиоизотопов включают дыхательные тесты и сцинтиграфию печени. Дыхательные тесты с использованием аминопирина или метацетина, меченых ^{13}C , редко применяются в клинической практике и также, как и в случае с ICG, они не позволяют оценить функцию в определенных сегментах печени, а дают понимание о функциональном состоянии печени в целом и поэтому не могут конкурировать со сцинтиграфией.

В настоящее время для оценки функции печени, включая оценку функции планируемого остатка печени, с помощью сцинтиграфии широко используют 2 радиофармпрепарата (РФП): $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Iminodiacetic Acid ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA, mebrofenin). Являясь синтетическим аналогом асиалогликопротеина, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA используют для визуализации и количественной оценки связывания с асиалогликопротеиновыми рецепторами на поверхности гепатоцитов [13]. Асиалогликопротеиновые рецепторы экспрессируются только на гепатоцитах млекопитающих и специфичны для асиалогликопротеинов (образуются путем отщепления сиаловых кислот от эндогенных гликопротеинов под воздействием ферментов нейраминидазы/сиалидазы) [24]. Асиалогликопротеины связываются с асиалогликопротеиновыми рецепторами на синусоидальной поверхности гепатоцитов, далее рецептор-опосредованным эндоцитозом переносятся в лизосомы, где и происходит их деградация. Достоверное снижение асиалогликопротеиновых рецепторов вместе с накоплением асиалогликопротеинов в плазме было отмечено у пациентов с хроническими заболеваниями печени [25]. Тот факт, что печень единственный орган, где накапливается $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA приближает данный РФП к идеальному в оценке функции печени с помощью сцинтиграфии. В ряде работ результаты сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA, при сравнении с ICG, у пациентов с тяжелым поражением печени лучше сочетались с гистологическими находками, а у больных с внутривенными шунтами сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA демонстрировала большую точность [26–28]. К основным преимуществам сцин-

тиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA следует отнести: отсутствие влияния гипербилирубинемии на накопление РФП в печени и возможность использования у пациентов с холестаазом [29, 30]. Сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA продемонстрировала свою значимость в предоперационной оценке функции планируемого остатка печени как при анализе только планарных изображений, так и при выполнении протокола однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с КТ (ОФЭКТ/КТ) [31–33]. Использование протокола ОФЭКТ/КТ позволяет выполнять оценку функции в определенных сегментах печени, что имеет большое значение при планировании резекций [31, 34]. Ограниченная доступность $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -GSA для проведения сцинтиграфии печени в разных странах, за исключением Японии, является главным ее недостатком.

ГБС с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA) используют во многих странах с 1976 г. [35]. Среди всех производных иминодиазетовой кислоты наибольшей гепатоспецифичностью обладает $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin, который получил самое широкое распространение в мире [36]. В Российской Федерации используется РФП под торговым названием $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Бромезида®.

После внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin, связываясь с альбумином, переносится в печень, где в пространствах Диссе происходит диссоциация с альбумином и последующий транспорт в гепатоциты. Внутриклеточный транзит РФП сходен с различными эндогенными и экзогенными веществами, включая билирубин, гормоны, лекарственные средства, токсины, что и отражает функцию печени [37]. Сцинтиграфия с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin демонстрирует самое высокое накопление в печени, минимальное выведение с мочой и достаточно высокую устойчивость к замещению при высокой концентрации билирубина в плазме, что делает его наиболее подходящим РФП для оценки функции печени и желчевыводящих путей при сравнении с другими производными $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA. Накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin может быть затруднено: 1) при гипоальбуминемии (альбумин является главным переносчиком РФП в плазме); 2) как и в случае с ICG, накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin в печени зависит от кровоснабжения печени и наличия интрапеченочных шунтов; 3) при повышении уровня билирубина ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin конкурирует за перенос в гепатоциты с билирубином).

Несмотря на то, что ГБС достаточно широко и давно используется для оценки функции печени и желчевыводящих путей с применением различных сцинтиграфических протоколов и производных $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -IDA [38–41], предоперационная оценка функции печени с помощью сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin была впервые выполнена в начале 2000-х годов [42]. D. Erdogan et al. на группе из 54 пациентов, которым планировалась резекция печени, продемонстрировали высокую корреляцию между накоплением и клиренсом ICG и скоростью накопления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mebrofenin [42].

Начиная с 2010 г., ГБС с ^{99m}Tc -mebrofenin для оценки функции планируемого остатка печени рутинно используется в Амстердаме (Голландия). За почти 10-летний период использования скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin в оценке функции будущего остатка печени была показана прогностическая значимость в определении ППН [20]. Скintiграфия с ^{99m}Tc -mebrofenin позволяет количественно оценить функцию планируемого остатка печени и может предоставить дополнительные данные по экскреции РФП. Выполнение скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin в комбинации с ОФЭКТ/КТ позволяет количественно оценить не только общую функцию печени, но и функцию в отдельных ее сегментах, что имеет огромное значение в планировании расширенных и предельнодопустимых резекций печени [41].

Несмотря на достаточно длительный период использования скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin в оценке функции планируемого остатка печени, не все полученные данные к настоящему времени могут быть объединены и проанализированы для определения предельно допустимого количественного значения функции печени, максимально коррелирующего с развитием ППН. В первую очередь это связано с тем, что многие медицинские организации, выполняя предоперационную оценку функции планируемого остатка печени, использовали и используют как различные протоколы сбора данных, так и разное программное обеспечение для анализа результатов [41, 43–45]. Существующее на рынке программное обеспечение позволяет выполнять обработку результатов скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin (как на планарных, так и на ОФЭКТ/КТ-изображениях) в полуавтоматическом режиме. Для расчета клиренса ^{99m}Tc -mebrofenin (MCR, mebrofenin clearance rate) используются 2 подхода. Первый основан на анализе кривой выведения РФП, получаемой с использованием однокамерной кинетической модели. Значение MCR находят путем экспоненциальной аппроксимации данной кривой – параметр MCR равен константе в показателе экспоненциального уравнения ($y=ae^{MCR}$, где $a=const$). Во втором варианте применяется более сложный анализ, основанный на определении активности в печени, что позволяет рассчитать относительную скорость поглощения ^{99m}Tc -mebrofenin (MUR, mebrofenin uptake rate), %/мин, как указано в исходной формуле Экмана (Ekman formula) [40].

Оба подхода дают схожие результаты, которые являются относительными видоизменениями классической скорости клиренса, выраженной в мл/мин. Чтобы компенсировать различия в соответствии с индивидуальными особенностями функции печени, полученное значение MUR можно разделить на площадь поверхности тела в соответствии с формулой Мостеллера (Mosteller formula) [46], что дает скорректированное значение MUR (сMUR) и выражается в %/мин/м².

Существующее программное обеспечение, разработанное компаниями Hermes Liver Remnant (Hermes Medical Solutions, Stockholm, Sweden) и MIM (MIM Software Inc., Cleveland, Ohio, USA) было валидировано по определению MUR, используя формулы расчета печеночного клиренса, опубликованные в работе М. Ekman et al. [40], и позволяет выполнять оценку общей и сегментарной функции печени в полуавтоматическом режиме, а получаемое количественное значение выражается в %/мин/м². Безусловно, использование единой стандартизированной методики будет иметь огромное клиническое значение как для получения сравнимых и воспроизводимых результатов между различными центрами, так и для организации мультицентровых исследований.

Именно в целях применения единой стандартизированной методики F. Rassam et al. в обзорной статье, посвященной использованию скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin, для оценки функции планируемого остатка печени подробно остановились на всех важных аспектах метода [47]. В обзоре детально изложены практические рекомендации по подготовке и укладке пациента, прописан протокол сбора данных (включающий 3 фазы: 1-я фаза – динамическая, 2-я фаза – ОФЭКТ/КТ, 3-я – динамическая (эксcretорная фаза)) и варианты постпроцессинговой обработки [47]. Количественная оценка функции печени с использованием гибридных методов ядерной медицины предоставляет возможность одновременно получать как визуальную (анатомическую) так и функциональную информацию при исследовании печени, а применение предельно допустимого значения функции планируемого остатка печени $\geq 2,7$ %/мин/м² при скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin позволяет достоверно снизить количество случаев развития ППН [20, 21]. Еще одним из преимуществ скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin следует считать возможность ее применения как у пациентов с нормальной и компрометированной функцией печени, используя предельно допустимые количественные значения функции будущего остатка печени $\geq 2,7$ %/мин/м², так и у больных, готовящихся к операции ALPPS (Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy) [22, 48].

Обсуждение

Как было показано выше, оценка функции планируемого остатка печени с помощью скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin имеет большое значение и позволяет предвидеть развитие ППН как у пациентов с нормальной, так и с компрометированной функцией печени, и должна выполняться рутинно перед планированием хирургического лечения у взрослых больных. Однако на момент подготовки нашей работы мы не нашли каких-либо публикаций о результатах или возможности применения данной методики у детей (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=remnant+liver+function+mebrofenin+children>). Как не нашли и данных по применению скинтиграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin

для определения функции планируемого остатка печени у взрослых и детей на территории Российской Федерации.

Собственные данные

В нашем Центре с 2017 г. используется скintiграфия с ^{99m}Tc-mebrofenin для оценки функции планируемого остатка печени у пациентов с опухолями печени. Ниже представлены 3 случая использования скintiграфии с ^{99m}Tc-mebrofenin (^{99m}Tc-Бромезида®) в оценке функции планируемого остатка печени у детей (примеры № 1, 2) и у взрослых (пример № 3).

Пример № 1

Оценка функции планируемого остатка печени у девочки в возрасте 1,3 года с диагнозом «гепатобластома S1, 4, 5, 6, 7, 8 печени, PRETEX III».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед расширенной правосторонней гемигепатэктомией, сегментэктомией 1.

Оценка функции выполнялась в S2, 3 печени (рис. 1).

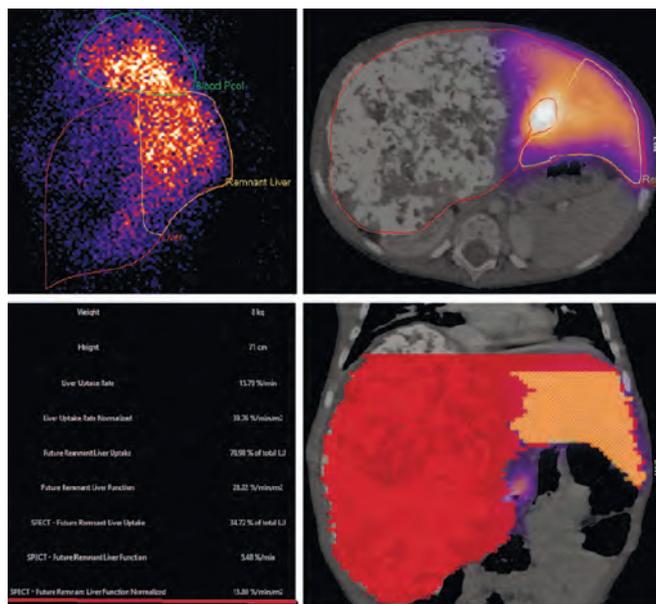


Рис. 1. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S2, 3 выше допустимого и составило 13,8 %/мин/м²

Fig. 1. The obtained value of the function of the planned liver residue in S2, 3 is higher than the permissible and amounted to 13.8 %/min/m²

Пример № 2

Оценка функции планируемого остатка печени у девочки в возрасте 13 лет с диагнозом «гигантская гемангиома правой доли печени».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед хирургическим лечением.

Оценка функции планируемого остатка печени выполнялась в S1, 2, 4 печени (рис. 2).

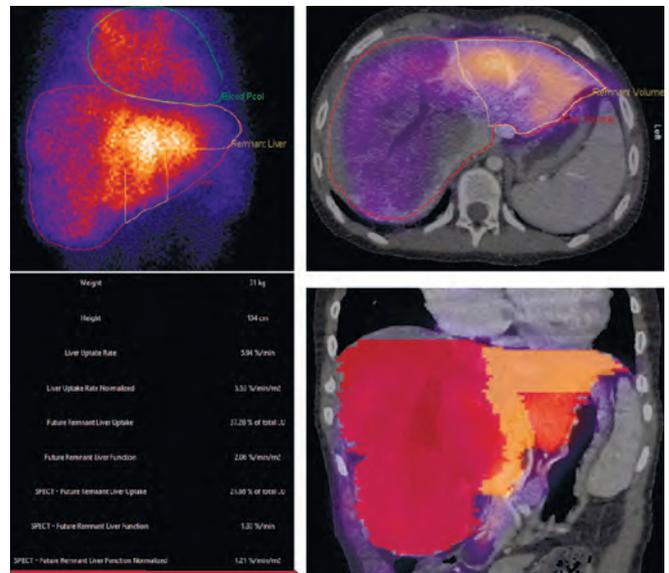


Рис. 2. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S1, 2, 4 печени ниже допустимого и составило 1,21 %/мин/м²

Fig. 2. The obtained value of the function of the planned liver residue in S1, 2, 4 of the liver is below the permissible and amounted to 1.21%/min/m²

Пример № 3

Оценка функции планируемого остатка печени у женщины в возрасте 70 лет с диагнозом «лейомиосаркома S2, 3, 6, 7 печени».

Показания к исследованию: оценка функции планируемого остатка печени перед операцией.

Оценка функции планируемого остатка печени выполнялась в S1, 4, 5, 8 печени (рис. 3).

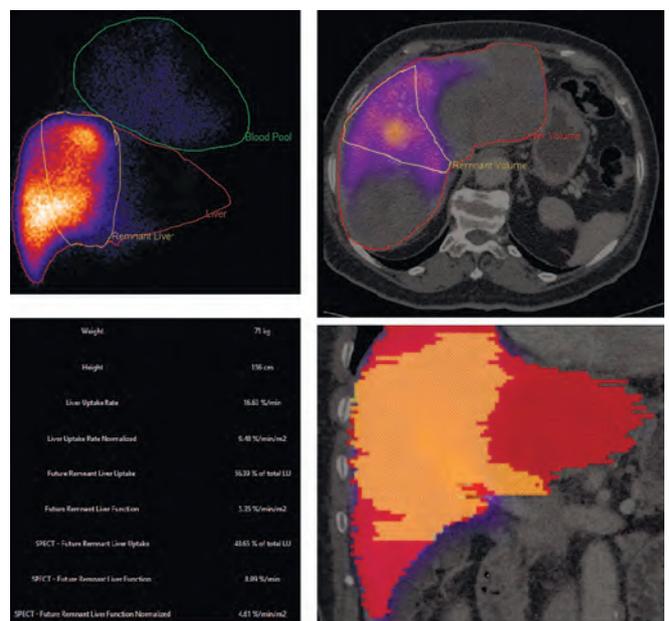


Рис. 3. Полученное значение функции планируемого остатка печени в S1, 4, 5, 8 печени выше допустимого и составило 4,6 %/мин/м²

Fig. 3. The obtained value of the function of the planned liver residue in S1, 4, 5, 8 of the liver is higher than the permissible and amounted to 4.6%/min/m²

Заключение

Предоперационная оценка функции планируемого остатка печени является обязательной для селекции пациентов перед резекцией печени и оценки хирургических рисков. Из большого количества различных методов и тестов, используемых для оценки функции печени, особого внимания заслуживает скintiграфия с ^{99m}Tc -mebrofenin. Так, предоперационное выполнение скintiграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin в режиме динамической фазы и фазы ОФЭКТ/КТ позволяет оценить не только общую функцию, но и функцию отдельных сегментов печени. Полученная информация позволяет тщательно планировать объем резекции печени с учетом хирургических рисков и рисков, связанных с развитием ППН, а наличие предельно

допустимого количественного значения дает возможность выполнить такую оценку еще и у пациентов с компрометированной функцией печени.

Для достоверного определения предельно допустимого количественного значения функции планируемого остатка печени при скintiграфии с ^{99m}Tc -mebrofenin как для взрослых, так и для детей, включая пациентов с диффузными болезнями печени, необходимо выполнить анализ на большой группе больных. Использование стандартизированной методики приведет к достижению этой цели и впоследствии позволит получать сопоставимые и воспроизводимые результаты между различными центрами, что и будет иметь большое клиническое применение.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Petrick J.L., Braunlin M., Laversanne M., Valery P.C., Bray F., McGlynn K.A. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978–2007. *Int J Cancer* 2016;139(7):1534–45. doi.org/10.1002/ijc.30211.
- Valery P.C., Laversanne M., Clark P.J., Petrick J.L., McGlynn K.A., Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology* 2018;67(2):600–11. doi:10.1002/hep.29498.
- Howlander N., Noone A.M., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Altekruse S.F., Kosary C.L., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis D.R., Chen H.S., Feuer E.J., Cronin K.A. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2013, National Cancer Institute. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/, based on November 2015 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2016.
- van den Broek M.A., Olde Damink S.W., Dejong C.H., Lang H., Malago M., Jalan R., Saner F.H. Liver failure after partial hepatic resection: definition, pathophysiology, risk factors and treatment. *Liver Int* 2008;28(6):767–80. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01777.x.
- Rahbari N.N., Garden O.J., Padbury R., Brooke-Smith M., Crawford M., Adam R., Koch M., Makuuchi M., Demattee R.P., Christophi C., Banting S., Usatoff V., Nagino M., Maddern G., Hugh T.J., Vauthey J.N., Greig P., Rees M., Yokoyama Y., Fan S.T., Nimura Y., Figueras J., Capussotti L., Buchler M.W., Weitz J. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery* 2011;149(5):713–24. doi: 10.1016/j.surg.2010.10.001.
- Kauffmann R., Fong Y. Post-hepatectomy liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3(5):238–46. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.01.
- Abdalla E.K., Vauthey J.N. Chemotherapy prior to hepatic resection for colorectal liver metastases: helpful until harmful? *Dig Surg* 2008;25(6):421–9. doi: 10.1159/000184733.
- Cucchetti A., Cescon M., Ercolani G., Di Gioia P., Peri E., Pinna A.D. Safety of hepatic resection in overweight and obese patients with cirrhosis. *Br J Surg* 2011;98(8):1147–54. doi.org/10.1002/bjs.7516.
- Vetelainen R., van Vliet A., Gouma D.J., van Gulik T.M. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007;245(1):20–30. doi: 10.1097/01.sla.0000225113.88433.cf.
- Agrawal S., Belghiti J. Oncologic resection for malignant tumors of the liver. *Ann Surg* 2011;253(4):656–65. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181fc08ca.
- Jarnagin W.R., Gonen M., Fong Y., DeMatteo R.P., Ben-Porat L., Little S., Corvera C., Weber S., Blumgart L.H. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg* 2002;236(4):397–406; discussion 406–397. doi: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
- Kamath P.S., Kim W.R., Advanced Liver Disease Study G. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45(3):797–805. doi: 10.1002/hep.21563.
- Kokudo N., Vera D.R., Makuuchi M. Clinical application of TcGSA. *Nucl Med Biol* 2003;30(8):845–9. doi: 10.1016/s0969-8051(03)00113-6.
- Lau H., Man K., Fan S.T., Yu W.C., Lo C.M., Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg* 1997;84(9):1255–9. doi.org/10.1046/j.1365-2168.1997.02770.x.
- Schneider P.D. Preoperative assessment of liver function. *Surg Clin North Am* 2004;84(2):355–73. doi: 10.1016/S0039-6109(03)00224-X.
- Schroeder R.A., Marroquin C.E., Bute B.P., Khuri S., Henderson W.G., Kuo P.C. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg* 2006;243(3):373–9. doi: 10.1097/01.sla.0000201483.95911.08.
- Clavien P.A., Emond J., Vauthey J.N., Belghiti J., Chari R.S., Strasberg S.M. Protection of the liver during hepatic surgery. *J Gastrointest Surg* 2004;8(3):313–27. doi: 10.1016/j.gassur.2003.12.006.
- Shoup M., Gonen M., D'Angelica M., Jarnagin W.R., DeMatteo R.P., Schwartz L.H., Tuorto S., Blumgart L.H., Fong Y. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003;7(3):325–30. doi: 10.1016/s1091-255x(02)00370-0.
- Vauthey J.N., Chaoui A., Do K.A., Billimoria M.M., Fenstermacher M.J., Charnsangavei C., Hicks M., Alsfasser G., Lauwers G., Hawkins I.F., Caridi J. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127(5):512–9. doi: 10.1067/msy.2000.105294.
- Cieslak K.P., Bennink R.J., de Graaf W., van Lienden K.P., Besselink M.G., Busch O.R., Gouma D.J., van Gulik T.M. Measurement of liver function using hepatobiliary scintigraphy improves risk assessment in patients undergoing major liver resection. *HPB (Oxford)* 2016;18(9):773–80. doi: 10.1016/j.hpb.2016.06.006.
- Olthof P.B., Coelen R.J.S., Bennink R.J., Heger M., Lam M.F., Besselink V.G., Busch O.R., van Lienden K.P., van Gulik T.M. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy predicts liver failure following major liver resection for perihilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2017;19(10):850–8. doi: 10.1016/j.hpb.2017.05.007.
- Olthof P.B., Tomassini F., Huespe P.E., Truant S., Pruvot F.R., Troisi R.I., Castro C., Schadde E., Axelsson R., Sparellid E., Bennink R.J., Adam R., van Gulik T.M., de Santibanes E. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery* 2017;162(4):775–83. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022.
- Clavien P.A., Petrowsky H., DeOliveira M.L., Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356(15):1545–59. doi: 10.1056/NEJMra065156.
- Akaki S., Mitsumori A., Kanazawa S., Togami I., Takeda Y., Joja I., Hiraki Y. Technetium- 99m -DTPA-galactosyl human serum albumin

- liver scintigraphy evaluation of regional CT/MRI attenuation/signal intensity differences. *J Nucl Med* 1998;39(3):529–32. PMID: 9529304.
25. Marshall J.S., Green A.M., Pensky J., Williams S., Zinn A., Carlson D.M. Measurement of circulating desialylated glycoproteins and correlation with hepatocellular damage. *J Clin Invest* 1974;54(3):555–62. doi: 10.1172/JCI107792.
 26. Nanashima A., Yamaguchi H., Shibasaki S., Morino S., Ide N., Takeshita H., Sawai T., Nakagoe T., Nagayasu T., Ogawa Y. Relationship between indocyanine green test and technetium-^{99m} galactosyl serum albumin scintigraphy in patients scheduled for hepatectomy: Clinical evaluation and patient outcome. *Hepatology* 2004;28(4):184–90. doi: 10.1016/j.hep.2003.11.010.
 27. Iimuro Y. ICG Clearance Test and ^{99m}Tc-GSA SPECT/CT Fusion Images. *Visc Med* 2017;33(6):449–54. doi: 10.1159/000479046.
 28. Sumiyoshi T., Okabayashi T., Negoro Y., Hata Y., Noda Y., Sui K., Iwata J., Mutsumoto M. (^{99m}Tc-GSA SPECT/CT fusion imaging for hepatectomy candidates with extremely deteriorated ICG value. *Jpn J Radiol* 2018;36(9):537–43. doi: 10.1007/s11604-018-0753-0.
 29. Fujioka H., Kawashita Y., Kamohara Y., Yamashita A., Mizoe A., Yamaguchi J., Azuma A., Furui J., Kanematsu T. Utility of technetium-^{99m}-labeled-galactosyl human serum albumin scintigraphy for estimating the hepatic functional reserve. *J Clin Gastroenterol* 1999;28(4):329–33. doi: 10.1097/00004836-199906000-00009.
 30. Mimura T., Hamazaki K., Sakai H., Tanaka N., Mimura H. Evaluation of hepatic functional reserve in rats with obstructive jaundice by asialoglycoprotein receptor. *Hepatogastroenterology* 2001;48(39):777–82. PMID: 11462923.
 31. Beppu T., Hayashi H., Okabe H., Masuda T., Mima K., Otao R., Chikamoto A., Doi K., Ishiko T., Takamori H., Yoshida M., Shiraishi S., Yamashita Y., Baba H. Liver functional volumetry for portal vein embolization using a newly developed ^{99m}Tc-galactosyl human serum albumin scintigraphy SPECT-computed tomography fusion system. *J Gastroenterol* 2011;46(7):938–43. doi: 10.1007/s00535-011-0406-x.
 32. Hwang E.H., Taki J., Shuke N., Nakajima K., Kinuya S., Konishi S., Michigishi T., Aburano T., Tonami N. Preoperative assessment of residual hepatic functional reserve using ^{99m}Tc-DTPA-galactosyl-human serum albumin dynamic SPECT. *J Nucl Med* 1999;40(10):1644–51. PMID: 10520704.
 33. Satoh K., Yamamoto Y., Nishiyama Y., Wakabayashi H., Ohkawa M. ^{99m}Tc-GSA liver dynamic SPECT for the preoperative assessment of hepatectomy. *Ann Nucl Med* 2003;17(1):61–7. doi: 10.1007/bf02988261.
 34. Hasegawa D., Onishi H. Evaluation of Accuracy for Quantitative Predictor of Hepatic Functional Reserve Using Planar and SPECT Images in the (^{99m}Tc-GSA Scintigraphy. *Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi* 2017;73(10):1055–60. doi: 10.6009/jjrt.2017_JSRT_73.10.1055.
 35. Loberg M.D., Cooper M., Harvey E., Callery P., Faith W. Development of new radiopharmaceuticals based on N-substitution of iminodiacetic acid. *J Nucl Med* 1976;17(7):633–8. PMID: 1271111.
 36. Ghibellini G., Leslie E.M., Pollack G.M., Brouwer K.L. Use of tc-^{99m} mebrofenin as a clinical probe to assess altered hepatobiliary transport: integration of in vitro, pharmacokinetic modeling, and simulation studies. *Pharm Res* 2008;25(8):1851–60. doi: 10.1007/s11095-008-9597-0.
 37. Krishnamurthy G.T., Krishnamurthy S. Cholescintigraphic measurement of liver function: how is it different from other methods? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(10):1103–6. doi: 10.1007/s00259-006-0182-7.
 38. Leonard J.C., Hitch D.C., Manion C.V. The use of diethyl-IDA Tc ^{99m} clearance curves in the differentiation of biliary atresia from other forms of neonatal jaundice. *Radiology* 1982;142(3):773–6. doi: 10.1148/radiology.142.3.7063701.
 39. Gambhir S.S., Hawkins R.A., Huang S.C., Hall T.R., Busuttill R.W., Phelps M.E. Tracer kinetic modeling approaches for the quantification of hepatic function with technetium-^{99m} DISIDA and scintigraphy. *J Nucl Med* 1989;30(9):1507–18. PMID: 2769404.
 40. Ekman M., Fjalling M., Friman S., Carlson S., Volkmann R. Liver uptake function measured by IODIDA clearance rate in liver transplant patients and healthy volunteers. *Nucl Med Commun* 1996;17(3):235–42. doi: 10.1097/00006231-199603000-00011.
 41. de Graaf W., van Lienden K.P., van Gulik T.M., Bennink R.J. (^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med* 2010;51(2):229–36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724.
 42. Erdogan D., Heijnen B.H., Bennink R.J., Kok M., Dinant S., Straatsburg I.H., Gouma D.J., van Gulik T.M. Preoperative assessment of liver function: a comparison of ^{99m}Tc-Mebrofenin scintigraphy with indocyanine green clearance test. *Liver Int* 2004;24(2):117–23. doi: 10.1111/j.1478-3231.2004.00901.x.
 43. Chapelle T., Op De Beeck B., Huyghe I., Francque S., Driessen A., Roeyen G., Ysebaert D., De Greef K. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford)* 2016;18(6):494–503. doi: 10.1016/j.hpb.2015.08.002.
 44. Geisel D., Ludemann L., Froling V., Malinowski M., Stockmann M., Baron A., Gebauer B., Seehofer D., Prasad V., Denecke T. Imaging-based evaluation of liver function: comparison of (^{99m}Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2015;25(5):1384–91. doi: 10.1007/s00330-014-3536-8.
 45. Serenari M., Collaud C., Alvarez F.A., de Santibanes M., Giunta D., Pekoj J., Ardiles V., de Santibanes E. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg* 2018;267(6):1141–7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002150.
 46. Mosteller R.D. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317(17):1098. doi: 10.1056/NEJM198710223171717.
 47. Rassam F., Olthof P.B., Richardson H., van Gulik T.M., Bennink R.J. Practical guidelines for the use of technetium-^{99m} mebrofenin hepatobiliary scintigraphy in the quantitative assessment of liver function. *Nucl Med Commun* 2019;40(4):297–307. doi:10.1097/MNM.0000000000000973.
 48. de Graaf W., van Lienden K.P., van den Esschert J.W., Bennink R.J., van Gulik T.M. Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization. *Br J Surg* 2011;98(6):825–34. doi: 10.1002/bjs.7456.

Статья поступила в редакцию: 07.10.2019. Принята в печать: 18.01.2020.
Article was received by the editorial staff: 07.10.2019. Accepted for publication: 18.01.2020.

Незрелая тератома шеи у новорожденного

Н.Н. Иванова¹, А.М. Митрофанова¹, Д.В. Шевцов², И.Н. Ворожцов¹, Н.С. Грачёв¹

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

²НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Наталья Николаевна Иванова surgeryfnkc@mail.ru

Одним из редких вариантов локализации тератомы у детей является область головы и шеи. К решающим факторам, определяющим тактику лечения, в том числе и хирургического, относятся: локализация, степень зрелости опухоли и возраст пациента. В статье представлен клинический случай незрелой тератомы паратрахеальной локализации у ребенка в возрасте 3 месяцев, потребовавший повторного оперативного вмешательства в целях удаления остаточной опухоли в связи с риском развития жизнеугрожающих осложнений.

Ключевые слова: незрелая тератома, детская хирургия

Для цитирования: Иванова Н.Н., Митрофанова А.М., Шевцов Д.В., Ворожцов И.Н., Грачёв Н.С. Незрелая тератома шеи у новорожденного. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):70–4.

Immature neck teratoma in the newborn

N.N. Ivanova¹, A.M. Mitrofanova¹, D.V. Shevtsov², I.N. Vorozhtsov¹, N.S. Grachev¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

One of rare location of teratoma in children is head and neck region. Treatment options, including surgery, are determined by tumour location, its grade of differentiation, and patients age. This article presents case report of immature paratracheal neck teratoma in a 3-month old child, subjected for second-look surgery for residual tumour removal due to the risk of life-threatening complications.

Key words: immature teratoma, pediatric surgery

For citation: Ivanova N.N., Mitrofanova A.M., Shevtsov D.V., Vorozhtsov I.N., Grachev N.S. Immature neck teratoma in the newborn. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):70–4.

Информация об авторах

Н.Н. Иванова: врач-детский хирург приемного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8648-3378>

А.М. Митрофанова: врач-патологоанатом отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

И.Н. Ворожцов: к.м.н., врач-оториноларинголог отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Dr.vorozhtsov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

Н.С. Грачёв: д.м.н., заведующий отделением онкологии и детской хирургии, заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Information about the authors

N.N. Ivanova: Pediatric Surgeon Admission Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: surgeryfnkc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8648-3378>

A.M. Mitrofanova: Pathologist Pathology Department of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9788-0504>

D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

I.N. Vorozhtsov: Cand. of Sci. (Med.), Otorhinolaryngologist Department of Oncology and Pediatric Surgery of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Dr.vorozhtsov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3932-6257>

N.S. Grachev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine at Dmitry Rogachev National Research Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nick-grachev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Вклад авторов

Н.Н. Иванова: обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме
А.М. Митрофанова: подготовка визуализации пациентов, научная редакция статьи

Д.В. Шевцов, И.Н. Ворожцов, Н.С. Грачёв: научная редакция статьи

Authors' contributions

N.N. Ivanova: a review of publications on the topic of the article, data collection, writing the text of the article, preparing a list of references, composing a resume

A.M. Mitrofanova: preparation of patient imaging, scientific edition of the article

D.V. Shevtsov, I.N. Vorozhtsov, N.S. Grachev: scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Тератома – один из вариантов герминоклеточных опухолей (ГКО), состоящий из элементов 3 зародышевых листков, обычно содержит ткани, гистологически не соответствующие анатомическому расположению. Тератома – одно из наиболее частых новообразований у новорожденных [1]. Тератомы могут быть доброкачественными (зрелыми) и незрелыми, что определяется их гистологической структурой и степенью дифференцировки. Зрелые тератомы содержат хорошо дифференцированные ткани и могут состоять из одного или нескольких типов клеток. Незрелая тератома может содержать различную долю нейроэктодермальных или бластемных тканей, степень зрелости определяется количеством незрелой ткани [1–3]. И тот и другой вид тератомы может содержать элементы злокачественной ГКО (опухоль желточного мешка, герминома, эмбриональная карцинома или хориокарцинома) и редко – недифференцированные клетки соматического происхождения [1–3]. Модели биологического поведения тератом весьма разнообразны. В частности, нередки случаи трансформации одного гистологического подтипа в другой, например, при развитии рецидива заболевания, в том числе не исключен вариант смешанных форм вне зависимости от первоначально установленного диагноза. Данные особенности поведения диктуют стратегию не только диагностики, но и лечения данного вида новообразований.

Тератомы шеи и головы встречаются достаточно редко. Новообразования в этой области составляют около 2 % всех вариантов локализации тератом, частота тератом шеи в популяции составляет от 1:20 000 до 1:40 000 живорожденных детей [4, 5], соотношение женский/мужской пол, по данным В. Bernbeck et al., составило 14/18 [5].

Тератома шеи может исходить из твердого неба, носоглотки или щитошейной области. Образование часто близко прилежит, но не исходит из щитовидной железы. Нейроэпителиальная ткань – достаточно частый компонент опухоли, однако обычно выявляется наличие хряща, дыхательного эпителия, эпендимальных кист [4].

Большинство тератом шеи выявляются в пренатальном или раннем постнатальном периоде, могут иметь значительные размеры и приводить к жизнеугрожающим осложнениям, чаще всего – к дыхательной недостаточности на фоне сдавления верхних дыхательных путей [5, 6].

Целью данной статьи является представление клинического случая развития незрелой тератомы паратрахеальной локализации у новорожденного, потребовавшего повторного хирургического вмешательства и демонстрирующего сложность принятия клинического решения.

Клинический случай

Ребенок Д., 2 месяца, родился от 1-й беременности, протекавшей на фоне анемии I степени, многоводия, преждевременного созревания плаценты. Роды срочные, родоразрешение оперативное путем кесарева сечения на сроке беременности 39 недель по поводу крупного плода, при рождении вес 4080 г, рост 54 см. Антенатально по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) патологии выявлено не было. При рождении в области шеи слева обнаружено плотное бугристое опухолевидное образование. В возрасте 4 дней жизни ребенку была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) области шеи, на которой выявлено объемное образование, расположенное по передней поверхности шеи с распространением в переднее средостение слева размерами 70 × 96 × 80 мм, неоднородной ячеистой структуры с множественными кистовидными включениями. Других патологических изменений при обследовании выявлено не было. В возрасте 6 дней жизни выполнено оперативное вмешательство – удаление образования шеи, гемитиреоидэктомия слева. По данным гистологического заключения: незрелая тератома, III стадия. Операция была интерпретирована как макроскопически нерадикальная (R2-резекция).

В послеоперационном периоде в возрасте 1 месяца выполнена компьютерная томография (КТ) грудной клетки, шеи с контрастным усилением, выявлены признаки остаточной опухоли, циркулярно охватывающей трахею, протяженностью от подъязычной кости до уровня ключицы (рис. 1).

Ребенок был направлен в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева для определения дальнейшей тактики.

На контрольной КТ в возрасте 2 месяцев в области шеи у ребенка определялось мягкотканное образование, активно накапливающее контраст, размерами 13 × 13 × 40 мм, смещающее трахею кпереди, деформирующее ее просвет от уровня подъязычной кости до уровня Th1, неоднородное за счет кистозных включений, увеличение всех групп лимфатических узлов шеи до 9 мм.

По данным КТ грудной клетки, брюшной полости, малого таза метастатического поражения не выявлено.

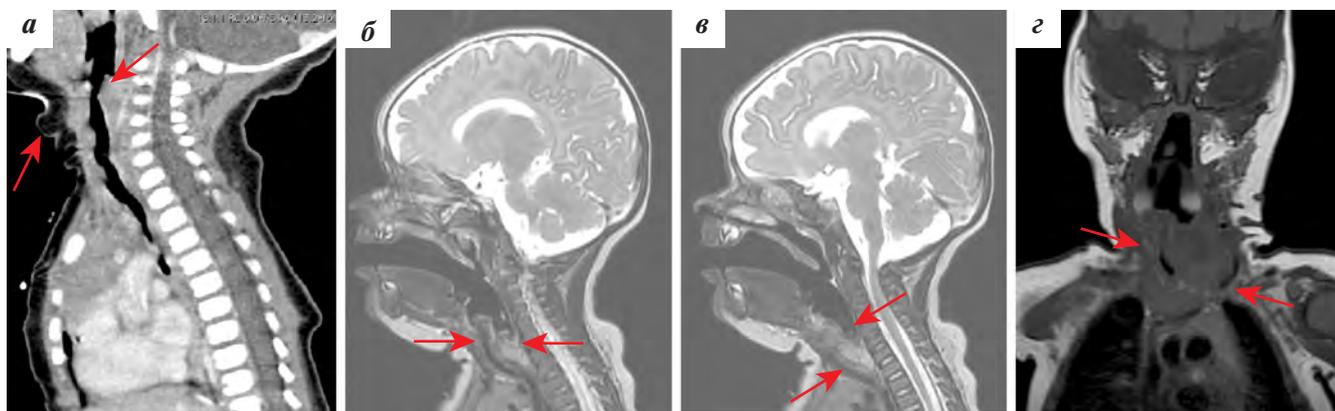


Рис. 1. а – КТ области шеи. Стрелками отмечено образование, оттесняющее трахею, избыточная кожная складка (после удаления основного объема опухоли); б, в, г – МРТ области шеи с контрастным усилением

Fig. 1. а – CT scan of the neck. The arrows mark the tumour, pushing back the trachea, excess skin fold (after removal of the main tumor volume); б, в, г – MRI of the neck with contrast enhancement

Показатели онкомаркеров (альфа-фетопротеин (АФП), β -хорионический гонадотропин человека (β -ХГЧ)) оставались в пределах возрастной нормы.

При пересмотре гистологических препаратов, полученных по месту жительства, определялась многокомпонентная опухоль, сформированная зрелыми тканями – глиальной, соединительной, в пределах опухоли множественные кисты, выстланные кишечным и плоским эпителием, одно поле зрения занимают незрелые трубки и розетки (нейроэпителий). Выполнено иммуногистохимическое исследование: реакция с рапСК получена в эпителии кист, АФП не экспрессируется. Заключение: незрелая тератома, grade 1 (рис. 2).

В связи со сложной анатомической локализацией, риском развития жизнеугрожающего сдавления трахеи, учитывая ранний возраст ребенка, решено провести повторное хирургическое лечение – удаление остаточной опухоли.

Оперативное вмешательство выполнено в возрасте 3 месяцев. Во время операции после мобилизации грудино-подъязычной мышцы слева опухоль с выраженным рубцовым процессом определялась на уровне гортани и первых полуколец трахеи, спускалась вдоль трахеопищеводной борозды слева, резко оттесняя трахею вправо. Опухоль отделена от трахеи и стенки пищевода, единым блоком удалена с сохранением *n. vagus* слева, с пересечением *n. recurrens* (в связи с невозможностью выделения из ткани опухоли). Подозрительные на наличие остаточной опухоли участки стенки пищевода взяты на гистологическое исследование. В целях обеспечения адекватного дыхания (на фоне левостороннего пареза гортани и послеоперационного отека) ребенку выполнена трахеостомия трубкой № 3.5. Послеоперационный период гладкий. По данным гистологического заключения: зрелая тератома, опухоль макроскопически удалена в пределах здоровых тканей.

Пациент наблюдался в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева в течение 4 лет, за прошедший период продолженного роста и прогрессии заболевания не выявлено. Неоднократно выполнялась фибротрехеоскопия с удалением грануляционных тканей в области трахеостомы.

По истечении 4-летнего периода пациент деканюлирован, социально реабилитирован.

Обсуждение

Клинические и биологические проявления тератомы у детей зависят от анатомического расположения образования, степени зрелости ткани опухоли и возраста, в котором было выявлено заболевание.

Голова и шея – один из редких вариантов внегортанного расположения тератомы. Обычно эти опухоли имеют большие размеры, что может приводить к развитию гидрамниона антенатально, в периоде новорожденности – к смещению и сдавлению трахеи и пищевода, выраженной обструкции верхних дыхательных путей, нарушению глотания, когда необходима искусственная вентиляция легких, трахеостомия, длительное зондовое питание или питание через гастростому, к сдавлению магистральных сосудов шеи, острому нарушению мозгового кровообращения, гипоплазии легких, что требует проведения экстренного оперативного вмешательства. Индекс TEDI (индекс смещения трахеи и пищевода) определяется по данным МРТ плода, при 12 мм или более можно прогнозировать обструкцию дыхательных путей у новорожденного.

По данным В. Vernbeck et al., 71 % тератом шеи был выявлен у новорожденных детей до 1 месяца жизни. Важное значение имеет пренатальная диагностика. Обычно опухоль определяется при УЗ-скрининге во II триместре беременности. По данным исследования, у 71 % детей диагноз был установлен антенатально, что привело к необходимости проведения кесарева сечения в 78,3 % случаев, если по данным контрольного УЗИ был отмечен быстрый рост опухоли, при этом 52 % родов были преждевременными (от 32 до 40 недель гестации). У 60,8 % больных после рождения проводилась экстренная интубация трахеи. Большая часть пациентов были оперированы в срок до 21 дня жизни. Пятилетняя общая выживаемость среди новорожденных детей составила 95 %, таким образом прогноз был благоприятным [5].

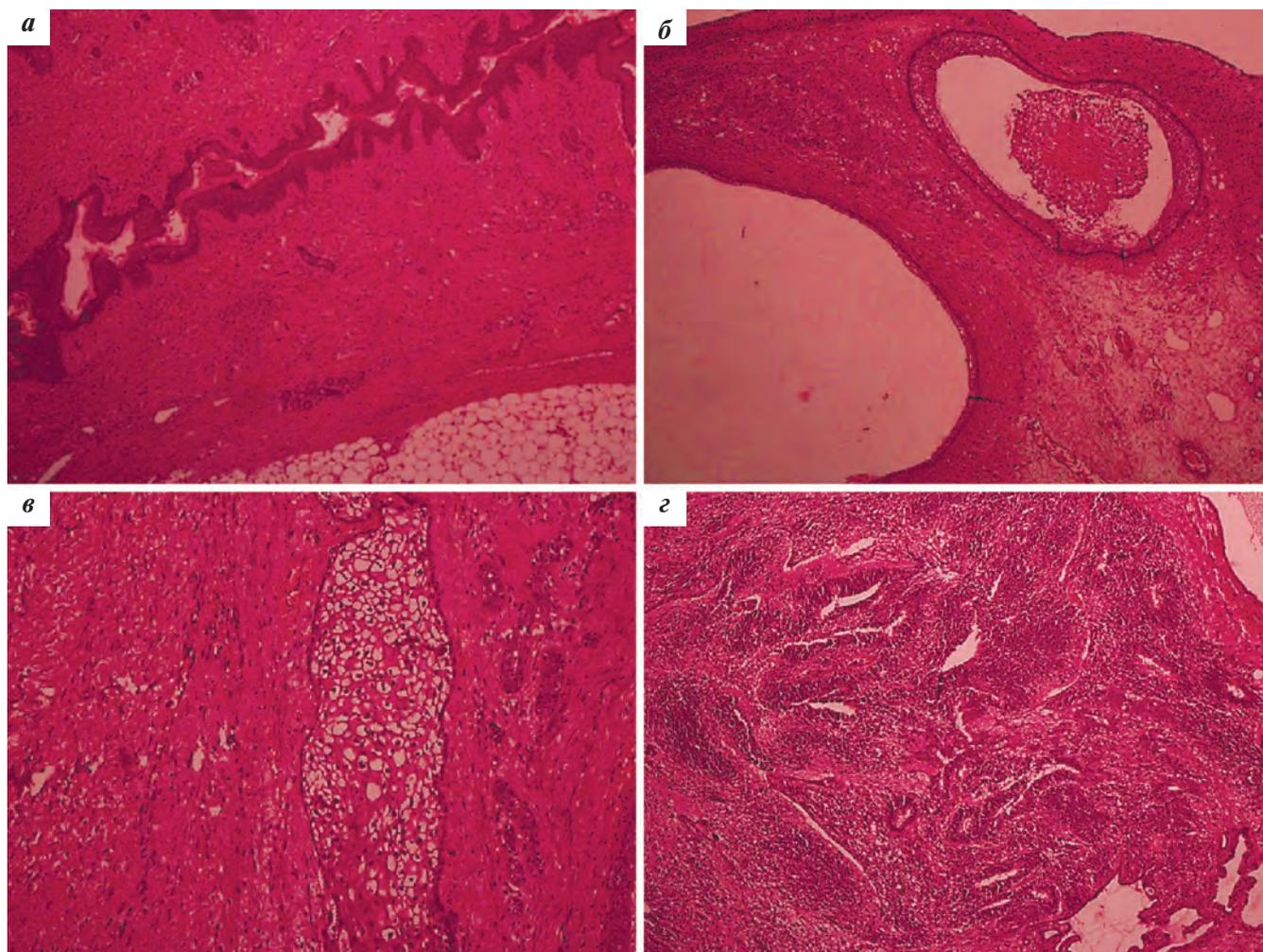


Рис. 2. Гистологические препараты: а – щелевидная полость, выстланная многослойным плоским ороговевающим эпителием, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; б – кистозный компонент, окраска гематоксилином и эозином, $\times 40$; в – плоский эпителий зрелого компонента, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; г – незрелые трубки, одно поле зрения, окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Fig. 2. Histological samples: а – slit cavity, covered with stratified squamous epithelium, stained with hematoxylin and eosin, $\times 40$; б – cystic component, stained with hematoxylin and eosin, $\times 40$; в – squamous epithelium of mature component, stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$; г – immature neural tubes, stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$

При постнатальной диагностике инициально учитывается уровень онкомаркеров (АФП, β -ХГЧ), повышение которых может указывать на наличие злокачественной ГКО, чаще всего – опухоли желточного мешка. После рождения уровень АФП в норме постепенно снижается, однако его значение индивидуально у детей первого года жизни, в связи с чем неблагоприятным прогностическим признаком будет рост онкомаркера в динамике у данного пациента. При наличии зрелой тератомы значимого повышения АФП не наблюдается.

Гистологически могут определяться микрофокусы опухоли желточного мешка (когда клетки занимают не более 2 полей зрения при увеличении $\times 40$), при наличии более 2 полей зрения – опухоль классифицируется как ГКО (более одного гистологического вида), или опухоль со злокачественным компонентом [7].

Незрелые тератомы подразделяются на 3 степени зрелости по системе Norris, модифицированной Robboy и Scally. Grade (1): незрелая (нейроэпителий, бластемная или стромальная) ткань занимает не более

одного поля зрения при увеличении $\times 40$; grade (2): незрелая ткань занимает более одного, но не более 3 полей зрения на каждом слайде; grade (3): незрелая ткань занимает 4 или более полей зрения [7].

По данным мультицентровых исследований Pediatric Oncology Group, Children's Cancer Group, UK Children's Cancer Study Group, MAKEI Study Group, при зрелой и незрелой тератоме оперативное вмешательство – основной метод лечения, радикальность которого напрямую связана с вероятностью развития рецидива, в том числе с присоединением злокачественного компонента [1, 3]. В послеоперационном периоде пациенты требуют наблюдения с проведением контрольного обследования – УЗИ и КТ + определение уровней АФП и β -ХГЧ в динамике. Полихимиотерапия (ПХТ) может быть применима и эффективна у пациентов со смешанными формами при наличии злокачественного компонента ГКО в ситуациях, когда радикальное удаление опухоли не выполнено или невозможно. Подобные трансформации встречаются и в рецидиве заболевания [3, 8]. Также возможно

использование ПХТ по другим протоколам лечения злокачественных новообразований в случае, если рецидивирующая опухоль содержит негерминоклеточные элементы (например, PNET) [3, 5, 7, 8].

При незрелой тератоме, по данным G.R. Mann et al., прогноз 5-летней бессобытийной выживаемости ухудшается при внегонадном расположении опухоли, увеличении стадии и степени незрелости опухоли, при неполном удалении образования, и в целом составляет около 85,9 %. Общая 5-летняя выживаемость не зависит от степени зрелости или радикальности первичного оперативного вмешательства и составляет около 95,1 % [7]. Прогноз при данных видах ГКО расценивается как благоприятный.

При выявлении новообразования шеи редкой, в том числе паратрахеальной, локализации у новорожденного необходимо проведение инициальной биопсии для гистологической верификации диагноза. Дальнейшая тактика ведения пациента определяется мультидисциплинарно, при наличии злокачественного новообразования терапия проводится согласно

международному протоколу. Радикальное оперативное лечение выполняется в специализированном центре с возможностью проведения хирургического вмешательства на органах головы и шеи с использованием нейромониторинга и микрохирургической техники. В послеоперационном периоде необходимы полноценные реабилитация и социализация пациента.

Выводы

В данной статье описан редкий клинический случай развития незрелой тератомы шеи у новорожденного. Сложность определения тактики ведения пациента была обусловлена наличием нескольких факторов: нерадикальностью первичного оперативного вмешательства, возрастом больного, анатомической локализацией и гистологическим типом образования.

Ранний перевод новорожденного в специализированные медицинские центры, обладающие возможностью проведения хирургического вмешательства на области головы и шеи, может улучшить результаты лечения данной группы больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Orkin S.H., Fisher D.E. Oncology of infancy and childhood. Saunders Elsevier, 2010. 1368 p.
- Carachi R., Grosfeld J.R. The surgery of childhood tumors. Berlin: Springer, 2008. 626 p.
- Marina N.M., Cushing B., Giller R., Cohen L., Lauer S.J., Ablin A., Weetman R., Cullen J., Rogers P., Vinocur C., Stolar C., Rescorla F., Hawkins E., Heifetz S., Rao P.V., Krailo M., Castleberry R.P. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study. J Clin Oncol 1999;17(7):2137–43. doi: 10.1200/JCO.1999.17.7.2137.
- Copel J.A., D'Alton M.E. Neck teratoma. In: Obstetric imaging: fetal diagnosis and care. Elsevier, 2017. Pp.: 373–378.
- Bernbeck B., Schneider D.T. Germ Cell Tumors of the Head and Neck: Report From the MAKEI Study Group. Pediatr Blood Cancer 2009;52:223–6. doi: 10.1002/pbc.21752.
- Win T.T., Razy N., Hamid S., Ubramanian A.B., Ramalingam G. Congenital mature cystic teratoma of the lateral neck presenting as cystic hygroma: a rare case report. with literature review. Turk Patoloji Derg 2014;30(3):220–4. doi: 10.5146/tjpath.2013.01220.
- Mann J.R., Gray E.S. Mature and immature extracranial teratomas in children: the UK Children's Cancer Study Group experience. J Clin Oncol 2008;26(21):3590–7. doi: 10.1200/jco.2008.16.0622.
- Göbel U., Calaminus G., Blohm M., Booss D., Felberbauer F., Hofmann U., Holschneider A.M., Willnow U., Harms D. Extracranial non-testicular teratoma in childhood and adolescence: Introduction of a risk score for stratification of therapy. Klin Padiatr 1997;209(4):228–34. doi: 10.1055/s-2008-1043955.

Статья поступила в редакцию: 24.08.2019. Принята в печать: 16.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 24.08.2019. Accepted for publication: 16.01.2020.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-1-75-81>

Врожденная инфантильная фибросаркома мягких тканей грудной стенки слева (описание клинического случая и обзор литературы)

Г.Б. Сагоян, М.В. Рубанская, П.А. Керимов, О.А. Капкова, М.А. Рубанский, Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный, Н.В. Матинян, Е.В. Михайлова, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян g.sagojan@ronc.ru

Инфантильная фибросаркома (ИФ) — редкая саркома мягких тканей, возникающая с частотой 1 % всех случаев злокачественных новообразований у детей на первом году жизни. ИФ чаще всего поражает мягкие ткани верхних и нижних конечностей. К редким локализациям относят туловище, область головы и шеи и желудочно-кишечный тракт. В статье описан редкий клинический случай врожденной ИФ мягких тканей грудной стенки у новорожденного, а также литературный обзор.

Ключевые слова: инфантильная фибросаркома, детская онкология, редкие опухоли, дети

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Рубанская М.В., Керимов П.А., Капкова О.А., Рубанский М.А., Шевцов Д.В., Сулейманова А.М., Пименов Р.И., Тёмный А.С., Матинян Н.В., Михайлова Е.В., Казанцев А.П., Варфоломеева С.Р. Врожденная инфантильная фибросаркома мягких тканей грудной стенки слева (описание клинического случая и обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2020;7(1):75–81.

Congenital infantile fibrosarcoma of soft tissues of the chest wall on the left (description of the clinical case and literature review)

G.B. Sagoyan, M.V. Rubanskaya, P.A. Kerimov, O.A. Kapkova, M.A. Rubanskiy, D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy, N.V. Matinyan, E.V. Mikhailova, A.P. Kazantsev, S.R. Varfolomeeva

Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology,
Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia

Infantile fibrosarcoma (IF) is a rare soft tissue sarcoma that occurs with a frequency of 1% of all cases of malignant neoplasms in children in the first year of life. IF most often affects the soft tissues of the upper and lower extremities. Rare localizations include the trunk, the head and neck, and the gastrointestinal tract. The article describes a rare clinical case of congenital IF of soft tissues of the chest wall in a newborn, as well as a literature review.

Key words: infantile fibrosarcoma, pediatric oncology, rare tumors, children

For citation: Sagoyan G.B., Rubanskaya M.V., Kerimov P.A., Kapkova O.A., Rubanskiy M.A., Shevtsov D.V., Suleymanova A.M., Pimenov R.I., Temnyy A.S., Matinyan N.V., Mikhailova E.V., Kazantsev A.P., Varfolomeeva S.R. Congenital infantile fibrosarcoma of soft tissues of the chest wall on the left (description of the clinical case and literature review). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2020;7(1):75–81.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: g.sagojan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

М.В. Рубанская: к.м.н., старший научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>

П.А. Керимов: д.м.н., ведущий научный сотрудник 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>

О.А. Капкова: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>

М.А. Рубанский: к.м.н., врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>

Д.В. Шевцов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>

А.М. Сулейманова: врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.suleymanova@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Р.И. Пименов: врач-детский онколог 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>

А.С. Тёмный: врач-детский хирург 2-го хирургического отделения НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
 Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
 Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая рентгенодиагностическим отделением отдела лучевых методов диагностики и лечения опухолей НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263
 А.П. Казанцев: д.м.н., заведующий 2-м хирургическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе – директор НИИ детской онкологии и гематологии аппарата управления НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, исполнительный директор РОО НОДГО, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: g.sagoyan@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
 M.V. Rubanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Researcher and Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: marishvecova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1016-539X>
 P.A. Kerimov: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: polad73@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3225-1109>
 O.A. Kapkova: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onkodoc@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5256-2193>
 M.A. Rubanskiy: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrubansky@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8278-0693>
 D.V. Shevtsov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.shevtsov86@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7439-4431>
 A.M. Suleymanova: Pediatric Oncologist Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: a.suleymanova@ronc.ru; <http://orcid.org/0000-0002-5489-1879>
 R.I. Pimenov: Pediatric Oncologist Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: onco@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5913-3604>
 A.S. Temnyy: Pediatric Surgeon Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krooyk93@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9774-8039>
 N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor Department of Pediatric Anesthesiology and Intensive Care of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>
 E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology of the Department of Radiation Methods for the Diagnosis and Treatment of Tumors of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263
 A.P. Kazantsev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Surgery No. 2 Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncoanat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7309-1650>
 S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Clinical Work – Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Г.Б. Сагоян: анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме
 М.В. Рубанская, М.А. Рубанский: выбор тематики публикации и разработка дизайна статьи, анализ научного материала, литературное редактирование
 Д.В. Шевцов, А.М. Сулейманова, Р.И. Пименов, А.С. Тёмный: анализ научного материала, описание клинического случая
 А.П. Керимов, Н.В. Матинян, А.П. Казанцев: хирургическое и анестезиологическое сопровождение пациента, описание клинического случая
 О.А. Капкива: описание клинического случая
 Е.В. Михайлова: предоставление данных визуализации и их описание
 С.Р. Варфоломеева: разработка дизайна статьи, научная редакция статьи

Authors' contributions

G.B. Sagoyan: analysis of scientific material, analysis of the data obtained, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the article, composing a resume
 M.V. Rubanskaya, M.A. Rubanskiy: selection of topics for publication, design of the article, the analysis of scientific material, data collection, description of the clinical case, literary editing
 D.V. Shevtsov, A.M. Suleymanova, R.I. Pimenov, A.S. Temnyy: analysis of the data obtained, description of the clinical case
 P.A. Kerimov, N.V. Matinyan, A.P. Kazantsev: surgical and anesthetic support of patients
 O.A. Kapkova: description of the clinical case
 E.V. Mikhailova: submitting imaging data and the description
 S.R. Varfolomeeva: design of the article, scientific edition of the article

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) у детей первого года жизни имеют самый высокий показатель заболеваемости среди детей всех возрастов и составляют 20–25 случаев на 100 000 [1]. К редким опухолям первого года жизни относится инфантильная фибросаркома (ИФ), возникающая с частотой 1 % всех случаев ЗНО в данной популяции [1, 2]. ИФ обнаруживаются при рождении в 30 % случаев и в 80 % наблюдений развиваются на первом году жизни [2]. Наиболее часто этот вид сарком поражает мягкие ткани верхних и нижних конечностей [3].

В статье описано редкое клиническое наблюдение врожденной ИФ мягких тканей грудной стенки у новорожденного.

Клинический случай

Ребенок И., родился от женщины 24 лет без соматической патологии, от 2-й беременности, протекавшей физиологично (1-я беременность – срочные роды, мальчик 2 лет, здоров). Родоразрешение оперативное, на 38-й неделе гестации (в связи с выявленной опухолью в области грудной стенки у плода на 30-й неделе гестации, с онкологом не консультировались). Масса тела при рождении – 3500 г, длина тела – 52 см. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов. Состояние ребенка при рождении расценено как тяжелое за счет дыхательных нарушений. При осмотре новорожденного в родильном зале на заднебоковой поверхности грудной стенки слева выявлено больших размеров объемное образование, в связи с чем в первые сутки жизни мальчик переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных по месту жительства, где выполнено обследование.

На компьютерной томографии (КТ) мягких тканей туловища выявлено объемное образование, представляющее собой массивное образование мягких тканей заднебоковой поверхности грудной стенки на уровне 11-го и 12-го ребер, размерами 6,8 × 6,4 × 6,0 см (объем – 135 см³).

На 4-е сутки жизни в стационаре по месту жительства выполнена открытая биопсия новообразования грудной стенки. Гистологическое заключение (получено на 16-е сутки жизни, гистологический материал консультировался в 2 патоморфологических лабораториях г. Москвы): операционный материал представлен фрагментом неинкапсулированной солидной опухоли с инвазивным ростом в окружающие ткани. Неопластическая ткань умеренной клеточности (отмечается «зональность» – чередование участков с более высокой и более низкой клеточностью), представлена веретеновидными элементами с умеренным количеством слабоэозинофильной цитоплазмы, расположенными среди коллагенизированного межклеточного матрикса. Ядра овальной либо вытянутой формы, с дисперсным хроматином, ядрышки не определяются. Клетки образуют пересекающиеся пучки и концентрические скопления вокруг ветвящихся кровеносных сосудов, в результате чего просвет сосудов местами принимает щелевидную либо полулунную форму.

Митотическая активность – 3 фигуры митоза в 10 полях зрения при увеличении микроскопа × 400.

Проведено иммуногистохимическое исследование: в клетках образования выявлена экспрессия *Vimentin* (Виментин) и фокальная экспрессия *SMA* (гладкомышечный актин) в гипоклеточных зонах. Ядерная экспрессия *INI1* сохранена во всех клетках. Уровень пролиферативной активности по экспрессии *Ki-67* варьирует от 2 до 15 %. Реакция с остальными антителами в клетках опухоли негативная.

Заключение: дифференциальная диагностика проводилась между миофибромой/миофиброматозом и ИФ. Гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют ИФ.

Учитывая результаты гистологического заключения, для дальнейшего обследования и определения тактики специального лечения ребенок госпитализирован во 2-е хирургическое отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

При поступлении в отделение: возраст пациента 30 дней, состояние расценено как тяжелое по основному заболеванию, связано с наличием больших размеров новообразования у месячного ребенка весом 5 кг. Локальный статус: на заднебоковой поверхности грудной стенки слева определяется объемное образование, размером 10,0 × 10,0 см, при пальпации плотное, безболезненное, неподвижное, кожа не изменена (рис. 1).

В условиях стационара пациенту проведено комплексное обследование.

Определение концентраций онкомаркеров в крови: альфа-фетопrotein, нейронспецифическая енолаза, бета-хорионический гонадотропин человека, ферритин, лактатдегидрогеназа – в пределах возрастной нормы.

КТ органов грудной полости не выявило вторичных изменений. По данным миелограммы атипичных клеток не найдено.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) мягких тканей туловища с внутривенным болюсным контрастированием: на уровне Th9-L4 позвонков слева определяется многоузловое образование с четкими контурами,



Рис. 1. Внешний вид пациента. Стрелкой указано возвышающееся образование, исходящее из мягких тканей заднебоковой поверхности грудной стенки

Fig. 1. The appearance of the patient. The arrow indicates a rising formation coming from the soft tissues of the posterolateral surface of the chest wall

размерами $7,4 \times 7,0 \times 7,5$ см (объем – 202 см³). Структура образования однородная, солидная. Отмечается интенсивное неравномерное накопление контрастного препарата опухолью. Образование располагается интра- и экстраторакально, 8–12-е ребра определяются в толще опухоли, деструктивно изменены, разрушены. Отмечается инфильтрация опухолью межреберных, передней зубчатой мышцы, широчайшей мышцы спины, мышцы, выпрямляющей позвоночник, внутренней и наружной косых мышц живота слева и подкожно-жировой клетчатки. Патологические ткани прилежат к телам и дужкам Th9-11 позвонков слева, без убедительных признаков деструкции. На уровне Th10-11 позвонков через расширенное межпозвоночное отверстие опухоль распространяется интраканально на протяжении $0,8$ см, без признаков сдавливания дурального мешка. Интраторакальный компонент прилежит к левым отделам диафрагмы, смещает нижнюю долю левого легкого. Грудной отдел нисходящей аорты интактен. Грудоспинная артерия частично проходит в толще опухоли. Визуализируются подмышечные лимфатические узлы с обеих сторон размерами до $0,5$ см в диаметре (рис. 2).

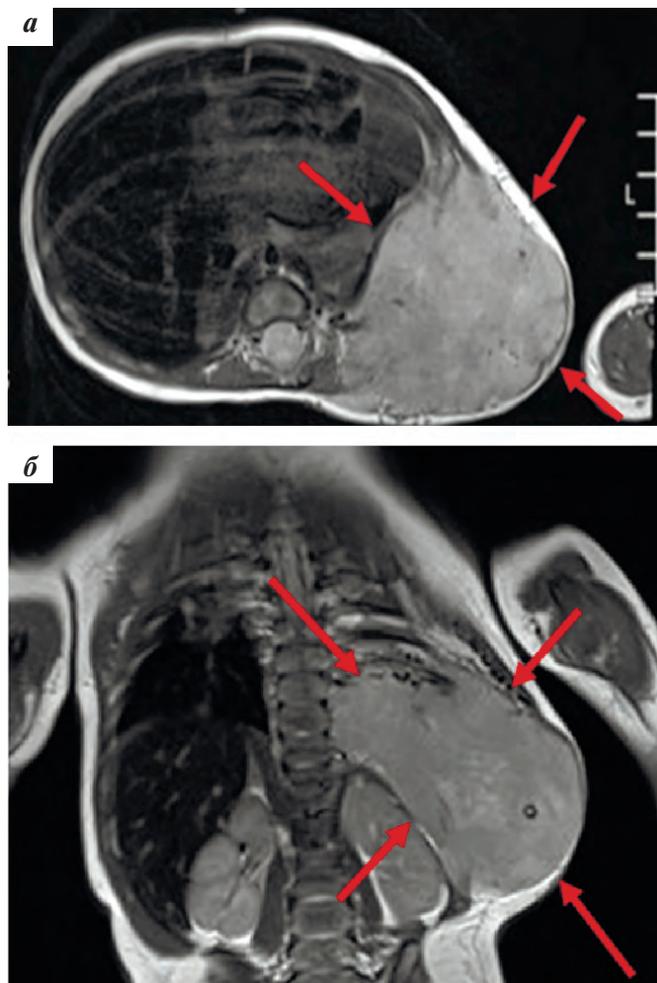


Рис. 2. МРТ мягких тканей туловища с внутривенным болюсным контрастированием: а – аксиальная проекция; б – корональная проекция
 Fig. 2. MRI of the soft tissues of the body with intravenous bolus contrast: a – axial projection; b – coronal projection

С помощью цитогенетического исследования методом флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) обнаружена перестройка гена *ETV6*.

Таким образом, на основании комплексного обследования установлен клинический диагноз: ИФ мягких тканей заднебоковых отделов грудной стенки с интраканальным распространением, T2bN0M0, III клиническая группа по IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study, Межгрупповое исследование по рабдомиосаркоме).

На момент поступления в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по данным проведенного обследования у ребенка зарегистрировано увеличение размеров образования на 33 %. На клиническом консилиуме принято решение о проведении хирургического этапа лечения, принимая во внимание возможность выполнения радикального удаления опухоли.

В возрасте 51 дня пациенту выполнено хирургическое удаление опухоли грудной стенки слева с экстирпацией 11-го и 12-го ребер, пластикой диафрагмы местными тканями и пластикой грудной стенки пластиной *Pertacol*. Согласно протоколу операции: положение ребенка на операционном столе на правом боку. Поперечный разрез 10 см с иссечением рубца от биопсии. Отсепарована кожа над образованием. Острым и тупым путем выделен нижний полюс опухоли, косые мышцы живота пересечены аппаратом *Ligasur*. Остро мобилизована опухоль от диафрагмы, с частичной ее резекцией. Пневмоторакс слева. Легочная ткань полностью интактна. Десятое ребро прилежит к верхней границе опухоли, мобилизовано. У позвоночника выполнена экзартикуляция 11-го и 12-го ребер, а также удален межпозвоночный компонент опухоли. Опухоль удалена единым блоком с ребрами. Дренажирование плевральной полости. На первом этапе выполнена пластика диафрагмы местными тканями. Затем мышечный дефект боковой стенки слева укрыт пластиной *Pertacol*. Установлено 2 дренажа: медиальный – под пластиной, латеральный – подкожно. Рана послойно ушита, швы на кожу (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко, дренажи удалены на 10-е сутки после оперативного лечения.

Гистологическое заключение соответствовало биопсионному материалу, в краях резекции кожи и скелетной мышцы опухоль не обнаружена. Объем оперативного вмешательства был интерпретирован как R0-резекция.

Таким образом, согласно современным программам лечения пациентов с ИФ, с учетом радикального удаления опухоли и объемом резекции (R0), проведение специального лечения (химиотерапия, лучевая терапия) не показано, ребенок отнесен в группу наблюдения с рекомендациями регулярного динамического наблюдения.

Мальчик выписан из отделения в удовлетворительном соматическом статусе. На данный момент длительность наблюдения составляет 13 мес. МРТ туловища выполняется 1 раз в 3 мес с момента окончания лечения, сохраняется полный ответ по основному заболеванию. Видимой деформации осевого скелета нет.

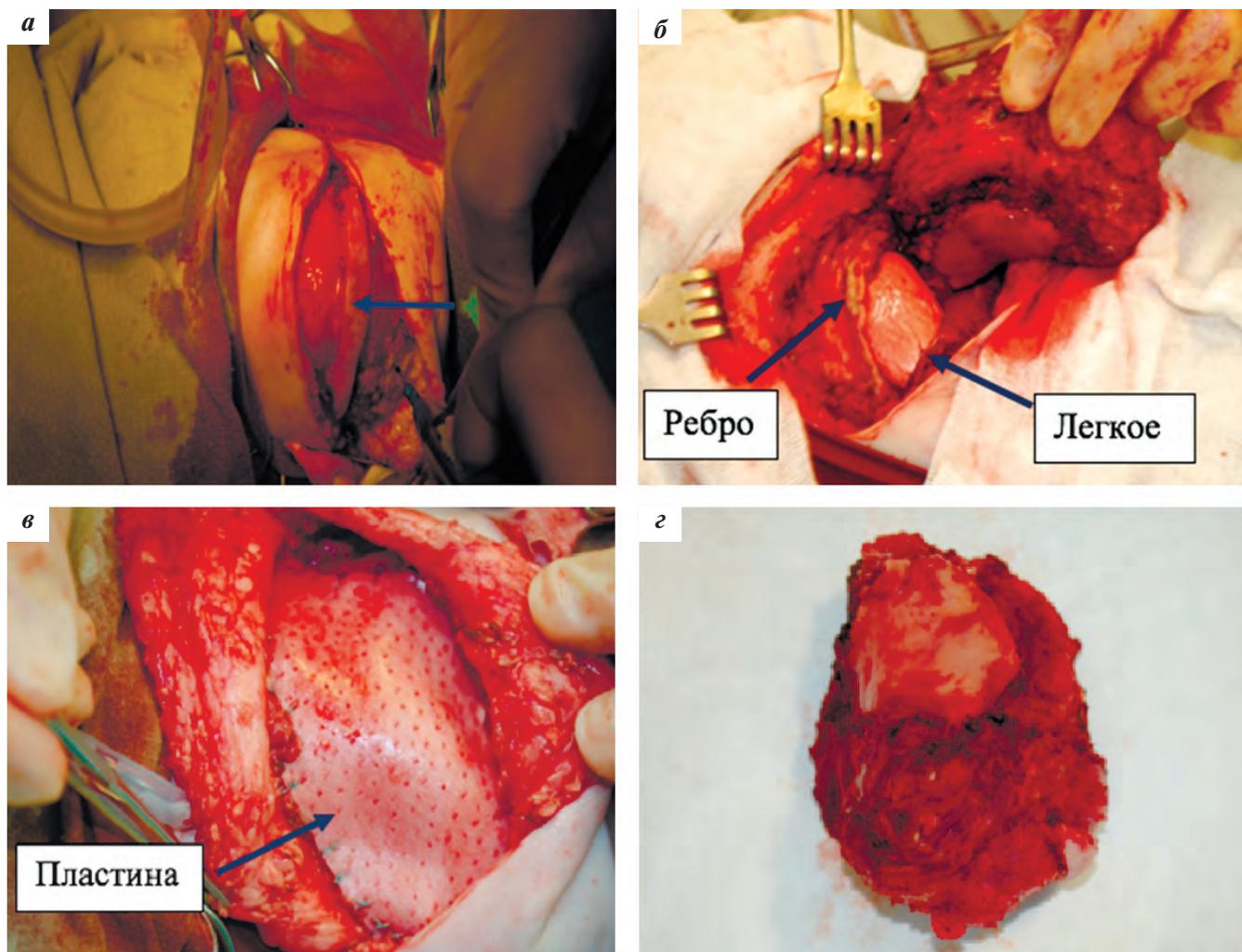


Рис. 3. Вид и ход операции: а – разрез кожи, иссечение старого послеоперационного рубца (указан стрелкой). Острым и тупым путем отсепарирована кожа над опухолью, выделен нижний полюс опухоли, косые мышцы живота; б – остро мобилизована опухоль от диафрагмы, с частичной ее резекцией, экзартикуляция 11-го и 12-го ребер; в – первый этап, выполнена пластика диафрагмы местными тканями. Мышечный дефект боковой стенки слева укрыт пластиной Ptermal (указан стрелкой); з – макропрепарат удаленной опухоли мягких тканей заднебоковых отделов грудной стенки. Новообразование удалено радикально в пределах видимых здоровых тканей, капсула опухоли во время операции не повреждена, что подтверждено данными микроскопического исследования

Fig. 3. The type and course of the operation: а – skin incision, excision of the old postoperative scar (indicated by an arrow). In a sharp and blunt way, the skin above the tumor was separated, the lower pole of the tumor, oblique muscles of the abdomen; б – an acute mobilization of the tumor from the diaphragm, with its partial resection, exarticulation of the 11th and 12th ribs; в – the first stage, the diaphragm is made with local tissues. A muscle defect in the lateral wall on the left is covered with a Ptermal plate (indicated by arrow); з – macrodrug of a remote soft tissue tumor of the posterolateral chest wall. The neoplasm was removed radically within the limits of visible healthy tissues, the tumor capsule was not damaged during the operation, which is confirmed by microscopic examination

Обсуждение

Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют 7,4 % всех ЗНО у детей и взрослых в возрасте до 20 лет [4]. ИФ составляет 24 % от СМТ, занимая в их структуре 2-е место после рабдомиосарком у детей первого года жизни [5].

ИФ – редкая злокачественная опухоль мягких тканей у детей периода новорожденности [1, 6, 7] и встречается с частотой 1 % всех ЗНО у детей первого года жизни.

В основном ИФ развивается в течение первых 5 лет жизни [8, 9]. В 30 % случаев они выявляются уже при рождении, в 80 % наблюдений заболевание диагностируется в течение первого года жизни [8]. Этот вид сарком чаще возникает у мальчиков, чем у девочек.

Этиология развития ИФ неизвестна, предполагается, что источником являются эмбриональные фибробласты зачатка конечности, которые не встречаются в постнатальном периоде. Следует отметить, что в настоящее время в литературе нет данных, указывающих на наличие связи между возникновением ИФ и пороками развития скелета и мягких тканей [9].

Наиболее частой локализацией ИФ являются мягкие ткани верхних и нижних конечностей. К редким локализациям относят мягкие ткани туловища, области головы и шеи, а также желудочно-кишечный тракт [4]. В литературе описаны единичные клинические наблюдения ИФ в области грудной стенки [10–13].

Так, R.C. Shamberger et al. в Children's Hospital, Dana-Farber Cancer Institute and the Joint Center for

Radiotherapy, Boston (США) за период с 1976 по 1978 г. проанализировали истории 17 младенцев и детей с опухолями грудной стенки. В структуре ЗНО в большинстве случаев 11/17 (64,7 %) гистологически верифицирована саркома Юинга, в 2/17 (11,7 %) – недифференцированная веретенчатая саркома и по 1/17 (5,9 %) случаю – остеогенная саркома, крупноклеточная лимфома, синовиальная саркома и ИФ [13].

Группой ученых из St. Jude Children’s Research Hospital (США) на основании ретроспективного анализа за период с 1980 по 2009 г. были описаны 15 пациентов с установленным диагнозом ИФ. Распределение по локализации выглядело следующим образом: мягкие ткани нижней конечности – 6/15 (40 %) наблюдений, верхней конечности – 3/15 (20 %), грудной стенки 2/15 (13,3 %), области головы – 3/15 (20 %) и 1/15 (6,7 %) случай ИФ забрюшинного пространства. При этом средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 3 месяца [14].

ИФ представляет собой медленно растущую, безболезненную опухоль. Клинические проявления этого вида саркомы, как и других СМТ, зависят от размера, локализации, степени инвазии и распространенности опухоли.

Метастатические формы ИФ встречаются редко (менее 10 %) и метастазы в основном локализуются в легких, костях и лимфатических узлах [14].

При морфологическом исследовании ИФ макроскопически представлена узлом круглой или овальной формы, солидного строения. Ткань опухоли волокнистого вида, плотно-эластичной консистенции, серого цвета. Характерен инфильтративный рост. Микроскопически опухоль состоит из неопластических фибробластов с биполярными отростками, овальными ядрами с мелкодисперсным хроматином и парой мелких ядрышек. Веретенообразные фибробласты образуют прямые и переплетающиеся пучки среди коллагеновой стромы опухоли. Опухоль в большинстве случаев имеет высокую клеточность. В клетках опухоли выявляется экспрессия Vimentin, редко положительная экспрессия к гладкомышечному актину, не определяется экспрессия S-100, Desmin, Myogenin [15].

В настоящее время в отношении ИФ идентифицированы характерные молекулярно-генетические маркеры. Так, для этой саркомы характерно выявление реципрокной транслокации t(12;15) (p13, q25) с формированием химерного гена *ETV6/NTRK3* [16].

В журнале “Nature Communications” в 2018 г. были опубликованы результаты исследовательской группы, по данным которой при ИФ редко, но выявляется мутация в гене *BRAF* [17].

Дифференциальный ряд ИФ включает в себя целый перечень ЗНО, имеющих схожую гистологическую картину.

Лечение ИФ требует междисциплинарного подхода. Основным методом выбора является радикальное хирургическое лечение. Химиотерапия рекомендуется для пациентов с неоперабельными и метастатическими формами опухоли. Лекарственный подход в большинстве случаев приоритетен при неоперабельных саркомах с локализацией в мягких тканях конечностей, что позволяет избежать ампутации и сохранить функционально активную конечность [18].

Следует отметить, что M.L. Loh et al. продемонстрировали, что неоадьювантная химиотерапия с последующим хирургическим удалением опухоли улучшают результаты лечения [19].

Общая 5-летняя выживаемость при радикальной операции у пациентов с ИФ достигает 80–90 % [20–22].

В настоящее время в литературе имеются данные об эффективности применения ларотректиниба (larotrectinib, LOXO-1) у пациентов со слитыми TRK-белками. Эффективность этого препарата была изучена в 3 клинических испытаниях, в которых приняли участие 55 пациентов (12 детей и 43 взрослых) с солидными опухолями, из которых 7 были с ИФ. В исследовании показано, что на терапию ларотректинибом вне зависимости от возраста и локализации опухоли отвечают 76 % пациентов с распространенными ЗНО, у 79 % больных терапия сохраняет эффективность на протяжении года [23–26].

Выводы

В данной работе описан клинический случай врожденной ИФ с редкой локализацией у новорожденного.

Радикальное хирургическое удаление является методом выбора при ИФ.

Стандартизованный подход к терапии пациентов с нерезектабельной ИФ включает использование химиотерапии, продемонстрировавшее улучшение результатов лечения, а также возможности сохранения конечности.

Новым лекарственным подходом к системному лечению ИФ является применение ингибитора слитых белков TRK (ларотректиниб). Данный препарат представляет собой первый селективный низкомолекулярный ингибитор слитых белков TRK. Теоретической основой этого вида лечения стал тот факт, что в некоторых случаях соответствующий Tgk-ген (*NTRK1*, *NTRK2* и *NTRK3*) сливается с другим несвязанным геном (например, *ETV6*, *LMNA*, *TPM3*), что приводит к неконтролируемой Tgk-сигнализации и развитию различных видов ЗНО, в частности ИФ [27]. Установлено, что этот белок индуцирует клеточную пролиферацию, активируя сигнальные пути. Безусловно, эффективность данного метода терапии у единичных больных с ИФ требует дальнейшего подтверждения на больших группах пациентов, включая пациентов детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry – Annual Report 2015 (1980–2014). Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI), at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, 2015.
- Cecchetto G., Carli M., Alaggio R., Dall'Igna P., Bisogno G., Scarszello G., Zanetti I., Durante G., Inserra A., Siracusa F., Guglielmi M.; Italian Cooperative Group. Fibrosarcoma in pediatric patients: results of the Italian cooperative group studies (1979–1995). *J Surg Oncol* 2001;78:225–31. doi: 10.1002/jso.1157.
- Coffin C.M., Dehner L.P. Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases. *Pediatr Pathol* 1990;10:509–26. doi: 10.3109/15513819009067140.
- Zeytun H., Okur M.H., Basuguy E., Arslan S., Aydogdu B., Turku G., Arslan M.S. Congenital-infantile fibrosarcoma of the ileocecal region: the first case presentation. *Pediatr Surg Int* 2016;32(1):97–9. doi: 10.1007/s00383-015-3802-0.
- Gurney J.G., Young J.L., Roffers S.D., Smith M.A., Bunin G.R. Soft tissue sarcomas. In: Gloecker Ries I.A., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R., eds. SEER pediatric monograph: cancer incidence and survival among children and adolescents, United States SEER program 1975–1995. National Cancer Institute, Bethesda, 1999. Pp. 111–124.
- Parida L., Fernandez-Pineda I., Uffman J.K., Davidoff A.M., Krasin M.J., Pappo A., Rao B.N. Clinical management of infantile fibrosarcoma: a retrospective single-institution review. *Pediatr Surg Int* 2013;29(7):703–8. doi: 10.1007/s00383-013-3326-4.
- Сагоян Г.Б., Качанов Д.Ю., Курникова М.А., Сулейманова А.М., Большаков Н.А., Рошин В.Ю., Терешенко Г.В., Пшонкин А.В., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р. Ранняя диагностика мышечной дистрофии Дюшенна у ребенка с врожденной инфантильной фибросаркомой мягких тканей правого плеча. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2019;98(4):275–81. doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-281. [Sagoyan G.B., Kachanov D.Yu., Kurnikova M.A., Suleymanova A.M., Bolshakov N.A., Roshchin V.Yu., Tereshchenko G.V., Pshonkin A.V., Shamanskaya T.V., Varfolomeeva S.R. Early diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in a child with congenital infantile fibrosarcoma of right shoulder soft tissues. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Peditriya. Journal named after G.N. Speransky* 2019;98(4):275–81. (In Russ.)].
- Ferguson W.S. Advances in the adjuvant treatment of infantile fibrosarcoma. *Exp Rev Anticancer Ther* 2003;3:185–91. doi: 10.1586/14737140.3.2.185.
- Coffin C.M., Dehner L.P. Fibroblastic-myofibroblastic tumors in children and adolescents clinicopathologic study of 108 examples in 222 patients. *Pediatr Pathol* 1991;11(4):569–88. doi: 10.3109/15513819109064791.
- Lagree M., Toutain F., Revillon Y., Gaussin G., Marie-Cardine A., Lemoine F., Vannier J.P. Recurrent and metastatic infantile fibrosarcoma: a case report. *Arch Pediatr* 2011;18(1):28–32. doi: 10.1016/j.arcped.2010.10.004.
- Pandey A., Kureel S.N., Bappavad R.P. Chest Wall Infantile Fibrosarcomas – A Rare Presentation. *Indian J Surg Oncol* 2016;7(1):127–9. doi: 10.1007/s13193-016-0487-3.
- van Grotel M., Blanco E., Sebire N.J., Slater O., Chowdhury T., Anderson J. Distant metastatic spread of molecularly proven infantile fibrosarcoma of the chest in a 2-month-old girl: case report and review of literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014;36(3):231–3. doi: 10.1097/MPH.0000000000000055.
- Shamberger R.C., Grier H.E., Weinstein H.J., Perez-Atayde A.R., Tarbell N.J. Chest wall tumors in infancy and childhood. *Cancer* 1989;63(4):774–85. doi: 10.1002/1097-0142(19890215)63:4<774::aid-cncr2820630429>3.0.co;2-2.
- Sultan I., Casanova M., Al-Jumaily U., Meazza C., Rodriguez-Galindo C., Ferrari A. Soft tissue sarcomas in the first year of life. *Eur J Cancer* 2010;46(13):2449–56. doi: 10.1016/j.ejca.2010.05.002.
- Coffin C.M., Fletcher J.A. Infantile fibrosarcoma. In: Fletcher C.D., Unni K.K., Mertens F., eds. WHO classification of tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press, 2002. Pp. 98–100.
- Knezevich S.R., McFadden D.E., Tao W., Lim J.F., Sorensen P.H. A novel ETV6-NTRK3 gene fusion in congenital fibrosarcoma. *Nat Genet* 1998;18(2):184–7. doi: 10.1038/ng0298-184.
- Wegert J., Vokuhl C., Collord G., Del Castillo Velasco-Herrera M., Farndon S.J., Guzzo C., Jorgensen M., Anderson J., Slater O., Duncan C., Bausenwein S., Streitenberger H., Ziegler B., Furtwängler R., Graf N., Stratton M.R., Campbell P.J., Jones D.T., Koelsche C., Pfister S.M., Mifsud W., Sebire N., Sparber-Sauer M., Koscielniak E., Rosenwald A., Gessler M., Behjati S. Recurrent intragenic rearrangements of *EGFR* and *BRAF* in soft tissue tumors of infants. *Nat Commun* 2018;9(1):2378. doi: 10.1038/s41467-018-04650-6.
- Orbach D., Rey A., Cecchetto G., Oberlin O., Casanova M., Thebaud E., Scopinaro M., Bisogno G., Carli M., Ferrari A. Infantile fibrosarcoma: management based on European experience. *J Clin Oncol* 2010;28(2):318–23. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9972.
- Loh M.L., Ahn P., Perez-Atayde A.R., Gebhardt M.C., Shamberger R.C., Grier H.E. Treatment of infantile fibrosarcoma with chemotherapy and surgery: results from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital, Boston. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(9):722–6. doi: 10.1097/00043426-200212000-00008.
- Orbach D., Brennan B., De Paoli A., Gallego S., Mudry P., Francotte N., van Noesel M., Kelsey A., Alaggio R., Ranchère D., De Salvo G.L., Casanova M., Bergeron C., Merks J.H., Jenney M., Stevens M.C., Bisogno G., Ferrari A. Conservative strategy in infantile fibrosarcoma is possible: the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group experience. *Eur J Cancer* 2016;57:1–9. doi: 10.1016/j.ejca.2015.12.028.
- Sulkowski J.P., Raval M.V., Browne M. Margin status and multimodal therapy in infantile fibrosarcoma. *Pediatr Surg Int* 2013;8(29):771–6. doi: 10.1007/s00383-013-3318-4.
- Minard-Colin V., Orbach D., Martelli H., Bodemer C., Oberlin O. Soft tissue tumors in neonates. *Arch Pediatr* 2009;16(7):1039–48. doi: 10.1016/j.arcped.2009.03.005.
- Hyman D.M., Taylor B.S., Baselga J. Implementing genomic-driven oncology. *Cell* 2017;168(2):584–99. doi: 10.1016/j.cell.2016.12.015.
- Garber K. In a major shift, cancer drugs go “tissue-agnostic”. *Science* 2017;356(6343):1111–2. doi: 10.1126/science.356.6343.1111.
- Laetsch T.W., DuBois S.G., Mascarenhas L., Turpin B., Federman N., Albert C.M., Nagasubramanian R., Davis J.L., Rudzinski E., Feraco A.M., Tuch B.B., Ebata K.T., Reynolds M., Smith S., Cruickshank S., Cox M.C., Pappo A.S., Hawkins D.S. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase I results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):705–14. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
- Drilon A., Laetsch T.W., Kummar S., DuBois S.G., Lassen U.N., Demetri G.D., Nathanson M., Doebele R.C., Farago A.F., Pappo A.S., Turpin B., Dowlati A., Brose M.S., Mascarenhas L., Federman N., Berlin J., El-Deiry W.S., Baik C., Deeken J., Boni V., Nagasubramanian R., Taylor M., Rudzinski E.R., Meric-Bernstam F., Sohail D.P.S., Ma P.C., Raza L.E., Hechtman J.F., Benayed R., Ladanyi M., Tuch B.B., Ebata K., Cruickshank S., Ku N.C., Cox M.C., Hawkins D.S., Hong D.S., Hyman D.M. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378(8):731–9. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
- Berger S., Nartens U.M., Bochum S. Larotrectinib (LOXO-101). *Rec Res Cancer Res* 2018;211:141–51. doi: 10.1007/978-3-319-91442-8_10.

Статья поступила в редакцию: 10.10.2019. Принята в печать: 11.01.2020.

Article was received by the editorial staff: 10.10.2019. Accepted for publication: 11.01.2020.



Уважаемые коллеги!

В этом номере журнала мы продолжаем публикацию цикла статей о работе с цитостатиками. Предлагаю вашему вниманию раздел на тему «Правила безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами».

О.В. Пименова,
главная медицинская сестра
НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2020-7-1-82>



Правила безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами

Д.В. Литвинов, Н.В. Мякова, Ю.А. Шифрин, О.В. Пименова
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Ольга Владимировна Пименова olga.pimenova@fccho-moscow.ru

Rules for the safe handling of antitumor and immunobiological preparations

D. V. Litvinov, N. V. Myakova, Yu. A. Shifrin, O. V. Pimenova

*Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia;
1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia*

Сегодня речь пойдет о правилах безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами.

Все материалы представлены с описанием шагов, действий и ответственных за них сотрудников.

Жду ваши вопросы, комментарии, предложения, пожелания, темы для будущего обсуждения.

Правила безопасного обращения с противоопухолевыми и иммунобиологическими препаратами

При обращении с противоопухолевыми или иммунобиологическими препаратами, следует соблюдать следующие правила:

1. Использовать защитные нитриловые перчатки, маску, шапку, очки, одноразовый халат/фартук.
2. Готовить раствор необходимо в специально предназначенном помещении (вытяжном шкафу).
3. Не следует допускать контакта препарата с кожей и слизистыми оболочками, особенно необходимо беречь глаза.
4. Для предупреждения нарушения герметичности коннекторы должны точно подходить друг к другу.

5. Необходимо избегать повышенного давления во флаконах при их заполнении. Иглы с фильтром или одноразовые иглы помогают выпустить воздух из флакона и сбросить высокое давление внутри.

6. При разведении противоопухолевых и иммунобиологических препаратов растворитель во флакон должен вливаться медленно, струя должна быть направлена на стенку флакона, не встряхивать!!!

7. Адекватные меры предосторожности должны соблюдаться в отношении расходных материалов и инструментов (шприцы, иглы и т. д.).

8. Следует соблюдать сроки годности и условия хранения вскрытых многодозовых флаконов, указанные производителем.

9. Флаконы, ампулы, шприцы для разведения и инъекций, системы для внутривенных вливаний собираются в герметичные контейнеры, промаркированные надписью «Отходы. Класс Г».

10. Беременные женщины не должны контактировать с противоопухолевыми препаратами, биологическими жидкостями пациентов после проведения имполихимиотерапии!

ОТ РЕДАКЦИИ



Мы продолжаем публикацию в рубрике «Те, кто сильнее нас» рекомендаций для детей, излеченных от злокачественных новообразований (переводимых согласно тандемному договору с Исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов). В этом номере речь пойдет о поздних эффектах со стороны легочной системы. Ведущая раздела по публикации данных рекомендаций – главный врач НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина к.м.н. **Гузель Маратовна Муфтахова**. Экспертами выступают ведущие специалисты НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по конкретным направлениям.



Евгения Анатольевна Тихомирова – к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая отделением функциональной диагностики НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. В 1998 г. с отличием окончила Российский государственный медицинский университет по специальности «педиатрия». Стаж работы в области функциональной диагностики составляет 20 лет. Основным направлением практической деятельности является оценка функционального состояния сердечно-сосудистой и нервной систем, а также системы органов дыхания у пациентов с онкогематологическими заболеваниями с использованием современного спектра диагностических исследований. Научно-практический интерес связан с изучением функции легких и сердца на этапах проведения высокодозной химиотерапии, особенно в сочетании с торакоабдоминальным облучением, а также на этапах трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Е.А. Тихомирова является автором 18 научных публикаций.

«Успехи лечения онкологических заболеваний, достигнутые за последние десятилетия, во многом связаны с использованием высокодозной химиотерапии, лучевой терапии и с проведением трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток. Динамическое исследование функции легких, включая диффузионную способность легочной ткани, несомненно, будет способствовать раннему выявлению патологических состояний, обусловленных как первичным процессом, так и побочным воздействием химио- и радиотерапии. Своевременная диагностика легочных осложнений будет способствовать улучшению качества жизни таких пациентов. Данные рекомендации по отдаленным последствиям со стороны легочной системы у детей, перенесших злокачественные заболевания, будут полезны в первую очередь родителям пациентов, участковым педиатрам, а также узкопрофильным специалистам».



Василий Андреевич Григоренко – врач-радиолог радиологического отделения НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В 2012 г. окончил медицинский факультет Российского университета дружбы народов по специальности «лечебное дело». В 2014 г. окончил ординатуру в РОНЦ им. Н.Н. Блохина по специальности «радиология». С сентября 2014 г. является врачом радиологического отделения НИИ ДОиГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В.А. Григоренко – автор 5 научных публикаций, докладчик на российских и международных конгрессах. Василий Андреевич – член Общества детских радиационных онкологов (Paediatric Radiation Oncology Society).

«Легочная ткань может быть повреждена лучевой терапией при лечении множества злокачественных новообразований средостения, грудной клетки, грудного отдела позвоночного столба, спинного мозга на данном уровне и самой легочной ткани у детей. Патогенез данных повреждений сложен и зависит от таких параметров, как объем облучения, разовая очаговая доза лучевой терапии, суммарная очаговая доза, соотношение дозы к объему легочной ткани и сопутствующее химиотерапевтическое лечение. При этом принято называть такие повреждения обобщенно – лучевой пневмонит. Данные рекомендации по отдаленным последствиям со стороны легочной системы у детей, перенесших злокачественные заболевания в раннем возрасте, будут полезны как родителям пациентов, так и педиатрам, детским онкологам, а также врачам узких специальностей (пульмонолог, кардиолог, детский хирург, реабилитолог и др.)».



Ольга Александровна Капкива – врач высшей квалификационной категории, врач-детский онколог хирургического отделения торакоабдоминальной локализации (группы опухолей репродуктивной системы) НИИ ДООГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Основным направлением работы является проведение химиотерапевтического лечения злокачественных новообразований у детей, а также профилактика и лечение постхимиотерапевтических и постлучевых осложнений. Научно-практический интерес связан с эффективностью проведения химиотерапии лекарственными препаратами блеомицин, кармустин, ломустин и их побочными эффектами.

«Результатом применения некоторых химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии в процессе лечения онкологических заболеваний в детском возрасте является ряд поздних, «отдаленных» осложнений, возникающих спустя годы и затрагивающих в том числе систему органов дыхания. Наличие четких представлений об этих осложнениях является ключом к их раннему выявлению и своевременной профилактике. Данные рекомендации призваны повысить осведомленность родителей излеченных пациентов, перенесших все этапы специализированного лечения».

Поздние эффекты со стороны легочной системы*

Авторы перевода: Г.М. Муфтахова, Е.А. Тихомирова, В.А. Григоренко, О.А. Капкива

Контактные данные: Гузель Маратовна Муфтахова muftakhova@mail.ru

Данная работа посвящена анализу проблем, связанных с состоянием легочной системы у пациентов, переживших злокачественное новообразование в детском возрасте. Рассмотрены основные заболевания и патологические состояния, которые могут развиваться в данной популяции. Описаны риски развития патологических изменений со стороны легочной системы, лечение и профилактика. Отдельно проанализированы проблемы, которые могут возникнуть после лечения блеомицином, в том числе пневмонит, фиброз, синдром острой дыхательной недостаточности.

Ключевые слова: легочная система, дети, злокачественное новообразование, блеомицин, пневмонит, фиброз, синдром острой дыхательной недостаточности

Late effects of the pulmonary system*

The authors of the translation: G.M. Muftakhova, E.A. Tikhomirova, V.A. Grigorenko, O.A. Kapkova

This article is devoted to the analysis of problems associated with the state of the pulmonary system in patients who survived a malignant neoplasm in childhood. The main diseases and pathological conditions that can develop in this population are considered. The risks of pathological changes in the pulmonary system, treatment and prevention are described. The problems that may occur after treatment with bleomycin, including pneumonitis, fibrosis, acute respiratory failure syndrome, are analyzed separately.

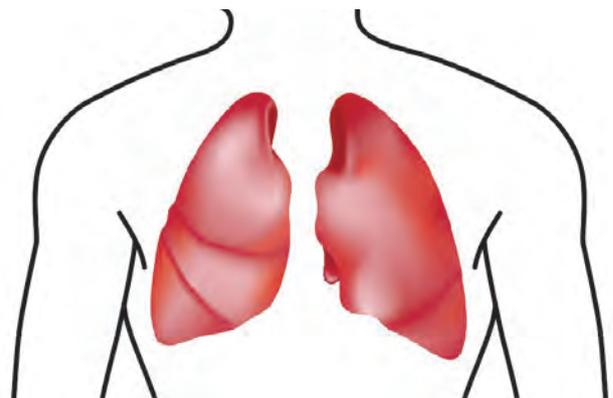
Key words: pulmonary system, children, malignant neoplasm, bleomycin, pneumonitis, fibrosis, acute respiratory failure syndrome

Здоровье дыхательной системы

Легкие являются очень важным органом, который снабжает кислородом весь организм. Иногда лечение онкологического заболевания в детском возрасте может привести к повреждению дыхательной системы. Если вы получали любой вид лечения, который может вызвать такие повреждения, то необходимо получить знания о дыхательной системе и о том, как можно сохранить ее здоровой.

Как функционируют легкие

Легкие транспортируют кислород из воздуха в кровь, откуда он попадает в ткани организма. Легкие также удаляют углекислый газ, вырабатываемый



* Источник: <http://www.survivorshipguidelines.org/>. Перевод осуществлен согласно тандемному договору с Детским исследовательским госпиталем Святого Иуды (США) и по специальному разрешению авторов.

в процессе дыхания. Для того, чтобы кислород обогатил кровь, он должен пройти через дыхательные пути и попасть в крошечные воздушные мешочки (альвеолы) в легких, затем через их стенку проникнуть в крошечные кровеносные сосуды (капилляры), которые окружают каждый воздушный мешок. Когда альвеолы повреждаются, их объем уменьшается и в кровь попадает меньше кислорода. В связи с этим человеку нужно дышать чаще, чтобы получить достаточное количество кислорода. Это может привести к тому, что человек начинает задыхаться. Другие проблемы со стороны дыхательной системы могут быть вызваны воспалением (отеком) воздушных путей в легких или увеличением продукции слизи в результате раздражения или инфекции. Симптомы могут включать кашель, хрипы, боль в груди и одышку.

Кто находится в группе риска по развитию проблем со стороны дыхательной системы?

Если вы получали один из нижеперечисленных видов терапии во время лечения онкологического заболевания, то вы находитесь в группе риска по развитию проблем со стороны дыхательной системы:

- использование блеомицина;
- использование кармустина, в том числе применение циклофосфида и этопозида;
- использование ломустина;
- использование бусульфана;
- лучевая терапия на область средостения;
- тотальное облучение тела;
- хирургическое вмешательство в области грудной клетки или легких (не включая операцию по установке центрального венозного катетера (Хикман, Бровиак, Порта или Медипорт);
- трансплантация костного мозга или трансплантация донорских клеток (аллогенная трансплантация) с последующим развитием хронической реакции «трансплантат против хозяина».

Некоторые химиотерапевтические препараты, известные как антрациклины, например даунорубин, доксорубин и идарубин, могут повредить сердце и привести к повреждению дыхательной системы, особенно если назначать эти препараты в комбинации с блеомицином, кармустином, ломустином и лучевой терапией.

К другим факторам, которые увеличивают риск развития нарушений со стороны дыхательной системы, относятся:

- ранний возраст на момент лечения онкологического заболевания;
- инфекции легочной системы, бронхиальная астма или другие проблемы со стороны легких в анамнезе;
- курение или пассивное курение;
- курительные наркотики, такие как марихуана.

Какие могут быть проблемы?

Серьезные проблемы со стороны легочной системы включают фиброз легких (легочный фиброз), рецидивирующие инфекции дыхательной системы (такие как хронический бронхит, бронхоэктазы или

рецидивирующие пневмонии), воспаление легочной ткани или мелких дыхательных путей (облитерирующий бронхолит), разрыв межальвеолярных стенок или их утолщение, сужение диаметра дыхательных путей (рестриктивная болезнь легких/обструктивная болезнь легких).

Какие симптомы поражения легочной системы существуют?

Симптомы включают одышку, частый кашель и/или свистящее дыхание, боли в грудной клетке, частые инфекции органов дыхания, такие как бронхиты и пневмонии. Утомляемость или одышка при легких физических упражнениях (непереносимость нагрузки) иногда являются ранними симптомами повреждения легких.

Как осуществляется мониторинг?

- медицинский осмотр;
- исследование легочной функции (определение диффузионной способности легких, импульсная осциллометрия и спирометрия) может выявить проблемы с легкими, которые не видны при осмотре. Именно этим обосновывается необходимость проведения данных функциональных исследований на этапах терапии и не реже 1 раза в 6 мес в течение 2 лет после окончания лечения. На основании полученных результатов ваш лечащий врач может определить необходимость дальнейшего обследования.

Существуют ли какие-нибудь меры предосторожности?

Если пациент получал какой-либо из перечисленных выше методов лечения, ему необходимо:

- получить пневмококковую вакцину;
- ежегодно вакцинироваться от гриппа;
- избегать подводного плавания с аквалангом до тех пор, пока не проведено полное обследование, и пульмонолог не дал рекомендации, что дайвинг безопасен для вас.

Что еще можно сделать, чтобы предотвратить проблемы с легкими?

- если вы не курите — не начинайте;
- если вы курите — бросайте! Бросить курить очень важно, чтобы сохранить ваши легкие здоровыми;
- избегайте пассивного курения;
- регулярно занимайтесь физическими упражнениями, включая дыхательную гимнастику;
- не употребляйте курительные наркотики;
- избегайте вдыхания токсичных паров от химических веществ, растворителей и красок;
- соблюдайте все правила безопасности на рабочем месте, например используйте защитные вентиляторы в специальных условиях. Сообщите о любых небезопасных условиях работы в администрацию предприятия и трудовую комиссию.

Блеомициновая тревога

Легкие — важный орган, который снабжает кислородом и освобождает организм от углекислого газа. Иногда лечение, назначаемое при онкологическом заболевании в детском возрасте, может повреждать

легкие. Если вы или ваш ребенок получали блеомицин во время лечения онкологического заболевания в детском возрасте, то вам важно знать о некоторых проблемах со стороны дыхательной системы, которые иногда могут возникать после использования данного препарата.

Какие проблемы могут возникнуть после лечения блеомицином?

У людей, которые получали лечение злокачественного заболевания блеомицином в детском возрасте, могут возникнуть проблемы со стороны легких через несколько лет после его окончания. Эти проблемы могут включать:

- воспаление легких (интерстициальный пневмонит);
- легочное рубцевание (фиброз легких);
- проблемы с дыханием, связанные с высоким уровнем кислорода и/или внутривенных жидкостей (синдром острой дыхательной недостаточности (СОДН)).

Что такое интерстициальный пневмонит?

Интерстициальный пневмонит – это воспаление тонкого слоя ткани между воздушными мешочками (альвеолами) в легких. Оно может усиливаться, если у человека разовьется инфекция легких, такая как пневмония. Интерстициальный пневмонит, который возникает в результате терапии блеомицином, иногда развивается после воздействия токсичных паров или высокого уровня кислорода, получаемого в течение нескольких часов.

Что такое легочный фиброз?

Легочный фиброз – это образование рубцовой ткани в мелких воздушных мешочках (альвеолах) легкого. Это рубцевание делает легкие более жесткими и влияет на обмен кислорода и углекислого газа в альвеолах. Легочный фиброз может со временем усиливаться, что в ряде случаев может привести к развитию сердечной недостаточности.

Что такое синдром острой дыхательной недостаточности?

СОДН является серьезным осложнением, которое возникает, когда альвеолы в легких повреждены и не могут долго обеспечивать организм кислородом. Люди, которые в прошлом получали блеомицин, могут находиться в группе риска по развитию СОДН, чаще всего в результате сочетания высокого уровня кислорода и большого количества жидкостей, вводимых внутривенно во время операции. Однако риск развития СОДН очень низкий. Если вам необходимо провести медицинское вмешательство с применением кислорода или общей анестезии, обязательно сообщите вашему хирургу, анестезиологу и другим врачам, что вы получали блеомицин во время лечения злокачественного заболевания в детском возрасте.

Какие факторы увеличивают риск развития проблем со стороны дыхательной системы после лечения блеомицином?

- высокая кумулятивная доза блеомицина (400 ЕД/м² или более);

- лучевая терапия на область грудной клетки или легкие или облучение всего тела;
- лечение другими химиопрепаратами, которые также могут повреждать легкие;
- воздействие высокого уровня кислорода (например, при общей анестезии или подводном плавании с аквалангом);
- курение;
- курительные наркотики, такие как марихуана.

Какие рекомендации существуют для людей, которые получали блеомицин при лечении злокачественного заболевания в детском возрасте?

- рекомендуется ежегодный медицинский осмотр;
- легочные функциональные исследования (определение функции внешнего дыхания) могут выявить проблемы с легкими, которые не проявляются во время осмотров. По этой причине целесообразно проводить эти пробы хотя бы 1 раз (как минимум через 2 года после завершения лечения злокачественного заболевания), чтобы определить, есть ли какие-либо проблемы со стороны дыхательной системы. Ваш лечащий врач на основе этих результатов может определить, необходимо ли дальнейшее обследование.

- в некоторых случаях ваш лечащий врач может рекомендовать повторить легочные функциональные исследования, если у вас запланирована операция, которая требует общей анестезии, чтобы проверить изменения в легких, которые могут повысить риск развития проблем со стороны дыхательной системы во время или после анестезии.

Существуют ли какие-либо специальные меры профилактики?

Если вы получали терапию блеомицином, то вам следует:

- избегать подводного плавания с аквалангом, если вы не прошли полную проверку и врач-пульмонолог (специалист по легочным заболеваниям) не сообщил, что дайвинг для вас безопасен. Во время подводного плавания с аквалангом высокий уровень кислорода может повредить легкие;
- сообщить хирургу, анестезиологу и другим врачам ваш анамнез до проведения любых необходимых вам процедур, которые требуют применения кислорода;
- избегать вдыхания кислорода в высоких концентрациях, когда это возможно, особенно в течение длительных периодов времени (например, в течение нескольких часов). Если вам нужен кислород, контролируйте его уровень, чтобы использовать его в самой низкой концентрации;
- получить пневмококковую (от пневмонии) вакцину;
- проводить ежегодную вакцину против гриппа;
- не курить и не использовать курительные наркотики, такие как марихуана. Если вы в настоящее время курите, то поговорите со своим лечащим врачом о мерах, которые помогут вам бросить курить.

30 лет кафедре детской онкологии

Становление и развитие детской онкологии, создание и расширение сети специализированной онкологической помощи детям по всей стране невозможно без формирования и постоянного совершенствования специалистов-детских онкологов. Эту первостепенную задачу и стала выполнять, созданная по инициативе основоположника отечественной детской онкологии Льва Абрамовича Дурнова и возглавляемая им до 2005 г., кафедра детской онкологии. С февраля 1990 г. был организован курс при кафедре онкологии в Центральном ордена Ленина институте усовершенствования врачей (ректор – профессор В.В. Гаврюшов), а в феврале 1993 г. курс был реорганизован в самостоятельную кафедру детской онкологии, ныне – ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (ФГБОУ ДПО РМАНПО).

Преподаванием детской онкологии на кафедре с самого начала стали заниматься наиболее опытные сотрудники Научно-исследовательского института детской онкологии Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина (НИИ ДО ОНЦ им. Н.Н. Блохина, ныне – НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России): к.м.н. Е.И. Бойченко, д.м.н., профессор Ю.В. Пашков, к.м.н. Н.А. Сусулева. При своем становлении кафедра детской онкологии опиралась на большой опыт преподавания онкологии, методику преподавания дисциплины на кафедре взрослой онкологии (зав. кафедрой онкологии, д.м.н., профессор, академик РАН – И.В. Поддубная). К преподаванию привлекались ведущие специалисты НИИ ДО и ОНЦ им. Н.Н. Блохина, признанные авторитеты в различных областях онкологии и детской онкологии: профессора З.Г. Кадагидзе, Н.А. Пробатова, Л.А. Махонова, И.С. Петерсон, А.Ф. Бухны, А.И. Салтанов, Б.М. Белкина и др. Позднее состав кафедры пополнялся новыми сотрудниками, курирующими различные разделы детской онкологии: д.м.н., профессор В.И. Лебедев – хирургическое лечение; д.м.н., профессор Н.А. Кошечкина – лучевая диагностика; д.м.н., профессор Н.М. Иванова – опухоли опорно-двигательного аппарата; д.м.н., профессор И.В. Глеков – радиология; д.м.н., профессор Т.А. Шароев – опухоли торакоабдоминальной локализации, хирургическое лечение, организация онкологической помощи детям; д.м.н. Р.В. Шишков – опухоли головы и шеи, опухоли кожи; к.м.н. Б.В. Холодов – опухоли центральной нервной системы; д.м.н. Т.Т. Валиев – гемобластозы; д.м.н., профессор И.В. Нечушкина – опухоли репродуктивных органов; д.м.н. Т.Л. Ушакова – опухоли глаза и орбиты. Сотрудниками кафедры была разработана унифицированная (типовая) учебная программа по детской онкологии с учебными и учебно-тематическими планами различных циклов. Она включала широкий круг

общих теоретических вопросов онкологии и частных специфических проблем детской онкологии. Были разработаны квалификационные требования по специальности «детская онкология», тесты к квалификационным категориям. В 1997 г. был издан первый в России учебник по детской онкологии, переизданный для студентов медицинских высших учебных заведений. Второе его издание вышло в свет в 2002 г. Для проведения педагогического процесса на необходимом методическом уровне были подготовлены первые учебники, лекции и методические пособия по основным разделам детской онкологии.

С 2005 г. кафедрой детской онкологии руководит ученик Л.А. Дурнова – академик РАН, д.м.н., профессор Владимир Георгиевич Поляков. Учебно-методическая работа на кафедре вышла на новый уровень соответственно современным требованиям непрерывного медицинского образования. Программа детской онкологии претерпела изменения на основании современных достижений науки и практики, сегодня она является учебно-методическим нормативным документом, определяющим содержание и организационно-методические формы дополнительного образования врачей-детских онкологов и прежде всего в клинической ординатуре, на циклах профессиональной переподготовки, повышения квалификации как составной части непрерывного последиplomного образования по специальности «детская онкология». В последние годы на кафедре стали применяться новые технологии с использованием электронных ресурсов, были созданы программы дистанционного обучения. Усиливается значение проведения различных видов контроля для полноценного усвоения материала. В связи с этим сотрудниками кафедры разрабатываются и пополняются контрольно-измерительные материалы: тестовые задания различной сложности, ситуационные задачи. Проводится работа в малых группах с клиническим разбором больных, обсуждением рефератов, предложенных обучающимся.

Существует прямая зависимость результатов лечения от своевременности поставленного диагноза и оказания адекватной специализированной помощи. Основными причинами запущенности опухолевых заболеваний у пациентов детского возраста являются низкая онкологическая настороженность и отсутствие базовых знаний по детской онкологии у врачей неонкологического профиля. Циклы повышения квалификации для врачей различного профиля продолжительностью 2 недели, а также прерывистые циклы – 144 аудиторных часа, распределенных в течение 4–6 месяцев, служат пропаганде знаний по детской онкологии среди врачей лечебной и педиатрической сети. Важным также является знакомство с проблемами детской онкологии организаторов здравоохранения на 2-недельных циклах повышения квалификации, проводимых на кафедре.

При подготовке студентов в медицинских институтах педиатрического профиля на кафедрах детской хирургии выделен курс по детской онкологии, где в ограниченное время даются основы детской онкологии. При этом возрастает роль подготовки таких преподавателей по детской онкологии, обеспечение их всем методическим материалом. С 1995 г. на кафедре детской онкологии осуществляется работа по подготовке преподавательских кадров на специально разработанных циклах повышения квалификации продолжительностью 3 недели (108 аудиторных часов).

За период существования кафедры детской онкологии обучение в ординатуре прошли 30 человек. Ординаторы, проявившие склонность к научным исследованиям и принимавшие в них активное участие, имеющие печатные работы, рекомендуются для поступления в аспирантуру по онкологии. Темы диссертационных работ касаются наиболее актуальных проблем детской онкологии.

Бывшие ординаторы и аспиранты кафедры успешно работают как в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, так и в других специализированных детских онкологических учреждениях.

Клинической базой кафедры детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО с момента ее создания является НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России со 150-кочным фондом. Это позволяет использовать огромный потенциал научно-практической деятельности Института, уникальный клинический материал, накопленный за более чем 40-летний период. Учащиеся и курсанты кафедры имеют возможность ознакомления с передовыми научно-техническими достижениями и концепциями в онкологии вообще и в детской онкологии в частности. Благодаря регулярно проводимым в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России научно-практическим конференциям, в том числе и с международным участием, школам, симпозиумам и другим мероприятиям, учащиеся кафедры под руководством специалистов высокого класса осваивают все этапы

диагностики и лечения злокачественных опухолей детского возраста. Кафедра располагает всем необходимым современным арсеналом учебно-методических средств: от хорошо оснащенной клинической базы до высококачественных технических средств обучения. Планируется открытие компьютерного и симуляционного классов.

Число курсантов, прошедших обучение на кафедре детской онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, с каждым годом увеличивается. Практически все детские онкологи страны учились именно здесь, и продолжают совершенствование своих знаний в рамках системы непрерывного образования. Широка география подготовки врачей по детской онкологии: от дальних регионов России на Дальнем Востоке до европейской части России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Сотрудники кафедры ведут большую практическую и научную работу, ежегодно выступают с докладами на значимых мероприятиях в России и за рубежом нашей страны, их статьи опубликованы как по онкологической тематике, так и по смежным врачевным специальностям в рейтинговых журналах. Профессионализм преподавателей находится в прямой зависимости от активности в научно-исследовательской работе и внедрения ее достижений в практику непосредственно и через учебный процесс. Все сотрудники кафедры имеют научные степени: 8 д.м.н. и 2 к.м.н., это ведущие специалисты в различных областях детской онкологии, имеющие огромный практический опыт (до 40 лет) в детской онкологии, возглавляющие научные группы международных кооперированных исследований. Лекции преподавателей кафедры часто включают материал, которого нет в учебниках, монографиях и даже обзорной литературе на русском языке. Это существенно облегчает знакомство слушателей с новыми достижениями детской онкологии, особенно для тех специалистов, для которых доступность новой литературы и других видов информации ограничена.

В 2019 г. кафедре присвоено имя ее основателя – академика Льва Абрамовича Дурнова.



Первый цикл кафедры детской онкологии, 1963 г.

The first cycle of the Department of Pediatric Oncology, 1963

Совещание главных внештатных детских специалистов гематологов и онкологов

24–25 января 2020 г. в НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева состоялось заседание профильной комиссии главных внештатных детских специалистов-гематологов и онкологов Минздрава России. В ее работе приняли участие более 150 специалистов из всех регионов России – главные специалисты, главные внештатные детские специалисты онкологи/гематологи и представители федеральных центров.

На заседании обсуждался ряд актуальных вопросов:

- пути реализации федеральных проектов «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям» и «Борьба с онкологическими заболеваниями»;
- обсуждение проектов клинических рекомендаций по лечению онкологических и гематологических заболеваний у детей;
- расширение участия субъектов Российской Федерации (РФ) в кооперированных исследованиях эффективности лечения гематологических и онкологических заболеваний у детей (для учреждений здравоохранения субъектов РФ);
- лекарственное обеспечение и лечение детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями;
- интеграция и организация кооперированных научных исследований эффективности лечения детей с гематологическими и онкологическими заболева-



ниями (для федеральных профильных учреждений здравоохранения).

Также на Совещании была представлена информация о деятельности Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО). В докладе С.Р. Варфоломеевой и К.И. Киргизова были озвучены основные проекты НОДГО по взаимодействию с органами власти, Национальной Медицинской Палатой и центрами детской онкологии и гематологии. Было доложено о ходе подготовки к I объединенному Конгрессу НОДГО и Российского общества детских онкологов, который состоится в Москве 21–23 мая 2020 г.

Добиться снижения смертности от рака невозможно без качественной ранней диагностики

28 января 2020 г. в Совете Федерации Федерально-го Собрания Российской Федерации (СФ) состоялся круглый стол на тему «Взаимодействие медицинских организаций с некоммерческими (НКО) и коммерческими организациями в рамках реализации проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Мероприятие провел член Комитета СФ по социальной политике В.И. Круглый.

«Добиться снижения смертности от рака невозможно без консолидации усилий всех заинтересованных сторон. Очень важно понять, что выполнение поставленных перед нами задач – это не только реализация региональных программ, закупка оборудования и организация амбулаторных центров онкологической помощи. Необходимо включить все наше общество в реализацию национального проекта «Здравоохранение»», – отметил сенатор.

Парламентарий подчеркнул, что помогут в этом как раз НКО, однако необходимо выработать единую стратегию.



О необходимости ранней диагностики напомнил президент НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Л.М. Рошаль. Он отметил, что в снижении влияния онкологических заболеваний на продолжительность жизни очень много факторов. Онкологи-

ческая помощь населению постоянно находится под пристальным вниманием.

Представители Министерства здравоохранения Российской Федерации предложили мотивировать россиян проходить диспансеризацию, во время которой можно выявить онкологию на ранних стадиях. В ведомстве сейчас думают, как это реализовать, и готовы ознакомиться с инициативами НКО.

Также в ходе заседания было предложено рассмотреть создание рабочей группы по разработке законодательных основ и механизмов, обеспечивающих широкие возможности оказания паллиативной помощи с участием НКО при лечебно-профилактических учреждениях.

Участники круглого стола обсудили перспективные возможности решения проблем с лекарственным обеспечением онкопациентов посредством НКО, изучили опыт совместной деятельности «Между-

народного союза помощи и поддержки пациентов» с региональными органами здравоохранения, определили формы и методы взаимодействия при оказании паллиативной помощи при участии НКО.

Согласно национальному проекту «Здравоохранение», к 2024 г. смертность от новообразований, в том числе злокачественных, должна снизиться до 185 случаев на 100 тыс. населения.

В мероприятии приняли участие руководитель департамента общественного здоровья, коммуникаций и экспертной деятельности Л.И. Летникова, президент Российского общества детских онкологов В.Г. Поляков, ответственный секретарь Национального общества детских гематологов и онкологов К.И. Киргизов, представители федеральных и региональных органов государственной власти, экспертного сообщества, НКО.

Вручение премии «Мы будем жить!»

3 февраля 2020 г. состоялась традиционная церемония вручения Национальной премии «Мы будем жить!», которая была организована «Международным союзом помощи и поддержки пациентов» (председатель — О.В. Вострикова) при поддержке Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО).

В рамках церемонии были вручены награды по результатам интернет-голосования, а также традиционно отмечены врачи детские-онкологи и гематологи, члены нашего Общества — в этом году ими стали А.П. Шапочник (Оренбург) и Д.Л. Сакун (Симферополь). В Москве были вручены награды победителям и номинантам — Т.Т. Валиеву (Москва), Л.М. Минкиной (Владивосток), О.И. Плаксиной (Нижний Новгород), М.В. Рубанской (Москва).

В номинации «Легенда» победу одержал академик РАН, д.м.н., профессор В.Г. Поляков.



Во вручении премии принимали участие президент НОДГО академик РАН, д.м.н., профессор А.Г. Румянцев и ответственный секретарь Общества к.м.н. К.И. Киргизов.

Путь к увеличению выживаемости

Эволютра

клофарабин

Для лечения острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей старше 1 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения по крайней мере двух предшествующих схем химиотерапии и при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии².

SANOFI GENZYME 

АО «Санофи Россия». 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: 8 (495) 721-14-00, факс: 8 (495) 721-14-11 www.sanofi.ru

* У пациентов с полным ответом без восстановления тромбоцитов (по данным открытого мультицентрового исследования II фазы по оценке эффективности клофарабина у детей с рефрактерным или рецидивирующим острым лимфобластным лейкозом)¹.

** ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

¹ Jha S., et al., J Clin Oncol. 2006 Apr 20;24(12):1917-23.

² Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭВОЛЬТРА, ЛП-003320 от 08.09.2016.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЭВОЛЬТРА

Регистрационный номер: ЛП-003320. **МНН:** клофарабин. **Торговое название:** Эволютра. **Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевое средство, антиметаболит. **Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий. **Код АТХ:** L01BB06. **Показания:** Лечение острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей старше 1 года с рецидивом или рефрактерностью к терапии после применения, по крайней мере, двух предшествующих схем химиотерапии и при отсутствии иных способов достижения стойкой ремиссии. Безопасность и эффективность были изучены у пациентов в возрасте не старше 21 года на момент постановки диагноза. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к клофарабину или вспомогательным веществам препарата; тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, возраст до 1 года (отсутствие данных о безопасности и эффективности в данной возрастной группе); беременность; период грудного вскармливания. **Побочные действия (см. полную версию инструкции):** Очень часто (>= 10%): фебрильная нейтропения; тремор; головная боль; «приливы» крови к кожным покровам; рвота, тошнота; диарея; повышенная утомляемость; повышение температуры тела; воспаление слизистых оболочек; синдром ладонно-подошвенной эритеродизестезии; зуд. Часто >= 1% и < 10%: септический шок, сепсис, бактериемия, пневмония, опоясывающий лишай, простой герпес, оральные кандидоз; синдром лизиса опухоли; нейтропения; гиперчувствительность; анорексия; снижение аппетита; дегидратация; ангина; беспокойство; изменения психического статуса; сонливость; периферическая neuropathia; парестезия; головокружение; тремор; гипоксия; перикардиальный выпот; тахикардия; артериальная гипотензия; синдром повышенной проницаемости капилляров; гематома; респираторный дистресс-синдром; носовое кровотечение; одышка; тахипноэ; кашель; кровоизлияния в слизистые оболочки полости рта; кровоточивость десен; кровавый стул; боли в животе; стоматит; боли в конечностях; проктиты; сыпь; сыпчатая оболочка полости рта; гипербилирубинемия; желтуха; вено-окклюзионная болезнь; повышение активности аланиламинотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ); полиорганная недостаточность; синдром системной воспалительной реакции; боль, отек, раздражительность, отек, чувство жара, чувство неумолимости; макуло-папулезная сыпь; петехии; эритема; зудящая сыпь; отслоение рогового слоя эпидермиса; генерализованная сыпь; ангионевроз; давления генерализованная эритема; гиперпигментация кожи; эритематозная сыпь; сыпь; зуд; гипергидроз; боли в конечностях, миалгия; боли в костях; боли в грудной клетке; артралгия; боли в области шеи и спины; гематурия; снижение массы тела; ушная. **Особые указания:** Препарат Эволютра представляет собой мощный противоопухолевый препарат с потенциально значимыми гематологическими и негематологическими нежелательными реакциями, в связи с чем необходимо учитывать возможность подавления функции костного мозга, развитие энтероколита, синдрома стивенса-джонсона и токсического эпидермального некролиза, синдрома системной воспалительной реакции, снижение артериального давления, почечной недостаточности, печеночной недостаточности. **Производитель (выполняющий контроль качества)** Джэнзайм Лтд, Великобритания. Genzyme Limited, United Kingdom. 37 Hollands Road, Haverhill, Suffolk, CB9 8PU, United Kingdom. **Претензии потребителей направлять по адресу в России:** АО «Санофи Россия», 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-14-00. Факс: (495) 721-14-11. www.sanofi.ru SARU.CLE.17.10.1827
Перед применением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению (регистрационное удостоверение ЛП-003320 от 08.09.2016).
Для специалистов здравоохранения.



Быстрота, надежность и стабильность эффекта в сочетании с высоким уровнем приверженности к терапии

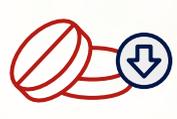
Эффективность терапии и качество жизни пациентов



Уменьшение
кровотечений⁶



Увеличение
вероятности
ремиссии^{2,8}



Уменьшение
применения других
медикаментов
для лечения ИТП^{1,3}



Улучшение
качества жизни^{4,5}



Снижение числа
госпитализаций⁷

Для пациентов от 1 года и старше,
резистентных к другим видам лечения¹

ИТП – идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура

1. Инструкция по применению препарата Энплейт. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. 2. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403. 3. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Value Health*. 2011;14(1):90-6. 5. Deuson B, Danese M, Mathias SD, et al. The burden of immune thrombocytopenia in adults: evaluation of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim. *J Med Econ*. 2012;15(9):956-76. 6. Gensheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1372-82. 7. Steurer M, Quidt P, Papadaki HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur J Haematol*. 2017;99(2):112-20. 8. Bussel JB, Wang X, Lopez A, et al. Case study of remission in adults with immune thrombocytopenia following cessation of treatment with the thrombopoietin mimetic romiplostim. *Hematology*. 2016;21(4):257-62.

Краткая информация о препарате ЭНПЛЕЙТ (NPLATE) ромиплостим (romiplostim), порошок для приготовления раствора для подкожного введения. ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ. Регистрационный номер: ЛСР-007739/09. Фармакологические свойства: Ромиплостим представляет собой Fc-пептидированный белок (пептидные антигены), участвующий в проведении сигнала и активации внутриклеточной трансдукции посредством связывания с рецепторами тромбопоэтина (ТПО) (также известный как cMPL) и индуцирующий увеличение образования тромбоцитов. Показания к применению: Хроническая идиопатическая (иммунная) тромбоцитопеническая пурпура у пациентов от одного года и старше, резистентных к другим видам лечения (например, глюкокортикостероидам, иммуноглобулину) (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Фармакологические свойства»). Противопоказания: Гиперчувствительность к действующему веществу препарата, к любому из вспомогательных веществ или к белкам E. Coli. Применение в период беременности и грудного вскармливания: Клинические данные о применении ромиплостима во время беременности отсутствуют. Ромиплостим не следует применять во время беременности, за исключением жесткой необходимости. Нет данных о проникновении ромиплостима в грудное молоко. Тем не менее, это возможно, и нельзя исключить риск для грудного ребенка. Принятие решения о продолжении/прекращении кормления грудью или продолжении/прекращении терапии ромиплостимом следует принимать, учитывая пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу лечения ромиплостимом для матери. Способ применения и дозы: Подробная информация приведена в инструкции по применению препарата. Энплейт следует назначать один раз в неделю в виде подкожной инъекции. Начальная доза ромиплостима составляет 1 мкг/кг фактической массы тела. Не следует превышать максимальную ежедневную дозу 10 мкг/кг. При исчезновении ответа на лечение или невозможности поддержания стабильного количества тромбоцитов при лечении ромиплостимом в рекомендованных дозах, необходимо установить причину потери ответа. Прекращение лечения: Лечение ромиплостимом следует прекратить, если количество тромбоцитов не увеличивается до уровня, достаточного для предотвращения клинически значимого кровотечения после 4 недель терапии ромиплостимом в максимальной дозе 10 мкг/кг. Подробная информация приведена в инструкции по применению препарата. Очень часто (ITP): гиперчувствительность, головная боль, часто (варикозный синдром) со стороны костного мозга, тромбоцитопения, антитромбоцитарный ответ, бессонница, головокружение, мигрень, парестезии, прилив крови, эмблия легкой атлетики, тошнота, диарея, боль в животе, запор, диспепсия, зуд, экзема, сыпь, артралгия, миалгия, мышечный спазм, боль в конечностях, боль в спине, боль в костях, утомляемость, периферический отек, гриппоподобное состояние, боль, астения, миалгия, озноб, реакции в месте инъекции, ушиб; редко: грипп, местная инфекция, назофарингит, множественная миелома, миелофиброз, анемия, апластическая анемия, недостаточность костного мозга, лейкоцитоз, спленомегалия, тромбоцитемия, увеличение количества тромбоцитов, аномальное количество тромбоцитов, непереносимость алкоголя, анорексия, снижение аппетита, дегидратация, подагра, депрессия, необычные эквиваленты, клонические судороги, дисгевзия, гипестезия, гипогевзия, периферическая невропатия, тромбоз полерочного синуса, субкожно-интравенное кровоизлияние, нарушение аккомодации, слепота, расстройство зрения, зуд глаз, повышение слезоотделения, отек диска зрительного нерва, нарушение зрительного восприятия, головноекружение, инфаркт миокарда, увеличение частоты сердечных сокращений, тромбоз глубоких вен, гипотония, эмблия периферических сосудов, ишемия периферических сосудов, флебит, поверхности тромбофлебит, тромбоз, кашель, ринорея, ощущение сухости в горле, одышка, задержка нос, боль при вдыхании, рвота, кровотечение из прямой кишки, неприятный и запах изо рта, диспепсия, рефлюкс-эзофагит, гематома (повышение неэластичности крови в каплях масса), кровотечение из ротовой полости, дискомфорт в области живота, стоматит, изменение цвета зубов, тромбоз воротной вены, повышение уровня трансаминаз печени, алоpecia, реакции фоточувствительности, акне, контактный дерматит, сухость кожи, экзема, зрительная сыпь, нарушение роста волос, прыщи, геморрагическая сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь, узелковое утолщение на коже, изменение запаха кожи, крапивница, мышечное напряжение, мышечная слабость, боль в плече, мышечные подергивания, наличие белка в моче, кровотечение из влагалища, геморагии в месте инъекции, боль в грудной клетке, раздражительность, недомогание, отек лица, чувство жажды, ощущение беспокойства, повышение артериального давления, повышение концентрации лактата/дигидрогена крови, повышение температуры тела, снижение массы тела, повышение массы тела. Неблагоприятные реакции, полученные из спонтанного репортрирования

включают: нарушения со стороны сосудистой системы: эритроцитопения. Передозировка: В случае передозировки количество тромбоцитов может повышаться и привести к тромбоэмболическим осложнениям. Если количество тромбоцитов возрастает стремительно, следует прекратить прием препарата Энплейт и далее тщательно наблюдать за уровнем тромбоцитов. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия: Необходимо контролировать количество тромбоцитов при одновременном назначении ромиплостима с другими препаратами для лечения ИТП, с целью недопущения увеличения количества тромбоцитов за пределы рекомендуемого диапазона. Применение глюкокортикостероидов, даназола и азатиоприна может быть снижено или прекращено при одновременном применении данных препаратов с ромиплостимом. Необходимо контролировать количество тромбоцитов при сокращении или отмене других препаратов для лечения ИТП, для того, чтобы предотвратить уменьшение количества тромбоцитов ниже рекомендуемого. Особые указания: Подробная информация приведена в инструкции по применению препарата. Следующие особые указания и меры предосторожности основаны на явлениях, которые наблюдались, либо могут произойти в результате фармакологического действия стимуляторов рецепторов к тромбопоэтину (ТПО). Рецидив тромбоцитопении и кровотечение после отмены лечения: После отмены ромиплостима возможен рецидив тромбоцитопении. В случае если отмена ромиплостима происходит на фоне применения антикоагулянтов или антиагрегантов, повышается риск кровотечения. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением для своевременного выявления уменьшения числа тромбоцитов и предотвращения кровотечения после отмены ромиплостима. Повышение ретикулина в костном мозге: Повышение концентрации ретикулина в костном мозге считается следствием стимуляции рецепторов к ТПО, приводящего к увеличению количества мегакарицитов в костном мозге, что может впоследствии способствовать выделению цитокинов. Повышение концентрации ретикулина можно заподозрить по морфологическим изменениям периферических клеток крови, и определить количество биопсии костного мозга. Таким образом, перед началом и во время лечения ромиплостимом рекомендуется проводить исследования мазка периферической крови и подсчет количества клеток крови. В случае потери эффективности, или обнаружения патологии в мазке периферической крови у пациента следует отменить ромиплостим, провести физикальное обследование, и рассмотреть вопрос о проведении биопсии костного мозга с окрашиванием на ретикулин. Тромбоцитический/тромбоэмболические осложнения: Количество тромбоцитов, превышающее норму, является теоретическим фактором риска развития тромбоцитического/тромбоэмболических осложнений. При применении в рутинной практике наблюдались случаи тромбоцитического/тромбоэмболических осложнений. Прогрессия имеющегося миелодиспластического синдрома (МДС). Стимуляторы рецепторов ТПО являются факторами роста, которые приводят к росту клеток-предшественников гемопоэза, дифференцировке и выработке тромбоцитов. Рецептор ТПО преимущественно располагается на поверхности клеток миелоидного ряда, экспрессия рецепторов ТПО на клетках солидных опухолей не подтверждена. Существует теоретический риск, что стимуляторы рецепторов ТПО могут стимулировать прогрессирование имеющегося МДС. Соотношение польза/риск для ромиплостима не установлено для пациентов с МДС или другими заболеваниями (кроме ИТП). Отсутствие ответа на терапию ромиплостимом: При потере ответа на лечение или невозможности поддержания стабильного количества тромбоцитов при лечении ромиплостимом в рекомендованных дозах, необходимо установить причинные факторы, включая иммуногенность и увеличение концентрации ретикулина в костном мозге. Ошибки при применении препарата: У пациентов, получающих Энплейт, сообщалось о медицинских ошибках, включающих передозировку и введение недостаточной дозы. Передозировка может привести к увеличению количества тромбоцитов, и, как следствие, развитию тромбоцитического/тромбоэмболических осложнений. При чрезмерном увеличении количества тромбоцитов, необходимо прекратить лечение Энплейтом и контролировать количество тромбоцитов. Возобновлять лечение Энплейтом необходимо в соответствии с рекомендациями по дозированию и способу применения. Введение недостаточной дозы может привести к образованию меньшего, чем ожидалось, количества тромбоцитов и вероятности возникновения кровотечения. У пациентов, получающих Энплейт, необходимо контролировать количество тромбоцитов. Влияние ромиплостима на красные и белые клетки крови: Изменения количества красных (уменьшение) и белых (увеличение) клеток крови наблюдались во время доклинических исследований токсичности препарата (у крыс и обезьян), но не у пациентов с ИТП. Следует определить необходимость контроля данных параметров у пациентов, получающих лечение ромиплостимом.