

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

2' **2023**
TOM/VOL. 10

Издаётся с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

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

В НОМЕРЕ:

**Оригинальные исследования
и обзоры литературы**

Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community



Фото к материалу из рубрики «Наша история»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



MedInfo@Roche

**Актуальная, оперативная, основанная
на доказательствах информация
о препаратах компании «Рош»**

Надежно.
Индивидуально.
Своевременно.



+7 (495) 229-29-99



moscow.medinfo@roche.com



medinfo.roche.com/ru/ru.html



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

2' 2023

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
И ОНКОЛОГИИ (РЖДГиО)

2014

создание журнала

2015

регистрация в CrossRef,
идентификатор DOI

2015

регистрация в РИНЦ

2017

включен в Перечень ВАК

2020

включен в базу данных
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

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, 2023
© ООО «Графика», 2023

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.rf
E-mail: info@nodgo.org

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, президент Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Киргизов Кирилл Игоревич, к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, исполнительный директор Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЕ СЕКРЕТАРИ

Шаманская Татьяна Викторовна, к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей 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 им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ответственный секретарь Российского общества детских онкологов и гематологов (Москва, Россия)

Учредитель:
Национальное общество детских
гематологов и онкологов (НОДГО)
<https://nodgo.org/>

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

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка на
«Российский журнал детской гематологии
и онкологии» обязательна.
Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых рекламных материалов.

Руководитель проекта, размещение рекламы
В.А. Клоковкин
E-mail: vak@nodgo.org

Заведующая редакцией Т.В. Клоковкина
E-mail: tvk@nodgo.org
Дизайн Я.В. Свирякина
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2023. Том 10. № 2. 1—140.

Отпечатано в типографии ООО «Графика»
Тираж 1000 экз.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Атауллаханов Фазол 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)

Белогурова Маргарита Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», профессор кафедры педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России, ведущий научный сотрудник института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Валиев Тимур Теймуразович, д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва, 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)

Жарков Павел Александрович, д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, руководитель отдела патологии гемостаза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Москва, Россия)

Зубаровская Людмила Степановна, д.м.н., заместитель директора по трансплантации, руководитель отдела детской онкологии, гематологии и трансплантологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Казанцев Илья Викторович, к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, ассистент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии им. проф. Б.В. Афанасьева ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

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

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

Киселевский Михаил Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Кулева Светлана Александровна, д.м.н., профессор, заведующая детским онкологическим отделением, ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации, профессор учебно-методического отдела ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению г. Санкт-Петербурга (Санкт-Петербург, Россия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, академик РАН, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» 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 Института 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., профессор, 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, главный внештатный детский специалист гематолог-онколог Минздрава России (Москва, Россия)

Поляков Владимир Георгиевич, академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий детским онкологическим отделением хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухоль головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Рубанская Марина Владимировна, к.м.н., заведующая детским онкологическим отделением № 1 (химиотерапия опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Румянцева Александр Григорьевич, академик РАН, д.м.н., профессор, научный руководитель ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, член правления Союза педиатров (Москва, Россия)

Румянцева Сергей Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой онкологии, гематологии и лучевой терапии педиатрического факультета 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, председатель проблемной комиссии «Внутрибольничные инфекции» научного совета РАН по эпидемиологии, инфекционным и паразитарным заболеваниям (Москва, Россия)

Фечина Лариса Геннальевна, 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

Вилдих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

Лиштон 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)



RSPOH

"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

2' 2023

RUSSIAN JOURNAL

OF PEDIATRIC HEMATOLOGY AND ONCOLOGY

2014

journal creation

2015

registration in CrossRef,
DOI

2015

registration in the RSCI

2017

included in the List of the
Higher Attestation Commission

2020

included in the database
Scopus

Science Index

ИФ РИНЦ 0,516
H-INDEX 8,3

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, 2023

© JSC "Graphica", 2023

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.rf](mailto:info@nodgo.org)

E-mail: info@nodgo.org

CHIEF EDITOR

Varfolomeeva Svetlana R., *Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, President of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

DEPUTY CHIEF EDITOR

Kirgizov Kirill I., *Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Director of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

EXECUTIVE SECRETARIES

Shamanskaya Tatyana V., *Cand. of Sci. (Med.), Physician, Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research 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 named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Executive Secretary of Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists (Moscow, Russia)*

Founder:

National Society of Pediatric Hematologists and
Oncologists (NSPHO).
<https://nodgo.org/>

Publisher:

JSC "Graphica",
5 Novolesnaya St., Moscow, Russia, 127055
<https://journal.nodgo.org/jour>

In case of or partial reprint, reference to the
"Russian Journal of Pediatric Hematology and
Oncology" is mandatory.
The editorial board is not responsible
for advertising content.

Project Head, advertising V.A. Klyukovkin
E-mail: vak@nodgo.org

Managing Editor T.V. Klyukovkina
E-mail: tvk@nodgo.org
Designer Ya.V. Sviryakina
Corrector V.D. Morozova
Journal subscription
E-mail: podpiska@nodgo.org

Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology
2023. Vol. 10. № 2. 1–140.

Printed in JSC "Graphica"
Circulation: 1,000 copies

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)

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) named after N.P. Napalkov, Professor of the Department of Pediatrics, Medical and Social Expertise and Rehabilitation of Disabled Children at Saint-Petersburg Postgraduate Institute of Medical experts of the Ministry of Labor and Social Protection of Russia, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

Valiev Timur T., Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Professor at the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia (Moscow, 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)

Zharkov Pavel A., Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department of Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Zubarovskaya Ludmila S., Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Transplantation, Head of the Department of Pediatric Oncology, Hematology and Transplantology at Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Professor for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

Kazantsev Ilya V., Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the 2nd Pediatric Transplant Department of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, Teaching Fellow for Hematology, Transfusiology and Transplantation Chair named after Professor B.V. Afanasyev at Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (S.-Petersburg, Russia)

Kazaryan 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 at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kiselevsky Mikhail V., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity of the Research Institute of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kulyova Svetlana A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Pediatric Oncology Department, Leading Researcher of the Research Department of Innovative Therapeutic Oncology and Rehabilitation Methods, Professor of the Training and Methodology Department at N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of Department of Oncology, Pediatric Oncology and Radiotherapy at Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of Russia, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist of the Committee for Health of Saint-Petersburg (S.-Petersburg, Russia)

Kushlinsky Nikolay E., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry Research Institute of Clinical Oncology named after N.N. Trapeznikov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, 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 Institute 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 Physician for Clinical Work 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, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Polyakov Vladimir G., Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment Methods with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Head of the Pediatric Oncology Department named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rubanskaya Marina V., Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department № 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Rumyantsev Alexander G., Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Scientific Director of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, a member of the Union of Pediatricians (Moscow, Russia)

Rumyantsev Sergey A., Dr. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Members of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy Faculty of Pediatrics at 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)



МЕДИЦИНА
dentex

КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ ЦСО



МЕДИЦИНА
dentex

8 (800) 101 10 04
www.meddentex.ru

МОСКВА
125284,
Хорошевское шоссе,
д. 12, корп. 1, 3-й этаж
info@dentex.ru

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
191123,
ул. Радищева, д. 39,
литер Д, оф. 306
spb@dentex.ru

КРАСНОДАР
350049,
ул. Бабушкина,
д. 179/1, 1-й этаж
krasnodar@dentex.ru

САМАРА
443093,
ул. Мяги,
д. 10А, оф. 114
samara@dentex.ru

КАЗАНЬ
420124,
ул. Меридианная,
26А, оф. 16-17А
kazan@dentex.ru

ЕКАТЕРИНБУРГ
620144,
ул. Шейнкмана,
д. 119
ekb@dentex.ru

КРАСНОЯРСК
660064,
ул. Регатная,
д. 4, пом. 323
krsk@dentex.ru

ОТ РЕДАКЦИИ
1 июня – День защиты детей!
10
ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ
Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа
11

Л.А. Смирнова, А.М. Митрофанова, Н.Н. Меркулов, М.В. Телешова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Г. Ускова, А.П. Шапочник, М.А. Раков, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, Д.Л. Сакун, Г.Р. Казарян, А.П. Троицкая, Е.П. Ерега, Е.Н. Богатырева, В.Б. Махонин, М.В. Борисова, И.В. Осипова, И.Н. Скапенков, Н.С. Грачёв, Т.В. Шаманская, Д.М. Коновалов, Д.Ю. Качанов

Первичное эндопротезирование орбиты силиконовым имплантом у пациентов с ретинобластомой
28

А.В. Котельникова, В.А. Яровая, Т.Л. Ушакова, Е.П. Судакова, А.Д. Матяева, А.Г. Галбацова, А.А. Яровой

Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы
34

Е.Е. Зеленова, В.М. Козлова, О.В. Югай, Ю.А. Кюн, Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова

Возможности физиотерапии при реабилитации детей и подростков, перенесших онкологические заболевания
44

Е.В. Жуковская, Н.Е. Филиппова, Д.А. Волков, А.Ф. Карелин

Состояние онкологической помощи в России: дети (0–14 лет), заболеваемость, смертность, погодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть I
54

В.М. Мерабишвили

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований печени у детей с помощью метода количественной оценки данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии
63

Е.А. Петраш, М.А. Шориков, Е.В. Михайлова, Т.Р. Панферова, А.Л. Никулина, А.А. Петраш

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ
Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии
71

М.В. Рыжова, Л.В. Ольхова, Л.В. Шишкина, А.В. Голанов, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Ю.М. Забродская, В.А. Григоренко, А.Е. Друй, Л.И. Папуша

Химиоиммунотерапия нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения
77

Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская

Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы
92

М.С. Корнеева, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение перстневидноклеточного рака желудка у ребенка. Эндоскопическая диагностика	99
<i>В.В. Лозовая, О.А. Гусарова, О.А. Малихова, Н.С. Бесова, А.М. Сулейманова, Ю.В. Сinyaгина, А.О. Туманян</i>	

РЕЗОЛЮЦИИ

Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (г. Санкт-Петербург, 31 марта 2023 г., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)	107
Резолюция по итогам круглого стола « <i>NTRK</i> -позитивные опухоли: диагностика и лечение»	112
Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией <i>PIK3CA</i>)	117
Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией <i>PIK3CA</i>). Английская версия	124

НАША ИСТОРИЯ

К 30-летию Центра детской онкологии и гематологии г. Екатеринбурга	131
--	-----

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

Конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология»	138
II Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей	138
Члены РОДОГ приняли участие в Симпозиуме онкологов Республики Таджикистан	138
Члены РОДОГ приняли участие в Конгрессе SIOP Asia 2023 в Ереване	138
IV Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»	139
Выездной семинар «Новые технологии в детской онкологии и гематологии: Сибирский федеральный округ»	139
Евразийская Школа детского онколога и гематолога	139

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ	140
-------------------------------	------------

FROM EDITION

June 1 – Children's Day

10

ORIGINAL STUDIES

Renal cell carcinoma in children: the results of retrospective analysis

11

L.A. Smirnova, A.M. Mitrofanova, N.N. Merkulov, M.V. Teleshova, D.G. Akhaladze, N.G. Uskova, A.P. Shapochnik, M.A. Rakov, A.A. Rumyantsev, I.V. Fisyun, D.L. Sakun, G.R. Kazaryan, A.P. Troitskaya, E.P. Erega, E.N. Bogatyreva, V.B. Makhonin, M.V. Borisova, I.V. Osipova, I.N. Skapenkov, N.S. Grachev, T.V. Shamanskaya, D.M. Konovalov, D.Yu. Kachanov

Primary endoprosthetics of the orbit with a silicone implant in patients with retinoblastoma

28

A.V. Kotelnikova, V.A. Yarovaya, T.L. Ushakova, E.P. Sudakova, A.D. Matyaeva, A.G. Galbatsova, A.A. Yarovoy

Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma

34

E.E. Zelenova, V.M. Kozlova, O.V. Yugay, Yu.A. Kyun, T.L. Ushakova, S.N. Mikhailova, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova

Possibilities of physiotherapy in the rehabilitation of children and adolescents who have undergone oncohematological diseases

44

E.V. Zhukovskaya, N.Ye. Filippova, D.A. Volkov, A.F. Karelin

The state of oncology care in Russia: children (0–14 years old), morbidity, mortality, year-by-year lethality (populated study at the federal district level). Part I

54

V.M. Merabishvili

Differential diagnosis of benign and malignant liver tumors in children using the method of quantitative assessment of multiparametric magnetic resonance imaging data

63

E.A. Petrash, M.A. Shorikov, E.V. Mikhailova, T.R. Panferova, A.L. Nikulina, A.A. Petrash

LITERATURE REVIEWS

The principles of therapy for modern diagnosis of brain tumors in children, which determine the prescription of the drugs

71

M.V. Ryzhova, L.V. Olkhova, L.V. Shishkina, A.V. Golanov, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, A.N. Kislyakov, D.A. Skobeev, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, Yu.M. Zabrodskaya, V.A. Grigorenko, A.E. Druy, L.A. Papusha

Neuroblastoma chemoimmunotherapy: current results and application prospects

77

N.S. Ivanov, D.Yu. Kachanov, T.V. Shamanskaya

Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis. Literature review

92

M.S. Korneeva, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

CLINICAL CASES

A clinical case of signet ring cell carcinoma of stomach in a child. Endoscopic diagnostics <i>V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova, O.A. Malikhova, N.S. Besova, A.M. Suleymanova, Yu.V. Sinyagina, A.O. Tumanyan</i>	99
---	----

RESOLUTIONS

Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation “Targeted and immunotherapy of tumors of the central nervous system in children” (St. Petersburg, March 31, 2023, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia)	107
Resolution on the results of the round table “ <i>NTRK</i> -positive tumors: diagnosis and treatment”	112
Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (<i>PIK3CA</i> -related overgrowth spectrum). Russian version	117
Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (<i>PIK3CA</i> -related overgrowth spectrum)	124

OUR HISTORY

To the 30 th anniversary of the Center for Pediatric Oncology and Hematology in Yekaterinburg	131
--	-----

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

Conference “FLORES VITAE. Pediatrics and Neonatology”	138
II School for the Diagnosis and Treatment of Rare Tumors in Children	138
Members of RSPOH took part in the Symposium of Oncologists of the Republic of Tajikistan	138
Members of RSPOH took part in the SIOP Asia 2023 Congress in Yerevan	138
IV Scientific-practical Conference “Innovative Methods of Treatment of Oncological and Hematological Diseases in Children”	139
Field Seminar “New Technologies in Pediatric Oncology and Hematology: Siberian Federal District”	139
Eurasian School of Pediatric Oncology and Hematology	139

INFORMATION FOR AUTHORS

140

1 июня – День защиты детей!

1 июня 1950 г. был впервые проведен Международный день защиты детей. Впоследствии праздник стали отмечать ежегодно по всему миру. А основным правовым документом, который рассматривает права детей на международном уровне, стала Конвенция о правах ребенка, принятая ООН 20 ноября 1989 г. Конвенцию подписала 61 страна, а в июле 1990 г. она была ратифицирована СССР.

Члены РОДОГ считают День защиты детей еще одним своим профессиональным праздником. Ежегодно в этот день члены сообщества привлекают внимание общества и государства к наиболее уязвимым и незащищенным категориям пациентов, а также к наболевшим проблемам детского здравоохранения.

Мы желаем всем детям чистого голубого неба, веселых затей и замечательных друзей, счастливого детства и волшебных чудес, ярких увлечений и интересных приключений. Мы очень хотим, чтобы все дети были здоровы!

С уважением, редакция РЖДГО

Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа

Л.А. Смирнова¹, А.М. Митрофанова¹, Н.Н. Меркулов¹, М.В. Телешова¹, Д.Г. Ахаладзе¹, Н.Г. Ускова¹, А.П. Шапочник², М.А. Раков³, А.А. Румянцев⁴, И.В. Фисюн⁵, Д.Л. Сакун⁶, Г.Р. Казарян⁷, А.П. Троицкая⁸, Е.П. Ерега⁹, Е.Н. Богатырева¹⁰, В.Б. Махонин¹¹, М.В. Борисова¹², И.В. Осипова¹³, И.Н. Скапенков¹⁴, Н.С. Грачёв¹, Т.В. Шаманская¹, Д.М. Коновалов¹, Д.Ю. Качанов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, Саморы Машела, 1;

²ГАУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

³ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100;

⁴КБУЗ АК «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 656019, Барнаул, ул. Гуцина, 179;

⁵БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4;

⁶ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, 295034, Симферополь, ул. Титова, 71;

⁷БУ ХМАО — Югры «Нижевартовская окружная клиническая детская больница»; Россия, 628609, Нижневартовск, ул. Северная, 30;

⁸ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

⁹КГБУЗ «Детская краевая клиническая больница имени А.К. Пиотровича» Минздрава Хабаровского края; Россия, 680003, Хабаровск, ул. Прогрессивная, 6;

¹⁰БУЗ УР «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Удмуртской Республики; Россия, 426009, Ижевск, ул. Ленина, 79;

¹¹ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;

¹²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 660074, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а;

¹³ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

¹⁴ОСП Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117

Контактные данные: Лилия Андреевна Смирнова Liliya.smirnova94@mail.ru

Актуальность. Почечно-клеточная карцинома (ПКК) — редкая опухоль детского возраста, на долю которой приходится 2–4 % опухолей почек у детей и подростков. Целым рядом недавно проведенных исследований показано, что ПКК, развивающаяся в педиатрическом возрасте, отличается по спектру гистологических вариантов, клиническому течению и прогнозу от ПКК у взрослых пациентов.

Цель настоящего исследования — ретроспективный анализ клинических и морфологических характеристик ПКК, а также результатов терапии пациентов с диагнозом, верифицированным в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПКК за период с 01.2012 по 05.2022 г. В указанный период времени в условиях Центра на базе патологоанатомического отделения зарегистрированы 42 пациента в возрасте от 0 до 18 лет с подтвержденным диагнозом ПКК. Из них в настоящий анализ включены 28 больных с известными клиническими данными, из которых 11 пациентам первичное хирургическое лечение проведено в Центре. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, морфологические варианты ПКК, объем проведенной терапии, включая особенности выполненного хирургического вмешательства. Оценка распространенности процесса проводилась по классификации TNM. Пациенты получали лечение по протоколам группы SIOP-RTSG (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). Анализ результатов проведен на 01.06.2022.

Результаты. В общей группе пациентов ($n = 42$) распределение по гистологическим типам было представлено следующим образом: папиллярный — 16/42 (38,0 %), транслокационный — 12/42 (28,6 %), светлоклеточный — 5/42 (11,9 %), хромофобный — 4/42 (9,5 %), ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы — 2/42 (4,8 %), транслокационный в сочетании с папиллярным — 1/42 (2,4 %), тубулокистозный — 1/42 (2,4 %), неуточненный тип — 1/42 (2,4 %). Последующий углубленный анализ проведен на группе из 28 пациентов. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПКК составила 11,0 года (разброс — 3,0–16,9 года). Распределение по полу: соотношение мальчики:девочки — 1,1:1. Медиана объема опухоли ($n = 27$) была равна 44 см³ (разброс — 1,8–547,7 см³). Клиническая картина включала пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 5$), интоксикационный синдром ($n = 5$), болевой синдром ($n = 4$), энурез ($n = 1$), макрогематурию ($n = 1$), в 12 случаях опухоль выявлена случайно. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 2,5 мес (разброс — 0,5–40,3 мес). Распределение по клиническим стадиям по системе TNM было следующим: T1 — 22 (78,5 %) случая, T2 — 4 (14,3 %), T3 — 1 (3,6 %), Tx — 1 (3,6 %). По результатам постхирургического стадирования отмечено следующее распределение по стадиям N: N0 — 15 (53,6 %), N1 — 4 (14,3 %), Nx — 9 (32,1 %). Стадия M0 подтверждена у 22 (79 %) пациентов; 6 (21 %) больных не дообследованы,

стадия трактовалась как Мх преимущественно за счет отсутствия результатов остеосцинтиграфии. Следует отметить, что доказанные отдаленные метастазы на момент постановки диагноза не выявлены ни у одного пациента. Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) без гистологической верификации проведена 9 (32,1 %) больным. При оценке размеров опухоли после предоперационной ПХТ отмечено сокращение образования у 2 пациентов, отсутствие динамики – у 7. Хирургическое лечение проведено всем детям. Инициальная толстоигольная биопсия с последующей операцией – 6 (21,4 %) пациентам, 1 (3,6 %) больному инициально выполнена лапароскопическая биопсия пораженного забрюшинного лимфатического узла (ЛУ). В 1 (3,6 %) случае проведена биопсия с последующей химиотерапией. В 3 наблюдениях биопсия была неинформативной и в 2 проводилась повторная биопсия. Первичная операция выполнена 11 (39,3 %) пациентам. R0-резекция достигнута в 22 (78,6 %) случаях, R1-резекция доказана в 2 (7,1 %) наблюдениях, в 4 (14,3 %) края резекции не подлежали оценке (Rх). В 2 случаях отмечались осложнения хирургического лечения: в 1 – интраоперационный разрыв опухоли, в 1 – ишемическая нефропатия после лапароскопической резекции почки. Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического подтверждения в условиях Центра. В группе из 28 пациентов преобладали транслокационный (n = 9, 32,1 %) и папиллярный (n = 9, 32,1 %) варианты. Расхождение диагнозов/гистологических подтипов ПКК между локальной патоморфологической лабораторией и референсом в Центре было отмечено в 7 (25 %) случаях. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,9 мес (разброс – 0,4–78,0 мес). Из 28 детей живы 26 (92,8 %). Прогрессия заболевания наблюдалась в 2 случаях с развитием отдаленных метастазов в сроки 1,6 и 12,8 мес, данные пациенты погибли.

Выводы. ПКК – редкий вид опухоли почек у детей. Папиллярный и транслокационный ее варианты являются преобладающими в педиатрической популяции. В настоящий момент радикальная нефрэктомия с обязательным морфологическим исследованием региональных ЛУ рассматривается в качестве стандартного лечения, при этом в некоторых случаях может быть рассмотрена органосохраняющая операция. Обязательным является междисциплинарное обсуждение тактики ведения и выполнение хирургического лечения в центрах, специализирующихся на педиатрической онкоурологии.

Ключевые слова: почечно-клеточная карцинома, дети, подростки, транслокационный тип почечно-клеточной карциномы, TFE3, TFEB

Для цитирования: Смирнова Л.А., Митрофанова А.М., Меркулов Н.Н., Телешова М.В., Ахаладзе Д.Г., Ускова Н.Г., Шапочник А.П., Раков М.А., Румянцев А.А., Фисюн И.В., Сакун Д.Л., Казарян Г.Р., Троицкая А.П., Ерега Е.П., Богатырева Е.Н., Махонин В.Б., Борисова М.В., Осипова И.В., Скапенков И.Н., Грачёв Н.С., Шаманская Т.В., Коновалов Д.М., Качанов Д.Ю. Почечно-клеточная карцинома у детей: результаты ретроспективного анализа. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):11–27.

Информация об авторах

Л.А. Смирнова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

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

Н.Н. Меркулов: врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

М.В. Телешова: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

Д.Г. Ахаладзе: д.м.н., руководитель отдела торакоабдоминальной хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: d.g.akhaldaze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

Н.Г. Ускова: к.м.н., старший научный сотрудник отдела торакоабдоминальной хирургии, врач-детский хирург отделения онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

А.П. Шапочник: к.м.н., главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Оренбургской области, заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

М.А. Раков: заведующий отделением гематологии, онкологии и химиотерапии Брянской областной детской больницы, e-mail: dgrakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>

А.А. Румянцев: к.м.н., врач-детский онколог АККЦОМД, e-mail: aroum1@mail.ru

И.В. Фисюн: врач-гематолог, заведующий отделением детской онкологии и гематологии НКМЦМПМД им. З.И. Круглой, e-mail: fisyn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения онкогематологии РДКБ (Симферополь), e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>

Г.Р. Казарян: врач-детский гематолог, онколог, заведующая детским онкологическим отделением НОКДБ, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

А.П. Троицкая: врач-детский онколог отделения гематологии и химиотерапии ОДКБ (Ярославль), e-mail: gematologia@odkb76.ru

Е.П. Ерега: врач-детский онколог, заведующая отделением детской онкологии и гематологии ДККБ им. А.К. Пиотровича, e-mail: atgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>

Е.Н. Богатырева: врач-детский онколог отделения гематологии РДКБ (Ижевск), e-mail: gem13rdkb@yandex.ru

В.Б. Махонин: врач-детский онколог высшей квалификационной категории гематологического отделения РДКБ (Уфа), e-mail: machonin76@mail.ru

М.В. Борисова: к.м.н., врач-гематолог, детский онколог высшей квалификационной категории КККЦОМД, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава Красноярского края, e-mail: bmv-2012@bk.ru

И.В. Осипова: заведующая детским онкологическим отделением ДРКБ (Казань), e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

И.Н. Скапенков: врач-детский онколог, заведующий отделением хирургической онкологии РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skapenkoff@mail.ru

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

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Д.М. Коновалов: к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: dmk_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: Denis.Kachanov@fcho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Вклад авторов

Л.А. Смирнова: обзор публикаций по теме статьи, сбор материала и анализ полученных данных, подготовка списка литературы, написание текста статьи

А.М. Митрофанова: сбор данных, подготовка гистологических рисунков и их описание, научное редактирование статьи

Н.Н. Меркулов, М.В. Телешова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Г. Ускова, А.П. Шапочник, М.А. Раков, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, Д.Л. Сакун, Г.Р. Казарян, А.П. Троицкая, Е.П. Ерега, Е.Н. Богатырева, В.Б. Махонин, М.В. Борисова, И.В. Осипова, И.Н. Скапенков, Н.С. Грачев, Т.В. Шаманская, Д.М. Коновалов: сбор данных, научное редактирование статьи

Д.Ю. Качанов: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, анализ полученных данных, научное редактирование статьи, написание текста статьи, составление резюме

Renal cell carcinoma in children: the results of retrospective analysis

L.A. Smirnova¹, A.M. Mitrofanova¹, N.N. Merkulov¹, M.V. Teleshova¹, D.G. Akhaladze¹, N.G. Uskova¹, A.P. Shapochnik², M.A. Rakov³, A.A. Rumyantsev⁴, I.V. Fisyun⁵, D.L. Sakun⁶, G.R. Kazaryan⁷, A.P. Troitskaya⁸, E.P. Erega⁹, E.N. Bogatyreva¹⁰, V.B. Makhonin¹¹, M.V. Borisova¹², I.V. Osipova¹³, I.N. Skapenkov¹⁴, N.S. Grachev¹, T.V. Shamanskaya¹, D.M. Kononov¹, D.Yu. Kachanov¹

¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ²Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ³Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ⁴Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 179 Gushchina St., Barnaul, 656019, Russia; ⁵Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Oktyabrskaya St., Orel, 302028, Russia; ⁶Republican Children's Clinical Hospital; 77 Titova St., Simferopol, Crimea, 295034, Russia; ⁷Nizhnevartovsk Regional Children's Clinical Hospital; 30 Severnaya St., Nizhnevartovsk, 628609, Russia; ⁸Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutayevskoe Shosse, Yaroslavl, 150042, Russia; ⁹Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory; 6 Progressivnaya St., Khabarovsk, 680003, Russia; ¹⁰Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic; 79 Lenina St., Izhevsk, 426009, Russia; ¹¹Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan; 98 Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia; ¹²Krasnoyarsk Regional Clinical Center of the Protection of the Maternal and Childhood Health; 2a Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660074, Russia; ¹³Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg tract, Kazan, 420138, Russia; ¹⁴Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Renal cell carcinoma (RCC) is a rare malignant renal tumor in children, which accounts for 2–4 % of pediatric and adolescent's kidney malignancies. A number of recent studies have shown that RCC developing in pediatric age differs in the spectrum of histological variants, clinical course and prognosis from RCC in adult patients.

The aim of the study – retrospective analysis of the clinical and morphological characteristics of RCC, as well as the results of therapy of patients with a diagnosis verified in the Department of Pathology in Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia (Center).

Materials and methods. Retrospective analysis of patients with a histologically confirmed diagnosis RCC for the period 01.2012–05.2022 was done. During the specified period of time in the Department of Pathology in Center 42 patients with a confirmed diagnosis of RCC aged 0 to 18 years were registered. Out of 42 registered patients with RCC, 28 patients with known clinical data were included in this analysis, of which 11 patients underwent primary surgical treatment in Center. Demographic characteristics, clinical data, morphological variants of RCC, the volume of therapy performed, including the features of the performed surgical intervention were analyzed. The assessment of stage was carried out according to the TNM classification. Patients were treated according to the protocols of the SIOP-RTSG group (SIOP 93-01, SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016). The analysis of the results was carried out on 01.06.2022.

Results. In the general group of patients ($n = 42$), the distribution by histological types was presented as follows: papillary type – in 16/42 (38.0 %), translocation type – in 12/42 (28.6 %), clear cell type – in 5/42 (11.9 %), chromophobic type – in 4/42 (9.5 %), RCC with succinate dehydrogenase deficiency – in 2/42 (4.8 %), translocation type in combination with papillary type – in 1/42 (2.4 %), tubulocystic type – in 1/42 (2.4 %), unspecified type – in 1/42 (2.4 %). A subsequent in-depth analysis was performed on a group of 28 patients. The median age at the time of diagnosis of RCC was 11.0 years (range – 3.0–16.9). The male:female ratio was 1.1:1. The median tumor volume ($n = 27$) was 44 cm³ (range 1.8–547.7 cm³). The clinical picture included palpable formation in the abdominal cavity ($n = 5$), intoxication syndrome ($n = 5$), pain ($n = 4$), enuresis ($n = 1$), macrohematuria ($n = 1$), in 12 cases the tumor was detected accidentally. The duration from the onset of the first symptoms/detection of the tumor to the diagnosis was 2.5 months (range 0.5–40.3 months). Distribution by clinical stages according to the TNM system: stage T1 – 22 (78.5 %) cases, T2 – 4 (14.3 %) cases, T3 – 1 (3.6 %) cases, Tx – 1 (3.6 %) case. According to the results of postsurgical staging, the following distribution by stages N was noted: N0 – 15 (53.6 %) cases, N1 – 4 (14.3 %) cases, Nx – 9 (32.1 %) cases. Stage M0 – in 22 (79 %) patients, 6 (21 %) patients were not fully examined, the stage was treated as Mx, mainly due to the lack of data on osteoscintigraphy. It should be noted that proven distant metastases were not detected in any patient at the time of diagnosis. Preoperative polychemotherapy (PCT) without histological verification was performed in 9 (32.1 %) patients. When assessing the size of the tumor after preoperative PCT, a decrease in size was noted in 2 patients, the absence of size dynamics in 7 patients. Surgical treatment was performed in all patients. An initial thick-needle biopsy followed by surgery was performed in 6 (21.4 %) patients, 1 (3.6 %) patient underwent an initial laparoscopic biopsy of the affected retroperitoneal lymph node. In 1 (3.6 %) case, a biopsy was performed followed by chemotherapy. In 3 cases, the biopsy was uninformative and in 2 cases a second biopsy was performed. The primary surgery was performed in 11 (39.3 %) patients. R0 resection was achieved in 22 (78.6 %) cases, R1 resection was proved in 2 (7.1 %) cases, in 4 (14.3 %) cases the resection edges were not subject to evaluation (Rx). In 2 cases, complications of surgical treatment were noted: in 1 case, intraoperative tumor rupture, in 1 case – ischemic nephropathy after laparoscopic kidney resection. All patients were diagnosed morphologically in Center. Translocation RCC – 9 (32.1 %) cases and papillary RCC – 9 (32.1 %) cases prevailed in the group of 28 patients. The discrepancy of diagnoses/histological subtypes of RCC between the local pathomorphological laboratory and the reference in Center were noted in 7 (25 %)

cases. The median follow-up of patients was 15.9 months (range 0.4–78.0 months). Of the 28 patients, 26 are alive (92.8 %). The progression of the disease was observed in 2 cases with the development of distant metastases in 1.6 and 12.8 months, these patients died.

Conclusion. RCC is a rare type of kidney tumor in children. Papillary and translocation variants of PCC are prevalent in the pediatric population. At the moment, radical nephrectomy with mandatory morphological examination of regional lymph nodes is considered as a standard treatment, while in some cases an organ-preserving operation may be considered. Interdisciplinary discussion of management tactics and surgical treatment in centers specializing in pediatric oncology is mandatory.

Key words: renal cell carcinoma, children, adolescent, translocation renal cell carcinoma, *TFE3*, *TFEB*

For citation: Smirnova L.A., Mitrofanova A.M., Merkulov N.N., Teleshova M.V., Akhaladze D.G., Uskova N.G., Shapochnik A.P., Rakov M.A., Rumyantsev A.A., Fisyun I.V., Sakun D.L., Kazaryan G.R., Troitskaya A.P., Erege E.P., Bogatyreva E.N., Makhonin V.B., Borisova M.V., Osipova I.V., Skapenkov I.N., Grachev N.S., Shamanskaya T.V., Konovalov D.M., Kachanov D.Yu. Renal cell carcinoma in children: the results of retrospective analysis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):11–27.

Information about the authors

L.A. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Liliya.smirnova94@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9625-8625>

A.M. Mitrofanova: Pathologist Pathology Department at 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>

N.N. Merkulov: Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dr.mernick@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>

M.V. Teleshova: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: teleshova_m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4042-0125>

D.G. Akhaladze: Dr. of Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Group at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: d.g.akhaladze@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>

N.G. Uskova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Surgeon of the Department of Oncology and Pediatric Surgery at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nataliyauskova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>

A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist of the Ministry of Health of the Orenburg region, Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>

M.A. Rakov: Head of Department of Hematology, Oncology and Chemotherapy Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: drakov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1732-324X>

A.A. Rumyantsev: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist of the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, e-mail: aroum1@mail.ru

I.V. Fisyun: Pediatric Hematologist, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology of the Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya, e-mail: fisyun@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9050-7822>

D.L. Sakun: Pediatric Oncologist Department of Oncohematology of the Republican Children's Clinical Hospital, e-mail: daniilsakun@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>

G.R. Kazaryan: Pediatric Hematologist, Oncologist, Head of the Oncology and Hematology Department of the Nizhnevartovsk Regional Clinical Children's Hospital, e-mail: kazaryan.okdb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1881-7444>

A.P. Troitskaya: Pediatric Oncologist Department of Hematology and Chemotherapy of the Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: gematologia@odkb76.ru

E.P. Erege: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology at Children's Regional Clinical Hospital named after A.K. Piotrovich, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, e-mail: atgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7817-8672>

E.N. Bogatyreva: Pediatric Oncologist Department of Hematology of the Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Udmurt Republic, e-mail: gem13rdkb@yandex.ru

V.B. Makhonin: Pediatric Oncologist Department of Hematology of the Republican Children's Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, e-mail: machonin76@mail.ru

M.V. Borisova: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist, Pediatric Oncologist of the Krasnoyarsk Regional Clinical Center of the Protection of the Maternal and Childhood Health, Chief Freelance Pediatric Specialist Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Territory, e-mail: bmv-2012@bk.ru

I.V. Osipova: Head of the Pediatric Oncology Department of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, e-mail: ivos29@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9833-5156>

I.N. Skapenkov: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Surgical Oncology of the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skapenkoff@mail.ru

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

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research 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: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

D.M. Konovalov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dm_k_nadf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

Authors' contributions

L.A. Smirnova: review of publications on the topic of the article, data collection and analysis of the data obtained, preparation of a list of references, writing the text of the article

A.M. Mitrofanova: data collection, providing histological photos and their description,

N.N. Merkulov, M.V. Teleshova, D.G. Akhaladze, N.G. Uskova, A.P. Shapochnik, M.A. Rakov, A.A. Rumyantsev, I.V. Fisyun, D.L. Sakun, G.R. Kazaryan, A.P. Troitskaya, E.P. Erege, E.N. Bogatyreva, V.B. Makhonin, M.V. Borisova, I.V. Osipova, I.N. Skapenkov, N.S. Grachev, T.V. Shamanskaya, D.M. Konovalov: data collection, scientific edition of the article

D.Yu. Kachanov: selection of publication topics, article design development, analysis of the data obtained, scientific edition of the article, writing the text of the article, composing a resume

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

Почечно-клеточная карцинома (ПКК) — редкая злокачественная опухоль почек детского возраста, на долю которой приходится 2–4 % всех опухолей почек у детей и подростков [1–3]. Частота встречаемости ПКК составляет 0,2 % среди всех новообразований в детской популяции в возрасте 0–14 лет [3].

В отличие от детской популяции ПКК у взрослых является наиболее распространенным злокачественным новообразованием (ЗНО) почки, на долю которого приходится примерно 90 % всех опухолей почек [1, 4].

В последние годы целым рядом международных исследований показано, что ПКК у детей и подростков значительно отличается по целому ряду характеристик от ПКК во взрослой популяции больных, включая спектр гистологических вариантов, клиническое течение заболевания и отдаленный прогноз [1, 2, 5]. Так, доминирующим гистологическим вариантом ПКК в педиатрической популяции является карцинома, ассоциированная с транслокациями генов, относящихся к семейству транскрипционных факторов микроофтальмии (microphthalmia transcription factor, MiTF), тогда как у взрослых преобладает светлоклеточная ПКК [5]. При этом особенности диагностики и лечения ПКК у детей и подростков в Российской Федерации изучены недостаточно полно и представлены отдельными сообщениями из крупных федеральных центров [6].

Цель настоящей публикации — изучение клинических и морфологических особенностей ПКК, а также результатов терапии пациентов с диагнозом, верифицированным в патологоанатомическом отделении ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (Центр).

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПКК за период с 01.2012 по 05.2022 г. В указанный период времени в условиях Центра на базе патологоанатомического отделения были зарегистрированы 42 пациента с подтвержденным диагнозом ПКК в возрасте от 0 до 18 лет. Из них в настоящий анализ включены 28 больных с известными клиническими данными, из которых 11 первичное хирургическое лечение проведено в условиях Центра. Анализировались демографические характеристики, клинические данные, морфологические варианты ПКК, объем проведенной терапии, включая особенности выполненного хирургического вмешательства.

Обследование проводилось по стандартному алгоритму согласно протоколам группы SIOP-RTSG, включавшему компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки с внутривенным контрастированием, КТ/магнитно-резонансную томографию (МРТ) органов брюшной полости с внутривенным контрастированием. После верификации диагноза ПКК дополнительное обследование включало сцин-

тиграфию с бисфосфонатами, меченными технецием (^{99m}Tc). Оценка распространенности процесса проводилась по классификации TNM [7]. Критерии оценки первичной опухоли включали: T1 — опухоль ≤ 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T1a — опухоль ≤ 4 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T1b — опухоль > 4 см, но ≤ 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2 — опухоль > 7 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2a — опухоль > 7 см, но ≤ 10 см в наибольшем измерении, ограничена почкой; T2b — опухоль > 10 см, ограничена почкой; T3 — опухоль распространяется в крупные сосуды или околопочечные ткани, но не прорастает в ипсилатеральный надпочечник и не распространяется за пределы фасции Герота; T3a — опухоль макроскопически распространяется в почечные вены или их сегментарные ветви, или поражает околопочечную жировую клетчатку и/или жировую клетчатку почечного синуса, не распространяется за пределы фасции Героты; T3b — опухоль макроскопически распространяется в нижнюю полую вену (НПВ) ниже диафрагмы; T3c — опухоль макроскопически распространяется в полую вену выше диафрагмы или поражает стенку полой вены; T4 — опухоль распространяется за пределы фасции Герота (включая прорастание в ипсилатеральный надпочечник); Tx — недостаточно данных для оценки первичной опухоли; T0 — первичная опухоль не определяется. Критерии оценки поражения регионарных лимфатических узлов (ЛУ) включали: Nx — оценка регионарных ЛУ невозможна; N0 — метастазы в регионарных ЛУ отсутствуют; N1 — метастатическое поражение одного или нескольких регионарных ЛУ. При анализе статуса регионарных ЛУ (N) брыжеечные ЛУ не рассматривались как регионарные. Критерии оценки отдаленных метастазов включали: M0 — отдаленные метастазы отсутствуют; M1 — наличие отдаленных метастазов.

Гистологические варианты ПКК выделялись на основании Международной классификации опухолей мочевыделительной системы, опубликованной в 2016 г. [8]. Рутинное иммуногистохимическое исследование для оценки экспрессии *TFE3* в патологоанатомическом отделении Центра начало проводиться с 2015 г. Терапия пациентов с выявленными опухолями почек проводилась согласно рекомендациям протоколов SIOP-RTSG (SIOP-2001, SIOP-RTSG-2016) [9]. Предоперационная полихимиотерапия (ПХТ) без гистологической верификации рекомендовалась пациентам в возрасте 6 месяцев — 16 лет. В протоколе SIOP-RTSG-2016 больным в возрасте старше 10 лет рекомендовалось рассмотреть вопрос о проведении чрескожной толстоигольной биопсии опухоли для исключения необоснованного назначения химиотерапии у пациентов с ПКК [10]. Кроме этого, в протоколе SIOP-RTSG-2016 были предложены структурированные рекомендации по лечению пациентов с ПКК. Рекомендации по лечению больных с локализованной формой ПКК основаны на проведении радикального хирургического вмешательства в объеме нефрэк-

томии, также допустимо выполнение органосохраняющих операций, обязательной является биопсия регионарных ЛУ. В случае наличия измененных регионарных ЛУ рекомендовано проведение регионарной лимфаденэктомии. Для пациентов с отдаленными метастазами по версии протокола 2016 г. было предложено применение мультикиназного ингибитора сунитиниба.

Для проведения настоящего анализа использовались следующие характеристики: пол, возраст на момент постановки диагноза, наличие или отсутствие отдаленных метастазов, стадия заболевания, протокол терапии, объем оперативного вмешательства, в том числе и осложнения хирургического лечения, длительность наблюдения от окончания лечения и ответ на проведенную терапию. Радикальность хирургического вмешательства оценивалась на основании анализа протокола хирургического вмешательства и результатов планового гистологического исследования. Под R0-резекцией понимали радикальное удаление опухоли без микроскопически и макроскопически остаточной опухоли. Операция считалась нерадикальной, если по линии резекции удаленной ткани микроскопически выявлялись опухолевые клетки (R1) либо в оставшейся части органа визуальное определялась опухоль (R2).

Сбор информации о пациентах проводили с использованием первичной медицинской документации (истории болезни) и электронной базы данных Центра. Информация об этапах лечения, проведенных за пределами учреждения, была получена из сопроводительной медицинской документации (выписной эпикриз, результаты лабораторных и инструментальных методов исследования). В случае отсутствия необходимой клинической информации она запрашивалась у лечащих врачей пациентов. Регистрация полученных данных осуществлялась в исследовательской базе с использованием программы Microsoft Excel 2016.

Пациенты, потерянные из-под наблюдения, цензурировались на дату последнего наблюдения. Общая выживаемость (ОВ) оценивалась как время, прошедшее с момента постановки диагноза ПМК до смерти пациента от любых причин или до последнего наблюдения за больным. Бессобытийная выживаемость (БСВ) определялась как промежуток времени от даты постановки диагноза до даты прогрессирования или рецидива, развития второй опухоли, до даты смерти или даты последнего наблюдения, в зависимости от того, какое событие произошло раньше. Для оценки выживаемости использовался метод Каплана–Майера. Оценка выживаемости проводилась по состоянию на 01.06.2022.

Результаты

В общей группе пациентов ($n = 42$) распределение по гистологическим типам ПМК было представлено следующим образом: папиллярный – 16/42 (38,0 %), транслокационный – 12/42 (28,6%), светлоклеточный – 5/42 (11,9 %), хромофобный – 4/42 (9,5 %), ПМК

с дефицитом сукцинатдегидрогеназы – 2/42 (4,8 %), транслокационный тип в сочетании с папиллярным – 1/42 (2,4 %), тубулокистозный – 1/42 (2,4 %), неуточненный тип – 1/42 (2,4 %).

В настоящий анализ были включены 28 пациентов с известными клиническими данными. Медиана возраста на момент постановки диагноза ПМК составила 11,0 года (разброс – 3,0–16,9 года). Распределение по полу: соотношение мальчики:девочки составило 1,1:1. Медиана объема опухоли ($n = 27$) была равна 44 см³ (разброс – 1,8–547,7 см³). Клиническая картина включала пальпируемое образование в брюшной полости ($n = 5$), интоксикационный синдром ($n = 5$), болевой синдром ($n = 4$), энурез ($n = 1$), макрогематурию ($n = 1$), в 12 случаях опухоль была выявлена случайно. Длительность от возникновения первых симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза составила 2,5 мес (разброс – 0,5–40,3 мес). Анализ сопутствующей патологии выявил развитие ПМК как второй опухоли у больного, ранее получавшего лечение по поводу лимфомы Беркитта (пациент № 22). В 1 случае (пациент № 8) отмечалось развитие ПМК на фоне множественных кист почек. В 1 наблюдении (пациент № 15) отмечена агрегация онкологических заболеваний в семье с развитием у сиблинга анапластической крупноклеточной лимфомы. Характеристика исследуемой когорты пациентов представлена в табл. 1.

Инициальная тактика ведения пациентов представлена на рис. 1. Первичная операция выполнена 11 (39,3 %) больным. Предоперационная ПХТ без гистологической верификации проведена 9 (32,1 %) пациентам. Восемь пациентов получили предоперационную ПХТ в режиме AV (актиномицин D/винкристин). В случае пациента № 1 с очагами в легких, инициально рассматривающимися как метастазы, проведен 6-недельный режим AVD (актиномицин D/винкристин/доксорубин). Однако в последующем при пересмотре рентгенологических исследований на междисциплинарном совещании данные очаги были трактованы как поствоспалительные. При оценке ответа на проведенную предоперационную ПХТ получены следующие результаты: в большинстве случаев динамика у пациентов отсутствовала ($n = 7$), у 2 больных отмечено сокращение образования. Инициальная толстоигольная биопсия с последующей операцией проведена у 6 пациентов. При этом в 3 случаях биопсия была неинформативной и в 2 наблюдениях проводились повторные биопсии. У пациента № 6 инициально выполнена лапароскопическая биопсия пораженного кальцинированного забрюшинного ЛУ с последующим проведением радикальной нефрэктомии и забрюшинной лимфаденэктомии. В 1 случае (пациент № 12) инициальное выполнение толстоигольной биопсии опухоли не позволило верифицировать корректный диагноз в связи с малым количеством забранного гистологического материала, больной получал предоперационную ПХТ в режиме AV, на фоне которой отмечено увеличение размеров образования, с последующей лапароскопической нефрэктомией.



Рис. 1. Распределение пациентов с ПКК в зависимости от вида инициальной терапии

Fig. 1. Distribution of patients with RCC depending on the type of initial therapy

Инициально использовались следующие хирургические доступы: лапаротомия – 1/28 (39,3 %), лапароскопия 3/28 – (46,4 %) и люмботомия – 4/28 (14,3 %). В 1 случае (пациент № 24) первичное хирургическое вмешательство включало проведение лапароскопии, дренирования образования почки, которое неправильно трактовалось как киста почки. Хирургическое лечение, направленное на удаление образования, проведено всем пациентам. При анализе объема хирургических вмешательств у 28 пациентов R0-резекция выполнена в 22 (78,6 %) случаях, R1-резекция доказана в 2 (7,1 %) наблюдениях, в 4 (14,3 %) случаях края резекции не подлежали оценке (Rx). В 2 наблюдениях отмечалось развитие послеоперационных осложнений. В 1 случае (пациент № 16) отмечалась ишемическая нефропатия после проведения лапароскопической резекции почки. Во 2-м случае (пациент № 13) резекция опухоли почки хирургическим доступом в виде люмботомии привела к интраоперационному разрыву опухоли. У 4 пациентов потребовалось проведение second-look операции. Причины проведения second-look операции были следующими: положительные края резекции в результате люмботомии и резекции почки у 2 больных, в 1 случае потребовалась резекция НПВ с удалением кальцината, подозрительного в отношении опухолевой природы, в 1 наблюдении проводилась забрюшинная лимфаденэктомия после подтверждения в ходе первичной операции поражения регионарных ЛУ. При анализе лучшего объема хирургического лечения, под которым понимали результаты инициальной и second-look операций, показано, что у 18 (64,2 %) пациентов выполнена нефрэктомия, резекция почки проведена в 10 (35,8 %) случаях.

Оперативное вмешательство в объеме торакотомии, удаления очагов в легких, выполнено 2 больным (пациенты № 8 и № 9) с сомнительными очагами в легких (размеры очагов до 4 мм), что позволило в обоих случаях гистологически исключить метастатическое поражение.

Распределение пациентов по классификации TNM было следующим: стадия T1 – 22 (78,5 %) случая, T2 – 4 (14,3 %), T3 – 2 (7,2 %) наблюдения (1/2 – за счет прорастания опухолевого процесса в паранефральную клетчатку и в фасцию Герота, но не выходящую за ее пределы, 1/2 – нет данных). По результатам постхирургического стадирования отмечено следующее распределение по стадиям N: N0 – 15 (53,6 %) случаев, N1 – 4 (14,3 %), Nx – 9 (32,1 %). Причины постановки стадии Nx включали биопсию нерегионарных ЛУ у 2 пациентов, отсутствие проведения биопсии лимфатических коллекторов в 6 случаях, в 1 наблюдении – забор жировой клетчатки забрюшинного пространства без ЛУ. Стадия M0 подтверждена у 22 (79 %) пациентов, стадия Mx – у 6 (21 %). Стадия трактовалась как Mx у не полностью обследованных больных за счет отсутствия данных об остеосцинтиграфии. Следует отметить, что доказанные отдаленные метастазы на момент постановки диагноза не выявлены ни у одного пациента.

Всем пациентам установлен диагноз на основании морфологического исследования в условиях Центра. В нашей группе пациентов (n = 28) распределение по гистологическим типам было представлено следующим образом: папиллярный – 9/28 (32,1 %), транслокационный – 9/28 (32,1 %), светлоклеточный – 4/28 (14,3 %), хромофобный – 2/28 (7,15 %), ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы – 2/28 (7,15 %), транслокацион-

Таблица 1. Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с ПКК (начало)

Table 1. Clinical characteristics, treatment and outcomes of patients with RCC (beginning)

№ пациента <i>Patient number</i>	Возраст (годы) <i>Age (years)</i>	Пол <i>Gender</i>	Локализация <i>Localization</i>	Симптомы <i>Symptoms</i>	Инициальная тактика <i>Initial tactics</i>	Предоперационная ПХТ <i>Preoperative CT</i>	Ответ на предоперационную ПХТ <i>Response to preoperative CT</i>
1	10,8	М	Справа <i>Right</i>	Инттоксикационный синдром <i>Intoxication syndrome</i>	НХТ <i>NCT</i>	AVD	Стабилизация <i>Stabilization</i>
2	13,6	М	Слева <i>Left</i>	Образование в брюшной полости <i>Abdominal mass</i>	Биопсия <i>Biopsy</i>	—	—
3	6,5	Ж <i>F</i>	Справа <i>Right</i>	Болевой синдром <i>Abdominal pain</i>	НХТ <i>NCT</i>	AV	Стабилизация <i>Stabilization</i>
4	13,0	М	Слева <i>Left</i>	Инттоксикационный синдром <i>Intoxication syndrome</i>	НХТ <i>NCT</i>	AV	Стабилизация <i>Stabilization</i>
5	15,3	М	Слева <i>Left</i>	Случайная находка <i>Incidental findings</i>	Первичная операция <i>Primary surgery</i>	—	—
6	3,0	Ж <i>F</i>	Справа <i>Right</i>	Болевой синдром <i>Abdominal pain</i>	Биопсия ЛУ <i>Lymph node biopsy</i>	—	—
7	5,5	М	Справа <i>Right</i>	Образование в брюшной полости <i>Abdominal mass</i>	НХТ <i>NCT</i>	AV	Стабилизация <i>Stabilization</i>
8	10,4	М	Справа <i>Right</i>	Случайная находка <i>Incidental findings</i>	Биопсия <i>Biopsy</i>	—	—
9	6,2	М	Справа <i>Right</i>	Случайная находка <i>Incidental findings</i>	Биопсия, повторная биопсия <i>Biopsy, repeat biopsy</i>	—	—
10	10,6	Ж <i>F</i>	Слева <i>Left</i>	Инттоксикационный синдром <i>Intoxication syndrome</i>	НХТ <i>NCT</i>	AV	Стабилизация <i>Stabilization</i>
11	6,8	Ж <i>F</i>	Справа <i>Right</i>	Инттоксикационный синдром <i>Intoxication syndrome</i>	НХТ <i>NCT</i>	AV	Стабилизация <i>Stabilization</i>
12	5,6	М	Справа <i>Right</i>	Макрогематурия <i>Macrohematuria</i>	Биопсия <i>Biopsy</i>	AV (после биопсии) <i>(after biopsy)</i>	Увеличение на 42 % <i>Increase by 42 %</i>
13	14,6	М	Справа <i>Right</i>	Случайная находка <i>Incidental findings</i>	Первичная операция <i>Primary surgery</i>	—	—

Характер и объем операции <i>Type and extent of surgery</i>	Место проведения радикальной операции <i>Site of the radical surgery</i>	Особенности введения пациентов <i>Features of patient management</i>	Гистологический тип ПКК <i>Histological type of RCC</i>	Синдром предрасположенности <i>Predisposition syndrome</i>	Стадия <i>Stage</i>	Статус по заболеванию <i>Disease status</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия <i>Uninformative biopsy</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, Rx <i>Laparotomy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ ОС		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T3aN1M0	Системная прогрессия, смерть <i>Systemic progression, death</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Карцинома почки с дефицитом сукцинатдегидрогеназы <i>RCC with succinate dehydrogenase deficiency</i>	Мутация в гене SDHB <i>SDHB gene mutation</i>	T1bN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 Second-look операция: резекция НПВ <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i> Second-look surgery: resection of the inferior vena cava	Центр <i>Center</i>	Кальцинат в просвете НПВ <i>Calcinates in the lumen of the inferior vena cava</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Хромобобный <i>Chromophobic type</i>	Множественные кисты почек <i>Multiple kidney cysts</i>	T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Повторные биопсии, неинформативная биопсия в ДЦ <i>Repeated biopsies, uninformative biopsy in OC</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ ОС	Биопсия не регионарных ЛУ (брыжеечные ЛУ) <i>Biopsy of non-regional lymph nodes (mesenteric lymph nodes)</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T2aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Транслокационная карцинома в сочетании с папиллярной карциномой почки <i>Translocation type in combination with papillary type</i>	Мутация в гене FLCN <i>FLCN gene mutation</i>	T2aN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия в ДЦ. Отсутствие ЛУ в гистологическом материале <i>Uninformative biopsy in OC. No lymph nodes in the histological material</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, резекция почки, разрыв опухоли, R1 Second-look операция: лапаротомия, нефрэктомия <i>Lumbotomy, resection, tumor rupture, R1</i> Second-look surgery: laparotomy, nephrectomy	ДЦ ОС	Разрыв капсулы опухоли. Биопсия не регионарных ЛУ (брыжеечного ЛУ) <i>Lumbotomy. Rupture of the tumor capsule. Biopsy of non-regional lymph nodes (mesenteric lymph nodes)</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

Таблица 1. Клинические характеристики, лечение и исходы пациентов с ПКК (окончание)

Table 1. Clinical characteristics, treatment and outcomes of patients with RCC (end)

№ пациента Patient number	Возраст (годы) Age (years)	Пол Gender	Локализация Localization	Симптомы Symptoms	Инициальная тактика Initial tactics	Предоперационная ПХТ Preoperative CT	Ответ на предоперационную ПХТ Response to preoperative CT
14	14,8	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Биопсия Biopsy	—	—
15	6,0	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	НХТ NCT	AV	Стабилизация Stabilization
16	14,8	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
17	5,9	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
18	15,2	Ж F	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
19	13,5	М	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	Первичная операция Люмботомия, R1-резекция Primary surgery Lumbotomy, R1-resection	—	—
20	5,9	М	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция, люмботомия Primary surgery, lumbotomy	—	—
21	16,9	М	Слева Left	Энурез Enuresis	Биопсия Biopsy	—	—
22	13,4	М	Справа Right	Болевой синдром Abdominal pain	Биопсия Biopsy	—	—
23	7,2	Ж F	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	НХТ NCT	Нет данных No data	Уменьшение на 32 % Decrease by 32 %
24	11,4	Ж F	Справа Right	Образование в брюшной полости Abdominal mass	Первичная операция, дренирование кисты Primary surgery, drainage of the cyst	—	—
25	13,6	Ж F	Справа Right	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—
26	11,2	Ж F	Слева Left	Интоксикационный синдром Intoxication syndrome	Первичная операция Primary surgery	—	—
27	4,5	Ж F	Слева Left	Образование в брюшной полости Abdominal mass	НХТ NCT	AV	Уменьшение на 70 % Decrease by 70 %
28	16,3	Ж F	Слева Left	Случайная находка Incidental findings	Первичная операция Primary surgery	—	—

Примечание. У всех 28 пациентов отсутствовали сопутствующие заболевания; НХТ – неоадьювантная химиотерапия;

АККЛ – анапластическая крупноклеточная лимфома, ДР – другие Центры; ПО – полный ответ.

Note. All 28 patients had no comorbidities. NCT – neoadjuvant chemotherapy; ALCL – anaplastic large cell lymphoma; OC – other Centers; CR – complete response.

Характер и объем операции <i>Type and extent of surgery</i>	Место проведения радикальной операции <i>Site of the radical surgery</i>	Особенности ведения пациентов <i>Features of patient management</i>	Гистологический тип ПКК <i>Histological type of RCC</i>	Синдром предрасположенности <i>Predisposition syndrome</i>	Стадия <i>Stage</i>	Статус по заболеванию <i>Disease status</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>	Неинформативная биопсия в ДЦ <i>Uninformative biopsy in OC</i>	Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1bN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Laparotomy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Папиллярный <i>Papillary type</i>	Сиблинг – АККЛ <i>Sibling – ALCL</i>	T1N0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, Rx <i>Laparoscopy, resection, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>	Ишемическая нефропатия. Отсутствие биопсии ЛУ <i>Ischemic nephropathy. No biopsy of lymph nodes</i>	Тубулокистозный <i>Tubulocystic type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия Second-look операция: лимфаденэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy Second-look surgery: lymphadenectomy, R0</i>	РДКБ, г. Москва <i>Russian Children's Clinical Hospital, Moscow</i>		Светлоклеточный <i>Clear cell type</i>		T1aN1M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, R0 <i>Laparoscopy, resection, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, резекция почки, R1 Second-look операция: лапаротомия, резекция почки, R0 <i>Lumbotomy, resection, R1 Second-look surgery: laparotomy, resection, R0</i>	ДЦ, second-look операция – в Центре <i>OC, second-look surgery – in Center</i>	Люмботомия <i>Lumbotomy</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, нефрэктомия, R0 <i>Lumbotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Люмботомия <i>Lumbotomy</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Хромофобный <i>Chromophobic type</i>		T1bN0M0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Люмботомия, нефрэктомия, Rx <i>Lumbotomy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>	Люмботомия. Отсутствие биопсии ЛУ <i>Lumbotomy. No biopsy of lymph nodes</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>	Лимфома Беркитта <i>Burkitt lymphoma</i>	T1bNxMx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Папиллярный <i>Papillary type</i>		T1aNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапаротомия, нефрэктомия, R0 <i>Laparotomy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>	Отсутствие биопсии ЛУ <i>No biopsy of lymph nodes</i>	Транслокационный <i>Translocation type</i>		T1bNxM0	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, резекция почки, R0 <i>Laparoscopy, resection, R0</i>	Центр <i>Center</i>		Карцинома почки с дефицитом сукцинатдегидрогеназы <i>RCC with succinate dehydrogenase deficiency</i>	Мутация в гене <i>SDHB</i> <i>SDHB gene mutation</i>	T2aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, Rx <i>Laparoscopy, nephrectomy, Rx</i>	ДЦ <i>OC</i>		Папиллярный <i>Papillary type</i>		T3NxM0	Системная прогрессия, смерть <i>Systemic progression, death</i>
Лапароскопия, нефрэктомия, R0 <i>Laparoscopy, nephrectomy, R0</i>	ДЦ <i>OC</i>		Транслокационный <i>Translocation type</i>		T2aN0Mx	Жив, ПО <i>Alive, CR</i>

ный тип в сочетании с папиллярным – 1/28 (3,6 %), тубулокистозный – 1/28 (3,6 %). В 1 случае диагноз был изменен на ПКК с дефицитом сукцинатдегидрогеназы после проведения генетического исследования и выявления герминальной мутации в гене *SDHB*.

Суммарно мутации в генах, предрасполагающих к развитию ПКК, описаны у 2 больных в виде герминальных мутаций в гене *SDHB*. Также в 1 случае (пациент № 11) методом высокопроизводительного секвенирования герминального материала (лимфоциты периферической крови) выявлена миссенс-мутация в гене *FLCN* p.(Arg414Trp).

Расхождение диагнозов и гистологических вариантов ПКК между локальной патоморфологической лабораторией и референсом в Центре было отмечено в 7 (25 %) случаях (табл. 2).

Таблица 2. *Случаи расхождения гистологических диагнозов в локальной патоморфологической лаборатории и в патоморфологическом отделении Центра*

Table 2. *Cases of divergence of histological diagnoses in the local pathomorphological laboratory and pathomorphological laboratory in the Pathology Department of the Center*

№ пациента <i>Patient number</i>	Локальное гистологическое заключение <i>Local histological conclusion</i>	Референс гистологических препаратов <i>Reference of histological preparations</i>
2	Биоптат: метанефральная аденома <i>Biopsy: metanephric adenoma</i>	Биоптат: эпителиальная опухоль, без дополнительного уточнения (недиагностический материал) Second-look операция: папиллярная ПКК <i>Biopsy: epithelial tumor, without further clarification (not diagnostic material)</i> Second-look surgery: papillary type RCC
9	Биоптат: эпителиальный вариант нефробластомы <i>Biopsy: Wilms tumor, epithelial type</i>	Биоптат: недиагностический материал Second-look операция: папиллярная ПКК, тип 2 <i>Biopsy: non-diagnostic material</i> Second-look surgery: papillary type RCC, type 2
10	Папиллярная ПКК, тип 2 <i>Papillary type RCC, type 2</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
13	Эпителиальный вариант нефробластомы <i>Wilms tumor, epithelial type</i>	Папиллярная ПКК, тип 1 <i>Papillary type RCC, type 1</i>
22	Папиллярная ПКК, тип 2 <i>Papillary type RCC, type 2</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
23	Нефробластома с фокальной анаплазией <i>Nephroblastoma with focal anaplasia</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>
28	Светлоклеточная ПКК <i>Clear cell type RCC</i>	Транслокационная ПКК <i>Translocation type RCC</i>

Из 28 пациентов, включенных в настоящий анализ, 26 (92,8 %) живы. Прогрессия заболевания наблюдалась в 2 случаях с развитием отдаленных метастазов, данные пациенты погибли. В 1 наблюдении у пациента со светлоклеточным типом ПКК через 1,6 мес от момента верификации диагноза отмечена прогрессия заболевания с вовлечением ЛУ шеи, множествен-

ным поражением легких и плевры (пациент № 4). Во 2-м случае (пациент № 27) через 12,8 мес развилась прогрессия заболевания у больного с папиллярным типом ПКК с множественным поражением легких, плевры, ЛУ средостения. В настоящий момент 26 пациентов живы без событий и находятся в процессе динамического наблюдения после окончания лечения, в том числе и пациент с интраоперационным разрывом опухоли. Медиана наблюдения за пациентами составила 15,9 мес (разброс – 0,4–78,0 мес). Показатели 2-летней ОБ и БСВ были равны 95,5 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 87,1–100) и 91,6 % (95 % ДИ 81–100) соответственно (рис. 2).

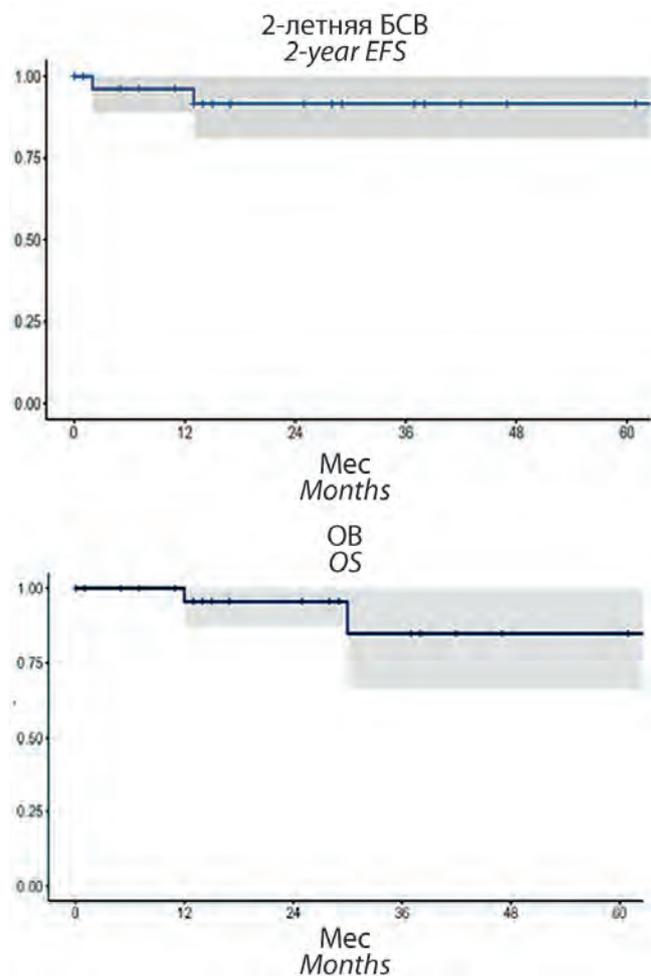


Рис. 2. *Показатели 2-летней БСВ и ОБ пациентов с ПКК*
Fig. 2. *Parameters of 2-year EFS and OS of patients with RCC*

Обсуждение

ПКК является редкой опухолью у детей и подростков. Удельный вес ПКК в структуре заболеваемости опухолями почек варьирует от возраста. Так, по данным крупного международного популяционного исследования, в возрастной группе 0–14 лет на этот вид опухоли приходится 3,5 % (543 из 15 320 случаев), тогда как в подростковом возрасте 15–19 лет – 70,5 % (564 из 800 наблюдений) [11].

Стандартизованный показатель заболеваемости ПКК варьирует от 0,01 на 100 тыс. детского населения

в возрасте 0–9 лет до 0,04 на 100 тыс. детского населения в возрасте 10–14 лет и 0,07 на 100 тыс. подросткового населения 15–19 лет [3].

Зарубежные популяционные исследования анализируют взаимосвязь повозрастных показателей заболеваемости нефробластомой и ПКК. По данным Surveillance Epidemiology and End Results (SEER), в США «перекрест», когда сравниваются показатели заболеваемости нефробластомой и ПКК, приходится в среднем на возраст 12–13 лет. При этом показано, что ПКК по сравнению с другими видами опухолей почек ассоциирована с более старшим возрастом, локализованными формами заболевания, меньшим размером опухоли. Также ПКК характеризуется преимущественно односторонним поражением в отличие от нефробластомы, при которой относительно часто выявляется двустороннее поражение, включая случаи с выявлением нефробластоматоза [12].

По данным немецкого популяционного ретроспективного исследования, которое включало 49 случаев ПКК у детей в возрасте до 16 лет, зарегистрированных за период с 1980 по 2005 г., медиана возраста при постановке диагноза составила 10,6 года (разброс – 1,2–5,9 года) [2]. Соотношение мальчики:девочки было равно 0,96:1. Клиническая картина преимущественно включала болевой синдром (55 %), гематурию (30 %), пальпируемое образование в брюшной полости (12,5 %), в меньшей степени отмечались симптомы, связанные с нарушением мочевыделительной системы (7,5 %), и общие симптомы (42,5 %), 15 % пациентов не имели специфических симптомов [2].

В нашей когорте больных медиана возраста на момент постановки диагноза ПКК составила 11,0 года, что в целом сопоставимо с ранее опубликованными исследованиями [2, 13]. Характерным для нашей когорты пациентов также являлся относительно малый объем опухоли на момент верификации диагноза (медиана объема образования составила 40,5 см³), большинство опухолей относились к стадии T1, отсутствовали случаи с билатеральным поражением. Инициально ни у одного больного не было отдаленных метастазов, но в последующем у 2 пациентов отмечался рецидив заболевания с развитием отдаленных метастазов. Наши собственные данные также свидетельствуют о неспецифической клинической симптоматике ПКК на момент постановки диагноза. Важно отметить, что длительность от возникновения первых клинических симптомов/выявления опухоли до постановки диагноза была достаточно короткой и составила 2,5 мес, только в 1 случае отмечался длительный интервал, достигший 40,3 мес.

По данным международной литературы, ПКК может развиваться у пациентов с наличием в анамнезе другой злокачественной опухоли, в частности нефробластомы [2]. Интересным наблюдением в нашей когорте явилось развитие у пациента 13,4 года ПКК как второй опухоли через 3,5 года после завершения терапии по поводу лимфомы Беркитта. Следует также отметить, что ПКК может развиваться на фоне

синдромов предрасположенности к опухолям. Так, у 2 больных в настоящем исследовании были выявлены герминальные мутации в гене *SDHB*.

ПКК морфологически гетерогенна и включает в себя более 10 таких гистологических типов, как транслокационный, папиллярный, медулярный, хромофобный, светлоклеточный [8]. Также выделяют более редкие гистологические подтипы ПКК: с дефицитом фумаратгидратазы, с дефицитом сукцинатдегидрогеназы, ПКК, ассоциированную с туберозным склерозом, ПКК с перестройкой гена *ALK*, тироидоподобный тип, миоэпителиальную карциному, неклассифицированный тип [5]. Последние исследования показывают, что биология ПКК у детей значительно отличается от ПКК у взрослых [2, 5, 13]. К особенностям ПКК у взрослых относится превалирование светлоклеточного типа ПКК [14], тогда как в детской популяции на данный вариант приходится не более 3,3 % [5].

По данным международных публикаций, доминирующим типом в детской популяции является транслокационный тип ПКК, ассоциированный с транслокациями генов – членов семейства *MiTF* – *TFE3* и *TFEB* [2, 5, 13]. На долю указанного варианта ПКК приходится 41,5 % случаев [5]. Клинической его особенностью является высокая частота регионарного метастазирования с поражением забрюшинных ЛУ, которая доходит до 37,5 % [15]. На 2-м месте по распространенности в детской популяции располагается папиллярный тип ПКК (16,5 %), на 3-м (по данным авторов из США) – медулярный тип, ассоциированный с серповидно-клеточной анемией [5].

Морфологическая верификация ПКК затруднительна из-за значительной гетерогенности внутри каждого из вышеперечисленных подтипов и сходства гистологической картины как между ними, так и с другими новообразованиями почек у детей [16]. Дополнительные трудности морфологической диагностики транслокационного варианта ПКК вызывает возможность наличия в опухоли у 1 пациента нескольких гистологических паттернов, имитирующих другие гистологические варианты заболевания [16]. Необходимо подчеркнуть, что морфологическая верификация диагноза ПКК требует обязательного пересмотра гистологического материала, который должен проводиться опытным патоморфологом в референсном центре в целях исключения вероятности ошибки. По нашим собственным данным, проведение референса гистологических препаратов позволило изменить диагноз или гистологический вариант ПКК у 7 (25 %) из 28 пациентов.

Важным для правильной постановки диагноза ПКК является проведение молекулярного и иммуногистохимического исследований. Маркерами, характерными для транслокационного типа ПКК, служат транслокации генов *TFE3* и *TFEB*. Наиболее частым событием является выявление транслокации *TFE3* (93,2 %) по сравнению с транслокацией *TFEB* (6,8 %) [5]. В проспективном исследовании AREN03B2, про-

веденном Детской онкологической группой США (COG), путем централизованного патоморфологического пересмотра было отмечено, что до использования надлежащего иммуногистохимического тестирования на транслокации *TFE3* и *TFEB* некоторые транслокационные типы ПКК могли быть ложно классифицированы как папиллярный или светлоклеточный тип [5]. Исследования группы по изучению опухолей почек Международного общества детских онкологов (SIOP-RTSG) подтверждают данное наблюдение [17]. До рутинного проведения иммуногистохимического исследования на долю папиллярного и светлоклеточного типов ПКК приходилось 44,7 % и 23,4 % соответственно. После внедрения данной методики преобладающим стал транслокационный вариант (56,3 %), а удельный вес папиллярного и светлоклеточного вариантов сократился до 29,7 % и 6,3 % соответственно [17]. Ряд авторов предлагают помимо рутинного использования иммуногистохимических маркеров проведение дополнительно флуоресцентной гибридизации *in situ* для подтверждения перестройки генов *TFE3* и *TFEB* или секвенирования нового поколения (NGS) в зависимости от доступности методов и оснащенности патоморфологической лаборатории [5] (рис. 3).

В описанной нами группе из 28 пациентов отмечался равный вклад папиллярного и транслокационного типов ПКК (по 32,1 %). Относительно меньший удельный вес транслокационного варианта ПКК по сравнению с описанными в недавних международных публикациях может быть потенциально обусловлен тем, что иммуногистохимическое исследование для оценки *TFE3* стало доступно только с 2015 г. Следует также отметить, что в рамках настоящего исследования мы не ставили задачу повторного анализа гистологического материала.

Терапевтическая тактика при лечении пациентов с ПКК зависит от общих подходов к лечению опухолей почек у детей, таких как рекомендации группы COG и протокола SIOP-RTSG. Согласно рекомендациям протокола SIOP-RTSG-2016, охватывающим все основные виды опухолей почек детского и подросткового возраста, больные в возрасте от 6 месяцев до 16 лет на первом этапе могут получать предоперационную ПХТ без проведения гистологической верификации. В нашей когорте пациентов предоперационная ПХТ проведена только 9 детям, преимущественно в виде режима AV, при этом оценка ответа опухоли продемонстрировала отсутствие динамики со стороны размеров опухоли у большинства пациентов. Интересными являются данные ретроспективного исследования SIOP-RTSG, свидетельствующие о том, что регресс опухоли > 10 % от инициального объема был документирован у 11 (47,8 %) из 23 пациентов, получавших предоперационную ПХТ [17].

Тем не менее ПКК традиционно рассматривается как химиорезистентная опухоль, основное место в лечении которой занимает радикальное хирургиче-

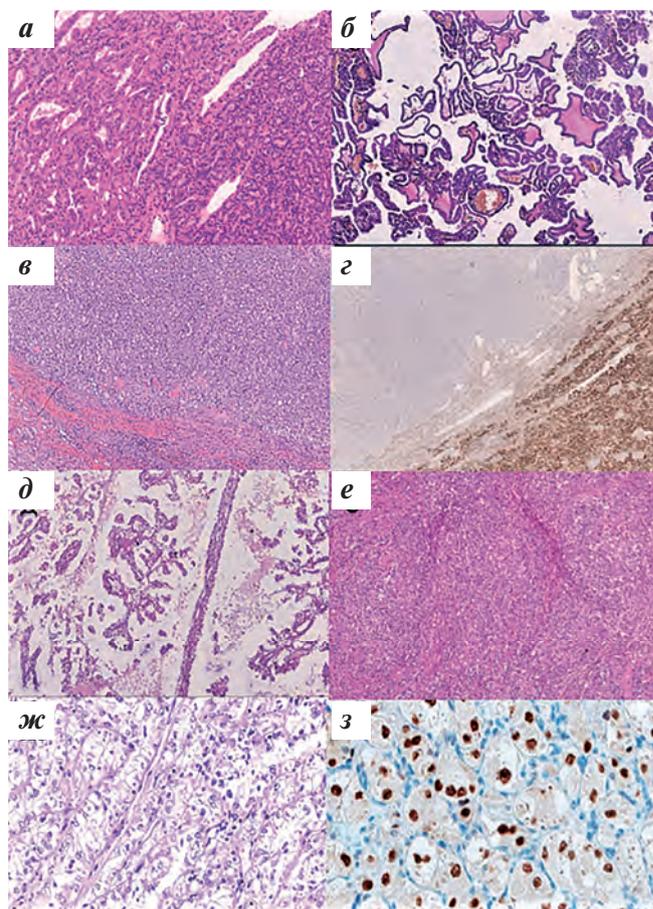


Рис. 3. Гистологическая картина различных вариантов ПКК у детей и подростков: а – папиллярная ПКК, тип 2 (по WHO 2016), окраска гематоксилином и эозином, × 200; б – папиллярная ПКК, тип 1 (по WHO 2016), окраска гематоксилином и эозином, × 200; в – карцинома с недостаточностью SDHB, окраска гематоксилином и эозином, × 100; г – SDHB с позитивным контролем в почке, окраска гематоксилином и эозином, × 100; д – светлоклеточная карцинома, папиллярный тип роста, окраска гематоксилином и эозином, × 100; е – TFEB карцинома, окраска гематоксилином и эозином, × 200; ж – TFE3 карцинома, окраска гематоксилином и эозином, × 200; з – TFE3 в опухоли, окраска гематоксилином и эозином, × 400

Fig. 3. Histological type of RCC in children and adolescents: a – papillary type RCC, type 2 (according to WHO 2016), staining hematoxylin and eosin, × 200; б – papillary type RCC, type 1 (according to WHO 2016), staining hematoxylin and eosin, × 200; в – succinate dehydrogenase deficient RCC, staining hematoxylin and eosin, × 100; г – succinate dehydrogenase deficient RCC with positive control in renal tumor, staining hematoxylin and eosin, × 100; д – clear cell papillary RCC, staining hematoxylin and eosin, × 100; е – TFEB RCC, staining hematoxylin and eosin, × 200; ж – TFE3 RCC, staining hematoxylin and eosin, × 200; з – TFE3 expression in the tumor, staining hematoxylin and eosin, × 400

ское лечение, что диктует необходимость максимального раннего выявления данного вида опухоли в целях возможного отказа от проведения необоснованной ПХТ. Данные, полученные в Великобритании группой экспертов под руководством T.J. Jackson, показывают, что инициальная биопсия может быть эффективна для постановки диагноза ПКК с использованием порогового значения в 10 лет и выше, что повышает клиническую значимость биопсии до 26 %, при этом все случаи ПКК правильно интерпретируются [19]. Данные группы из Великобритании наряду с эпидемиологическими характеристиками легли в основу

обновленных рекомендаций по использованию толстоигольной биопсии у пациентов с опухолями почек, в частности для улучшения диагностики ПКК [20]. Так, по данным группы SIOP-RTSG на долю ПКК приходится более 5 % случаев у детей в возрасте 7 лет, причем относительная заболеваемость увеличивается с каждым последующим годом, составляя более 20 % наблюдений в возрасте 10 лет, с последующим преобладанием ПКК у детей старше 14 лет [20]. В настоящий момент группой экспертов SIOP-RTSG рекомендовано проведение чрескожной толстоигольной биопсии опухолей почек всем детям в возрасте 10 лет и старше, а также пациентам в возрасте 7–10 лет с опухолями почек объемом < 200 см³ [20].

В описанной нами группе пациентов толстоигольная биопсия была проведена в 7 случаях, при этом в 3 наблюдениях материала было недостаточно для верификации процесса, а в 1 случае имело место ошибочное установление диагноза нефробластомы. Полученные данные указывают на то, что толстоигольная биопсия опухоли должна проводиться только в специализированных учреждениях детским хирургом, имеющим опыт выполнения данного вмешательства, при четком соблюдении описанных принципов биопсии, заборе достаточного количества материала (6 столбиков ткани длиной 15 мм) и последующим гистологическим исследованием в референс-центре по патоморфологии опухолей почек детского возраста [19].

В настоящее время предпринимаются попытки разработки номограмм для «предсказания» вероятности наличия у пациента ПКК, основанных на возрасте, расовой принадлежности, латеральности поражения, размерах образования, стадии заболевания с использованием балльной системы [12].

Текущие рекомендации SIOP-RTSG-2016 по объему хирургического лечения ПКК основаны на выполнении радикального хирургического вмешательства с обязательной оценкой статуса регионарных ЛУ. При этом допускается проведение органосохраняющих операций, учитывая вероятность существования наследственной предрасположенности у части пациентов и риска развития метакронных опухолей. В случае подтверждения морфологического поражения регионарных ЛУ требуется выполнение тотальной лимфодиссекции. В публикации J.N. van der Beek et al. представлен подробный обзор международных исследований, посвященных ПКК у детей и подростков, как правило, носящих ретроспективный характер [13]. Показано, что частота органосохраняющих операций варьировала от 6,5 до 38,5 % в исследованиях различных групп [13]. В нашей когорте больных отмечен значительный удельный вес пациентов, которым выполнена резекция почки (38,5 %), что может быть обусловлено относительно небольшими размерами опухоли на момент постановки диагноза.

Большой интерес представляют недавно опубликованные результаты первого проспективного

исследования американских авторов, направленного на изучение структуры заболеваемости, биологии и результатов лечения ПКК у детей и молодых взрослых [15]. В исследовании AREN0321, включающем 68 пациентов в возрасте до 30 лет (медиана возраста — 13 лет), отмечалось значительное доминирование в структуре гистологических подтипов ПКК транслокационного типа (58,8 % случаев). Поражение регионарных ЛУ выявлено в 30,9 % наблюдений, из которых преобладали пациенты с транслокационным типом ПКК (15/21, 71,4 %), отдаленные метастазы наблюдались только у 11 % пациентов. Авторами подчеркивается важность оценки статуса ЛУ, поскольку в 38,2 % случаев ЛУ морфологически не оценивались. Отсутствие морфологического исследования регионарных ЛУ чаще было связано с выполнением резекции почки по сравнению с проведением радикальной нефрэктомии. У значительной части пациентов (30 % случаев) отмечалось доказанное поражение регионарных ЛУ, при этом характеризующееся достаточно высокими показателями БСВ и ОВ, что свидетельствует о более благоприятной биологии и прогнозе заболевания у этих больных по сравнению с гистологическими вариантами, характерными для взрослой популяции пациентов. Тем не менее эти результаты могут быть достигнуты при морфологическом подтверждении статуса ЛУ и проведении корректного хирургического вмешательства [15].

Проблемы с корректной оценкой распространенности процесса путем биопсии с последующим гистологическим исследованием ЛУ становятся еще более выраженными при анализе рутинной клинической практики. В исследовании, проведенном в США, показано, что забор ЛУ выполнялся менее чем у 15 % детей, подростков и молодых взрослых с ПКК [21]. Факторами, способствующими забору ЛУ в данной когорте пациентов, служили больший размер опухоли (> 10 см), III стадия заболевания, дооперационное клиническое поражение ЛУ, а также радикальная нефрэктомия. Кроме этого, необходимо отметить, что биопсия регионарных ЛУ чаще проводилась в центрах, имеющих больший опыт лечения пациентов с опухолями почек [21].

Важным является не только факт биопсии регионарных ЛУ у пациентов с ПКК, но и их количество. Показано, что для снижения риска ложнонегативных результатов оценки регионарных ЛУ < 10 % необходим интраоперационный забор не менее 5 ЛУ [22]. Кроме этого, следует отметить, что поражение ЛУ отмечается не только при больших размерах опухоли, но и у пациентов с небольшими ПКК (< 7 см). В исследовании J. Geller et al. в указанной подгруппе пациентов частота выявления пораженных ЛУ доходила до 47,5 % [18].

Проведенный нами анализ показал, что у 14,3 % больных отмечалось доказанное поражение регионарных ЛУ (стадия N1), в 32,1 % случаев статус ЛУ не был определен, в частности, в 2 наблюдениях прове-

дена биопсия нерегионарных групп ЛУ. В целом наши данные демонстрируют ту же тенденцию, что и в проспективном исследовании AREN0321, свидетельствующую о том, что у значительного числа пациентов корректная интерпретация статуса ЛУ не представляется возможной. В нашей когорте больных было отмечено, что в центрах, не специализирующихся на онкоурологии, в ряде случаев осуществлялась биопсия брыжеечных ЛУ как наиболее доступных, которые не могут рассматриваться в качестве регионарных.

Проведенный нами анализ объема хирургического лечения и структуры постановки диагноза в когорте российских пациентов, получавших терапию согласно протоколам группы SIOP-RTSG, позволил выявить сложности диагностики и лечения ПМК в педиатрической популяции. Нами четко показана корреляция между следованием международным рекомендациям и местом проведения хирургических пособий у пациентов с ПМК. Проведение как биопсии опухоли, так и дефинитивных хирургических вмешательств в неспециализированных онкологических центрах приводило к большему числу отклонений от рекомендаций. Так, отмечена практика проведения повторных толстоигольных биопсий как результат получения недостаточно информативного материала для гистологического исследования в ходе первой процедуры, что потенциально может приводить к дополнительным хирургическим осложнениям, в частности повышает риск диссеминации опухолевого процесса.

По данным международной литературы, среди ПМК могут также встречаться кистозные варианты [23]. Данная информация чрезвычайно важна для выбора адекватного объема хирургического вмешательства. Так, в 1 случае (пациент № 24) неправильная интерпретация кистозного характера ПМК привела к выполнению дренирования «кисты».

Использование люмботомии в качестве хирургического доступа не позволяет провести адекватную ревизию и биопсию регионарных ЛУ. Выбор хирургического доступа в виде люмботомии с попыткой органосохраняющей операции у одного из описанных нами больных привел к интраоперационному разрыву опухоли (пациент № 13).

Попытки более «щадящего» хирургического лечения в урологических отделениях в объеме лапароскопических резекций опухолей почек приводили к выполнению нерадикальной операции, отсутствию четкой идентификации краев резекции опухоли, отсутствию забора регионарных ЛУ, а также к интраоперационным осложнениям, в частности таким, как нарушение кровотока в сосудах почек с развитием ишемической нефропатии.

Таким образом, корректный хирургический доступ, четкое следование принципам онкохирургии, а также опыт хирургической бригады имели важное значение для снижения как частоты нерадикальных операций, так и числа хирургических осложнений.

Как уже отмечалось выше, наличие отдаленных метастазов в момент постановки диагноза при ПМК у детей встречается при обобщении литературных данных в 23 % [13]. По данным немецкого популяционного ретроспективного исследования, отдаленные метастазы наблюдались только в 8,2 % случаев (4/49 пациента) [2], а по данным проспективного клинического исследования AREN0321, — в 11,9 % наблюдений (8/68 больных) [15]. Наиболее частой локализацией отдаленных метастазов являются легкие и печень [13]. В нашей когорте часть пациентов была не дообследована, в частности, им не была проведена остеосцинтиграфия в целях исключения костных метастазов, поэтому стадия трактовалась как Mx, однако доказанных метастазов на момент постановки диагноза не отмечалось.

Прогноз у педиатрических пациентов с ПМК рассматривается как более благоприятный по сравнению со взрослой популяцией больных [1]. По данным проспективного исследования AREN0321, 4-летняя БСВ и ОВ составили 80,2 % и 84,8 % соответственно для всей группы пациентов [15]. Интересным является тот факт, что поражение регионарных ЛУ не оказывает значимого негативного влияния на прогноз заболевания. Впервые данный факт был описан в публикации J.I. Geller и J.S. Dome в 2004 г. [1]. Результаты проспективного наблюдения за пациентами с N1M0-стадией заболевания подтверждают данное наблюдение, БСВ и ОВ составили 87,5 % и 87,1 % соответственно [15]. Прогностическими факторами, негативно влияющими на показатели как БСВ, так и ОВ, являются наличие отдаленных метастазов и медуллярный тип ПМК. Так, БСВ и ОВ пациентов с IV стадией заболевания составляют 33,3 % и 29,2 % соответственно [15]. По данным немецких авторов, пол пациента, возраст, размеры опухоли и гистологический тип ПМК не показали статистически значимой корреляции с БСВ и ОВ [2]. Наиболее частой локализацией рецидива заболевания являлись легкие, печень, регионарные ЛУ и кости [2]. В нашей когорте больных неблагоприятные события наблюдались в 2 случаях, в последующем они стали причиной летального исхода.

Выводы

ПМК — редкий вид опухоли почек у детей. Транслокационный и папиллярный варианты ПМК являются преобладающими в педиатрической популяции. В настоящий момент радикальная нефрэктомия с обязательным морфологическим исследованием регионарных ЛУ рассматривается в качестве стандартного лечения, при этом в некоторых случаях может обсуждаться выполнение органосохраняющей операции. Обязательным является междисциплинарное обсуждение тактики ведения и выполнение хирургического лечения в центрах, специализирующихся на педиатрической онкоурологии, с последующим проведением планового гистологического исследования экспертом в области ПМК у детей и подростков.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Geller J.I., Dome J.S. Local lymph node involvement does not predict poor outcome in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer*. 2004;101(7):1575–83. doi: 10.1002/cncr.20548.
- Selle B., Furtwängler R., Graf N., Kaatsch P., Bruder E., Leuschner I. Population-based study of renal cell carcinoma in children in Germany, 1980–2005: more frequently localized tumors and underlying disorders compared with adult counterparts. *Cancer*. 2006;107(12):2906–14. doi: 10.1002/cncr.22346.
- Ries L.A.G., Smith M.A., Gurney J.G., Linet M., Tamra T., Young J.L., Bunin G.R. (eds.). *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD, 1999.
- Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015;67:519–30. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.
- Cajaiba M.M., Dyer L.M., Geller J.I., Jennings L.J., George D., Kirschmann D., Rohan S.M., Cost N.G., Khanna G., Mullen E.A., Dome J.S., Fernandez C.V., Perlman E.J. The classification of pediatric and young adult renal cell carcinomas registered on the children's oncology group (COG) protocol AREN03B2 after focused genetic testing. *Cancer*. 2018;124(16):3381–9. doi: 10.1002/cncr.31578.
- Sagoyan G., Rubanskaya M., Kirgizov K., Strogonova A., Mitrofanova A., Rubansky M., Kerimov P., Suleymanova A., Temnyy A., Malakhova A., Kazantsev A., Varfolomeeva S. Renal cell carcinoma in children: single center experience. PV0169. 53rd Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Virtual Congress, October 21–24, 2021. SIOP Abstracts. *Pediatric Blood Cancer*. 2021;68(S5):S234.
- Kidney. In: Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: Springer, 2010. Pp. 479–89.
- Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A., Reuter V.E., Ulbright T.M. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016;70(1):93–105. doi: 10.1016/j.eururo.2016.02.029.
- van den Heuvel-Eibrink M.M., Hol J.A., Pritchard-Jones K., van Tinteren H., Furtwängler R., Verschuur A.C., Vujanic G.M., Leuschner I., Brok J., Rube C., Smets A.M., Janssens G.O., Godzinski J., Ramirez-Villar G.L., de Camargo B., Segers H., Collini P., Gessler M., Bergeron C., Spreafico F., Graf N.; International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743–52. doi: 10.1038/nrurol.2017.163.
- Vujanic G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G., Collini P., Coulomb-l'Hermine A., D'Hooghe E. Publisher Correction: The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2019;16(9):563. doi: 10.1038/s41585-019-0191-5.
- Nakata K., Colombet M., Stiller C.A., Pritchard-Jones K., Steliarova-Foucher E.; IICC-3 Contributors. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3313–27. doi: 10.1002/ijc.33147.
- Syed J.S., Nguyen K.A., Wu C.Q., Cost N.G., Siddiqui M.M., Hittelman A.B., Shuch B. Distinguishing pediatric and adolescent renal cell carcinoma from other renal malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(5). doi: 10.1002/pbc.26315.
- van der Beek J.N., Geller J.I., de Krijger R.R., Graf N., Pritchard-Jones K., Drost J., Verschuur A.C., Murphy D., Ray S., Spreafico F., Dzuma K., Littooi A.S., Selle B., Tytgat G.A.M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Characteristics and Outcome of Children with Renal Cell Carcinoma: A Narrative Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(7):1776. doi: 10.3390/cancers12071776.
- Hsieh J.J., Purdue M.P., Signoretti S., Swanton C., Albiges L., Schmidinger M., Heng D.Y., Larkin J., Ficarra V. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009. doi: 10.1038/nrdp.2017.9.
- Geller J.I., Cost N.G., Chi Y.Y., Tornwall B., Cajaiba M., Perlman E.J., Kim Y., Mullen E.A., Glick R.D., Khanna G., Daw N.C., Ehrlich P., Fernandez C.V., Dome J.S.; Children's Oncology Group (COG) Renal Tumor Committee. A prospective study of pediatric and adolescent renal cell carcinoma: A report from the Children's Oncology Group AREN0321 study. *Cancer*. 2020;126(23):5156–64. doi: 10.1002/cncr.33173.
- Perlman E.J. Pediatric Renal Cell Carcinoma. *Surg Pathol Clin*. 2010;3(3):641–51. doi: 10.1016/j.path.2010.06.011.
- van der Beek J.N., Hol J.A., Coulomb-l'Hermine A., Graf N., van Tinteren H., Pritchard-Jones K., Houwing M.E., de Krijger R.R., Vujanic G.M., Dzuma K., Schenk J.P., Littooi A.S., Ramirez-Villar G.L., Murphy D., Ray S., Al-Saadi R., Gessler M., Godzinski J., Ruebe C., Collini P., Verschuur A.C., Frisk T., Vokuhl C., Hulsbergen-van de Kaa C.A., de Camargo B., Sandstedt B., Selle B., Tytgat G.A.M., van den Heuvel-Eibrink M.M. Characteristics and outcome of pediatric renal cell carcinoma patients registered in the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01, 2001 and UK-IMPORT database: A report of the SIOP-Renal Tumor Study Group. *Int J Cancer*. 2021;148(11):2724–35. doi: 10.1002/ijc.33476.
- Geller J.I., Ehrlich P.F., Cost N.G., Khanna G., Mullen E.A., Gratias E.J., Naranjo A., Dome J.S., Perlman E.J. Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: A report from the Children's Oncology Group study AREN03B2. *Cancer*. 2015;121(14):2457–64. doi: 10.1002/cncr.29368.
- Jackson T.J., Williams R.D., Brok J., Chowdhury T., Ronghe M., Powis M., Pritchard-Jones K., Vujanic G.M.; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Renal Tumours Group. The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: Report of the UK experience in the SIOP UK WT 2001 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27627. doi: 10.1002/pbc.27627.
- Jackson T.J., Brisse H.J., Pritchard-Jones K., Nakata K., Morosi C., Oue T., Irtan S., Vujanic G., van den Heuvel-Eibrink M.M., Graf N., Chowdhury T.; SIOP RTSG Biopsy Working Group. How we approach paediatric renal tumour core needle biopsy in the setting of preoperative chemotherapy: A Review from the SIOP Renal Tumour Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(9):e29702. doi: 10.1002/pbc.29702.
- Saltzman A.F., Stokes W., Walker J., Cost N.G. Factors related to lymph node sampling at the time of surgery in children, adolescents, and young adults with unilateral non-metastatic renal cell carcinoma. *J Pediatr Urol*. 2019;15(3):259.e1–259.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2019.01.009.
- Saltzman A.F., Smith D.E., Gao D., Cost N.G. Lymph node yield in pediatric, adolescent and young adult Renal Cell Carcinoma – How many are enough? *J Pediatr Surg*. 2020;55(10):2030–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2020.04.004.
- Hayakawa M., Hatano T., Tsuji A., Nakajima F., Ogawa Y. Patients with renal cysts associated with renal cell carcinoma and the clinical implications of cyst puncture: a study of 223 cases. *Urology*. 1996;47(5):643–6. doi: 10.1016/s0090-4295(96)00016-7.

Статья поступила в редакцию: 28.02.2023. Принята в печать: 01.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 28.02.2023. Accepted for publication: 01.05.2023.

Первичное эндопротезирование орбиты силиконовым имплантом у пациентов с ретинобластомой

А.В. Котельникова¹, В.А. Яровая¹, Т.Л. Ушакова², Е.П. Судакова¹, А.Д. Матяева¹, А.Г. Галбацова¹, А.А. Яровой¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бул., 59а;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Анастасия Викторовна Котельникова nastzue@gmail.com

Актуальность. В настоящее время существуют различные методы органосохраняющего лечения ретинобластомы (РБ), но тем не менее энуклеация глазного яблока остается одним из основных способов терапии. Дети после удаления глазного яблока сталкиваются с такими косметическими проблемами, как анофтальмический синдром, отставание в росте костей орбиты, а также с различными психосоциальными проблемами. После внедрения магнитно-резонансной томографии в широкую врачебную практику детям с РБ начали проводить первичное эндопротезирование орбиты (ПЭПО) с использованием как пористых имплантов из политетрафторэтилена, так и непористых – из силикона, которое зарекомендовало себя как эффективный метод косметической реабилитации.

Цель исследования – представить собственный опыт применения ПЭПО у детей с РБ с использованием силиконового импланта.

Материалы и методы. В исследование включены 29 детей (29 глаз), которым было проведено ПЭПО после энуклеации по поводу РБ с использованием силиконового импланта (Пластис-М), обернутого в лавсановую сетку. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. Медиана возраста пациентов на момент энуклеации составила 32,7 (2–93) мес. Были использованы силиконовые импланты диаметром 16 мм ($n = 4$, 13,8%), 17 мм ($n = 13$, 44,8%) и 18 мм ($n = 12$, 41,4%). В большинстве случаев ($n = 19$, 65,5%) энуклеация проводилась по причине невозможности применения органосохраняющего лечения ввиду распространенного внутриглазного опухолевого процесса, в 7 (24,1%) наблюдениях она была выполнена по поводу прогрессии опухоли на фоне проводимого лечения, а в 3 (10,3%) – из-за осложнений, возникших после лечения, а именно субтатрофии глазного яблока.

Результаты. Удовлетворительный косметический результат и симметричность взгляда были достигнуты во всех случаях. Разница в выстоянии протезированного и парного глаза по данным экзофтальмометрии составляла до 2 мм. Толщина состоятельной опорно-двигательной культуры (ОДК) была 1,5 (0,84–2,74) мм.

Выводы. Силиконовый имплант, обернутый в лавсановый сетчатый эндопротез, обеспечивает стабильное и косметически удовлетворительное состояние ОДК у детей с РБ. Проведение замены силиконового импланта с косметической целью возможно у детей, находящихся на регулярном динамическом контроле при полной ремиссии опухоли.

Ключевые слова: эндопротезирование орбиты, ретинобластома, силиконовые эндопротезы, косметическая реабилитация, энуклеация

Для цитирования: Котельникова А.В., Яровая В.А., Ушакова Т.Л., Судакова Е.П., Матяева А.Д., Галбацова А.Г., Яровой А.А. Первичное эндопротезирование орбиты силиконовым имплантом у пациентов с ретинобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):28–33.

Информация об авторах

А.В. Котельникова: врач-офтальмолог, аспирант отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-код: 1077-4405

В.А. Яровая: к.м.н., врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: verandreevna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-код: 4000-0180

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

Е.П. Судакова: ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: sudakovaekp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

А.Д. Матяева: ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: matyaeva.lina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7543-619x>

А.Г. Галбацова: ординатор НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: galbatsova.aiza@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2624-6689>

А.А. Яровой: д.м.н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова», e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-код: 9401-4489

Вклад авторов

А.В. Котельникова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, составление резюме, научное редактирование статьи

В.А. Яровая, Т.Л. Ушакова, А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна статьи, научное редактирование статьи

Е.П. Судакова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы

А.Д. Матяева, А.Г. Галбацова: обзор публикаций по теме статьи, научное редактирование статьи

Primary endoprosthetics of the orbit with a silicone implant in patients with retinoblastoma

A.V. Kotelnikova¹, V.A. Yarovaya¹, T.L. Ushakova², E.P. Sudakova¹, A.D. Matyaeva¹, A.G. Galbatsova¹, A.A. Yarovoy¹

¹National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia; 59a Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia;

²N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Relevance. Currently there are various methods of organ-preserving treatment of retinoblastoma (RB), but nevertheless, eyeball enucleation remains one of the main methods of its treating. After removal of the eyeball, children face cosmetic problems such as anophthalmic syndrome, lag in the growth of orbital bones, as well as psychosocial problems. After the introduction of magnetic resonance imaging into a wide medical practice, children with RB began to undergo primary endoprosthesis of the orbit using porous polytetrafluoroethylene implants or non-porous silicone implants, which proved to be an effective method of cosmetic rehabilitation.

The purpose of the study – to present our own experience in the use of primary orbital endoprosthesis in children with RB with the use of a silicone implant.

Materials and methods. The study included 29 children (29 eyes) who underwent primary endoprosthesis of the orbit after enucleation for RB using a silicone implant (Plastis-M) wrapped in a dacron mesh. Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment. The median age of patients at the time of enucleation was 32.7 (2–93) months. Silicone implants with a diameter of 16 mm (n = 4, 13.8 %), 17 mm (n = 13, 44.8 %) and 18 mm (n = 12, 41.4 %) were used. In most cases (n = 19, 65.5 %) enucleation was performed due to the inability to use organ-preserving treatment, due to the widespread intraocular tumor process, in 7 (24.1 %) cases enucleation was performed due to tumor progression against the background of ongoing treatment, and in 3 (10.3 %) – due to complications that occurred after treatment, namely subatrophy of the eyeball.

Results. A satisfactory cosmetic result and a symmetrical look were achieved in all cases. The difference in the endurance of the prosthetic and paired eyes according to exophthalmometry was up to 2 mm. The thickness of the well-developed musculoskeletal stump was 1.5 (0.84–2.74) mm.

Conclusions. A silicone implant wrapped in a dacron mesh endoprosthesis provides a stable and cosmetically satisfactory condition of the musculoskeletal stump in children with RB. Replacement of a silicone implant for cosmetic purposes is possible in children who are under regular dynamic control with complete remission of the tumor.

Key words: endoprosthesis of the orbit, retinoblastoma, silicone endoprosthesis, cosmetic rehabilitation, enucleation

For citation: Kotelnikova A.V., Yarovaya V.A., Ushakova T.L., Sudakova E.P., Matyaeva A.D., Galbatsova A.G., Yarovoy A.A. Primary endoprosthetics of the orbit with a silicone implant in patients with retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):28–33.

Information about the authors

A.V. Kotelnikova: Ophthalmologist, Postgraduate Student Department of Ocular Oncology and Radiology of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: nastzue@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7816-5559>, SPIN-code: 1077-4405

V.A. Yarovaya: Cand. of Sci. (Med.), Ophthalmologist of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>, SPIN-code: 4000-0180

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

E.P. Sudakova: Resident of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: sudakovaekp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

A.D. Matyaeva: Resident of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: matyaeva.lina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7543-619x>

A.G. Galbatsova: Resident of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: galbatsova.aiza@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0008-2624-6689>

A.A. Yarovoy: Dr. of Sci. (Med.), Head of Ocular Oncology and Radiology Department of the National Medical Research Center Academician S.N. Fyodorov Intersectoral Scientific and Technical Complex "Eye microsurgery", Ministry of Health of Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>, SPIN-code: 9401-4489

Authors' contributions

A.V. Kotelnikova: concept development and article design, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, composing a resume, scientific edition of the article

V.A. Yarovaya, T.L. Ushakova, A.A. Yarovoy: concept development and article design, scientific edition of the article

E.P. Sudakova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

A.D. Matyaeva, A.G. Galbatsova: review of publications on the topic 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.

Согласие пациентов на публикацию. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. / **Patient's consent for publication.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination and treatment.

Введение

Ретинобластома (РБ) — высококурабельная злокачественная опухоль сетчатки, встречающаяся у 1 ребенка на 10 000–15 000 детей в возрасте от 0 до 5 лет. В настоящее время лечение РБ имеет органосохраняющую направленность с применением высокоэффективных способов лечения, как системных, так и локальных, но несмотря на это, энуклеация глазного яблока до сих пор — один из основных методов терапии РБ [1]. Дети после удаления глазного яблока сталкиваются с такими косметическими проблемами, как анофтальмический синдром, отставание в росте костей орбиты, а также с различными психосоциальными проблемами [2, 3]. С конца XX века после внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ) в широкую врачебную практику детям с РБ при энуклеации начали проводить первичное эндопротезирование орбиты (ПЭПО), которое зарекомендовало себя как эффективный метод косметической реабилитации [4]. В России ПЭПО применяется с 2015 г. с использованием как пористых имплантов из политетрафторэтилена, так и непористых — из силикона [5]. В мире наиболее популярно применение пористых имплантов, в отличие от непористых [6]. Что касается использования силиконовых имплантов у детей с РБ, то публикации на эту тему малочисленны [7, 8].

Цель исследования — представить собственный опыт применения ПЭПО у детей с РБ с использованием силиконового импланта.

Материалы и методы

С 2015 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» (г. Москва) ПЭПО после энуклеации по поводу РБ проведено у 29 детей (29 глаз) — 13 мальчиков и 16 девочек. От всех пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование и лечение. Возраст детей на момент энуклеации составил от 2 до 93 месяцев (среднее значение — 32,7 мес). Органосохраняющее лечение применяли у 10 (35 %) детей, 8 из которых получали полихимиотерапию (ПХТ), в 8 глазах использовали селективную интраартериальную химиотерапию (СИАХТ), в 5 глазах — интравитреальную химиотерапию (ИВХТ).

В ряде случаев применялось локальное лечение, а именно: термотерапия ($n = 2$), криодеструкция ($n = 1$), брахитерапия ($n = 1$), комбинация всех этих методов использовалась в 1 случае. В 2 наблюдениях выполнена стереотаксическая радиохирургия.

Все дети проходили дооперационную диагностику, включавшую в себя общее обследование под контролем врачей-детских онкологов, осмотр глаз с широким зрачком на широкоугольной камере RetCam3 в условиях медикаментозного сна, ультразвуковое исследование в В-режиме, МРТ орбит и головного мозга с контрастированием с шагом срезов 1 мм.

Эндопротезирование проводилось с использованием силиконового импланта (Пластик-М), обернутого в лавсановую сетку. Были использованы силиконовые импланты диаметром 16 мм ($n = 4$, 14 %), 17 мм

($n = 13$, 45 %) и 18 мм ($n = 12$, 41 %). Бинокулярная РБ диагностирована у 11 (38 %) детей. Трилатеральное поражение не выявлено ни в одном случае. Удаление глаза проводилось у детей, имевших РБ групп В ($n = 1$, 3 %), D ($n = 8$, 28 %) и E ($n = 20$, 69 %). В большинстве случаев ($n = 19$, 66 %) энуклеацию применяли по причине невозможности выполнения органосохраняющего лечения ввиду распространенного внутриглазного опухолевого процесса, в 7 (24 %) случаях операция проведена по поводу прогрессии опухоли на фоне лечения, в 3 (10 %) — из-за субатрофии глазного яблока.

Экстрабульбарный рост опухоли являлся абсолютным противопоказанием к ПЭПО. Окончательное решение об эндопротезировании принималось интраоперационно после осмотра глазного яблока и зрительного нерва (ЗН) на наличие экстрабульбарного роста.

Хирургическая техника выполнялась в следующей последовательности: проводился паралимбальный разрез, конъюнктивы вместе с теноновой оболочкой тупым путем отсепарывались от склеры, все прямые мышцы глаза последовательно выделялись и прошивались рассасывающимися нитями, отсекались по сухожилию от глазного яблока; верхняя и нижняя косые мышцы отсекались, последовательно выполнялась коагуляция вортикозных вен. После вывиха глазного яблока проводилась неврэктомия. Путем тампонирования раны как сухими тампонами, так и тампонами с перекисью водорода, а также оказываемого ручного давления в течение 5 мин осуществлялся гемостаз, во время которого параллельно проводился осмотр глазного яблока и ЗН на факт выявления экстрабульбарного роста опухоли, после которого принималось окончательное решение об имплантации эндопротеза. Энуклеированное глазное яблоко помещалось в герметичную емкость с раствором нейтрального формалина 10 % для транспортировки и последующего гистологического исследования.

Во время гемостаза проводилась подготовка орбитального эндопротеза к имплантации, а именно его обертывание в лавсановый сетчатый эндопротез с заранее подготовленной формой в виде креста. Его фиксация осуществлялась путем прошивания взаимноперпендикулярных концов сетчатого эндопротеза между собой с использованием нерассасывающегося материала полиэстер 5/0. После этого имплант погружали в орбиту. Для определения глубины залегания импланта использовали устройство — компенсатор [9], имитирующее толщину протеза и конъюнктивы. После погружения импланта в орбиту компенсатор устанавливали на поверхность импланта, далее проводили экзофтальмометрию установленного устройства с парным глазом, регулируя положение импланта либо кзади, либо кпереди для достижения симметричности, затем выполняли фиксацию 2 взаимнопротивоположных прямых глазных мышц с проведением повторной экзофтальмометрии с коррекцией положения импланта, после фиксации оставшихся 2 прямых

глазных мышц осуществляли контрольную экзофтальмометрию, при достижении полной симметрии ушивали послойно теноновую капсулу и конъюнктиву рассасывающимися нитями викрил 6/0 и 7/0 соответственно.

Результаты

По результатам гистологического исследования РБ была подтверждена во всех случаях, инвазия опухоли в склеру отмечалась в 3 наблюдениях, в хориоидею — в 20 (69 %), в цилиарное тело — 4 (14 %), в склеру — 5 (17 %), в ЗН — в 11 (38 %): преламинарная ($n = 6$) и ретроламинарная ($n = 5$), интраламинарная инвазия не выявлена. На основании гистологических протоколов [10] 9 (31 %) детей имели средний риск, 7 (24 %) из которых получали дополнительное лечение в виде ПХТ, 2 (6,9 %) из них — ПХТ в сочетании с дистанционной лучевой терапией (ДЛТ), так как имели ретроламинарную инвазию ЗН. По результатам МРТ ни в одном случае не выявлено рецидива опухоли в орбите и дислокации импланта.

В ходе динамического наблюдения оценивали толщину передней стенки опорно-двигательной культы (ОДК) путем ультразвуковой биомикроскопии. Толщина состоятельной ОДК составила от 0,8 до 2,5 мм (среднее значение — 1,5 мм). Толщина ОДК, при которой впоследствии произошло оголение импланта, составила 0,74 мм. ОДК была успешно сформирована во всех случаях, в том числе у пациентов после ДЛТ и/или ПХТ (рис. 1).



Рис. 1. Примеры состоятельной ОДК 6 различных пациентов

Fig. 1. Examples of a well-developed musculoskeletal stump of 6 different patients

Удовлетворительный косметический результат достигнут во всех случаях (рис. 2).

Разница в выстоянии протезированного и парного глаз по данным экзофтальмометрии составляла до 2 мм.

В ходе наблюдения за пациентами были выявлены осложнения в виде оголения импланта ($n = 5$, 17 %) на фоне инфекционно-воспалительного процесса (ИВП) в раннем послеоперационном периоде ($n = 3$, 10 %) и ненадлежащего ухода за ОДК ($n = 2$, 7 %). При этом в 2 случаях выполнено закрытие дефекта: в 1 — закрытие обширного дефекта с заменой импланта на меньший диаметр и в 1 — закрытие



Рис. 2. Примеры косметического результата после энуклеации с ПЭПО
Fig. 2. Examples of cosmetic results after enucleation with primary orbit endoprosthesis

дефекта с удалением импланта. Затяжной бактериальный конъюнктивит был выявлен у 4 (14 %) детей, всем проведен бактериологический посев из конъюнктивальной полости с определением чувствительности к антибиотикам. С применением прицельной антибиотикотерапии, противовоспалительного и слезозаместительного лечения удалось достичь полного выздоровления с сохранением импланта.

У 2 детей выполнена замена силиконового импланта, в первом случае по причине выраженного анофтальмического синдрома, во втором — по причине выраженного оголения импланта.

Обсуждение

Боязнь применения ПЭПО у детей с РБ, несмотря на всю его необходимость, сохранялась до конца XX столетия [11, 12]. Связано это было в первую очередь с невозможностью контроля возникновения рецидива опухоли в орбите [11]. С появлением МРТ ситуация изменилась, и ПЭПО начали активно внедрять во врачебную практику [4]. За эти годы оно зарекомендовало себя как эффективный метод косметической реабилитации [13, 14]. В исследовании D.L. Mourits et al. опрос хирургов по всему миру показал, что ПЭПО у детей с РБ используют 58,7 % врачей, в то время как 32,6 % до сих пор избегают его применения [6].

Случаи рецидива опухоли в орбите в мире единичны и описаны в публикациях зарубежных коллег [13, 15], при этом в нашем исследовании они не возникли ни в одном из наблюдений.

Эндопротезирование орбиты после энуклеации у людей с различной глазной патологией используется с XIX века [16], поэтому ассортимент орбитальных имплантов очень широк и представлен различными материалами синтетического и природного происхождения [17].

У детей с РБ большинство хирургов в мире предпочитают пористые импланты из полиэтилена и гидроксиапатита, объясняя это их надежной фиксацией в орбите. В то время как непористые импланты из полиметилметакрилата и силикона менее популярны из-за возможной миграции эндопротеза, что не отме-

чалось в нашем исследовании [6]. Высокая стабилизация силиконового импланта в орбите в нашей работе достигалась путем его обертывания в лавсановую сетку с фиксацией к ней прямых мышц.

Силикон обладает рядом положительных свойств, а именно: химическая и биологическая инертность, гибкость и низкая стоимость по сравнению с другими орбитальными имплантами [17]. У детей с РБ силиконовые импланты используются достаточно редко, но, несмотря на это, Jordan et al. предлагают использовать у детей именно силиконовые импланты, так как в отличие от пористых можно производить их замену [2].

Существуют различные хирургические техники ПЭПО у детей с РБ, основополагающая из них является классической [11]. По этой методике мышцы фиксируются к протезу или его оберточному материалу согласно их физиологическому расположению. Некоторые хирурги в дополнение к этому подшивают к протезу нижнюю косую мышцу [2]. Некоторые сшивают мышцы внахлест на передней поверхности импланта, рассчитывая на уменьшение трения между имплантом и передней стенкой конъюнктивальной капсулы во избежание ее истончения [6]. Также имеет место использование миоконъюнктивальной хирургической техники, при которой мышцы не фиксируются к импланту, выводя нити, к которым они фиксированы, через своды [18, 19]. Некоторые хирурги не осуществляют фиксацию эндопротеза вовсе [7].

Немаловажное значение в адаптации импланта в орбите играет его фиброваскулярное прорастание. При использовании непористых имплантов этот процесс происходит путем фиброваскулярных врастаний в материал, которым обернут имплант, например лавсановую сетку, у пористых — непосредственно в поверхность импланта [20]. Описанные механизмы дополнительной фиксации эндопротеза в орбите имеют важное значение, когда речь идет о возможной замене импланта. Большинство хирургов стараются избегать применения этой хирургической техники у детей, в особенности, если речь идет об улучшении косметического эффекта [13]. Некоторые врачи откладывают эту процедуру до достижения ребенком подросткового возраста [2]. Основная причина отказа от этого метода — высокая травматизация окружающих мягких тканей и выраженный процесс рубцевания, что неизбежно при извлечении из орбиты пористых имплантов.

Немаловажное значение играют осложнения после ПЭПО и факторы, способствующие их возникновению. Одним из главных негативных последствий является оголение импланта, которое может приводить к необходимости его удаления [13]. Так, авторы полагают, что воздействие пористых имплантов на ткани может быть одной из причин этого процесса. Также они оценивали влияние дополнительного лечения на формирование дефекта конъюнктивы. В исследовании Y. Shildkrot [21] оголение импланта встречалось в 2,5 раза чаще в группах детей, получавших ХТ и ХТ с ДЛТ, составив 26,5 % и 40 % соответственно, по сравнению с пациентами без дополнительного лечения. Проведение системной ХТ до энуклеации, по данным P. Lang [22], вело к статистически значимому увеличению частоты осложнений, в то время как после эндопротезирования ХТ не влияла на этот показатель.

Что касается ИВП, он также может провоцировать оголение импланта [14, 21]. А затяжные конъюнктивиты сами по себе могут доставлять немало трудностей детям и их родителям. При этом пористые импланты могут отягощать течение ИВП и препятствовать эрадикации патогенных микроорганизмов, так как поры эндопротеза создают благоприятную среду для их размножения [23, 24]. Но, к счастью, в большинстве случаев при своевременном обращении к врачу проблему удастся купировать с помощью консервативных методов лечения [14].

Что касается косметического эффекта, то в большинстве случаев удается достичь удовлетворительного результата. Но необходимо иметь в виду, что ПЭПО у детей может не в полной мере предотвращать возникновение признаков анофтальмического синдрома, особенно у больных, получавших ДЛТ [3]. Также важное значение имеет адекватно подобранный наружный протез, который может как скрыть некоторые недостатки, так и подчеркнуть их при неправильном подборе [3, 14].

Выводы

Силиконовый имплант, обернутый в лавсановый сетчатый эндопротез, обеспечивает стабильное и косметически удовлетворительное состояние ОДК у детей с РБ.

Проведение замены силиконового импланта с косметической целью возможно у пациентов, находящихся на регулярном динамическом контроле при полной ремиссии опухоли.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shields C.L., Say E.A.T., Alset A.E., Caywood E., Jabbour P.M., Shields J.A. Retinoblastoma Control With Primary Intraarterial Chemotherapy: Outcomes Before and During the Intravitreal Chemotherapy Era. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2016;53(5):275–84. doi: 10.3928/01913913-20160719-04.
- Jordan D.R., Klapper S.R. Controversies in Enucleation Technique and Implant Selection: Whether to Wrap, Attach Muscles, and Peg? *Essent Ophthalmol*. 2010;195–209. doi: 10.1007/978-3-540-85542-2_14.
- Mourits D.L., Hartong D.T., Lissenberg-Witte B.I., Bosscha M.I., Tan H.S., Moll A.C. Cosmetic results of enucleation and/or external beam radiation therapy in 195 retinoblastoma survivors. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(6):631–40. doi: 10.1111/aos.13729.
- Carroll C.L., Finlay J.L. *Cancer in children and adolescents*. Burlington MA Jones & Bartlett Publishers, 2010. P. 100.
- Яровой А.А., Ушакова Т.Л., Иванова Н.В., Яровая В.А., Шацких А.В., Горюцова О.В., Котельникова А.В., Серов Ю.А., Хачатрян А.А., Поляков В.Г. Первичное эндопротезирование глазницы при энуклеации у детей с ретинобластомой. *Российская детская офтальмология*. 2019;(4):5–10. doi: 10.25276/2307-6658-2019-4-5-10. [Yarovyoy A.A., Ushakova T.L., Ivanova N.V., Yarovaia V.A., Shatskikh A.V., Gorovtsova O.V., Kotelnikova A.V., Serov Yu.A., Khachatryan A.A., Polyakov V.G. Primary endoprosthetics of the orbit during enucleation in children with retinoblastoma. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya = Russian Ophthalmology of Children*. 2019;(4):5–10. (In Russ.)].
- Mourits D.L., Hartong D.T., Bosscha M.I., Kloos R.J., Moll A.C. Worldwide enucleation techniques and materials for treatment of retinoblastoma: an international survey. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121292. doi: 10.1371/journal.pone.0121292.
- Lyle C.E., Wilson M.W., Li C.S., Kaste S.C. Comparison of orbital volumes in enucleated patients with unilateral retinoblastoma: hydroxyapatite implants versus silicone implants. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2007;23(5):393–6. doi: 10.1097/IOP.0b013e3181462ca8.
- Nunery W.R., Cepela M.A., Heinz G.W., Zale D., Martin R.T. Extrusion rate of silicone spherical anophthalmic socket implants. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1993;9(2):90–5. doi: 10.1097/00002341-199306000-00003.
- Яровой А.А., Котельникова А.В., Латыпов И.А. Способ имплантации орбитального сферического импланта и устройство для его осуществления, рег. № 2784955 от 01.12.2022. М.: Роспатент, 2022. [Yarovyoy A.A., Kotelnikova A.V., Latypov I.A. Method for implantation of an orbital spherical implant and a device for its implementation, reg. No. 2784955 dated 12/01/2022. Moscow: Rospatent, 2022. (In Russ.)].
- Ушакова Т.Л., Глеков И.В., Поляков В.Г. Дистанционная лучевая терапия в комплексном лечении распространенной ретинобластомы у детей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;(2):38–42. [Ushakova T.L., Glekov I.V., Polyakov V.G. External beam radiation therapy in the complex treatment of advanced retinoblastoma in children. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena = P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2013;(2):38–42. (In Russ.)].
- Shields J.A., Shields C.L., De Potter P. Enucleation technique for children with retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1992;29(4):213–5. doi: 10.3928/0191-3913-19920701-06.
- Cepela M.A., Nunery W.R., Martin R.T. Stimulation of orbital growth by the use of expandable implants in the anophthalmic cat orbit. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 1992;8(3):157–67; discussion 168–9. doi: 10.1097/00002341-199209000-00001.
- Mourits D.L., Moll A.C., Bosscha M.I., Tan H.S., Hartong D.T. Orbital implants in retinoblastoma patients: 23 years of experience and a review of the literature. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(2):165–74. doi: 10.1111/aos.12915.
- Shah S.U., Shields C.L., Lally S.E., Shields J.A. Hydroxyapatite orbital implant in children following enucleation: analysis of 531 sockets. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(2):108–14. doi: 10.1097/IOP.0000000000000207.
- Lee V., Subak-Sharpe I., Hungerford J.L., Davies N.P., Logani S. Exposure of primary orbital implants in postenucleation retinoblastoma patients. *Ophthalmology*. 2000;107(5):940–5; discussion 946. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00016-6.
- Sami D., Young S., Petersen R. Perspective on orbital enucleation implants. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(3):244–65. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.02.007.
- Wladis E.J., Aakalu V.K., Sobel R.K., Yen M.T., Bilyk J.R., Mawn L.A. Orbital Implants in Enucleation Surgery: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2018;125(2):311–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.006.
- Kaliki S. How to do an enucleation for retinoblastoma. *Community Eye Health*. 2018;31(101):20–2. PMID: 29915465.
- Yadava U., Sachdeva P., Arora V. Myoconjunctival enucleation for enhanced implant motility. result of a randomised prospective study. *Indian J Ophthalmol*. 2004;52(3):221–6.
- Neuhaus R.W., Greider B., Baylis H.I. Enucleation with implantation of a proplast sphere. *Ophthalmology*. 1984;91(5):494–6. doi: 10.1016/s0161-6420(84)34262-2.
- Shildkrot Y., Kirzhner M., Haik B.G., Qaddoumi I., Rodriguez-Galindo C., Wilson M.W. The effect of cancer therapies on pediatric anophthalmic sockets. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2480–6. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.05.024.
- Lang P., Kim J.W., McGovern K., Reid M.W., Subramanian K., Murphree A.L., Berry J.L. Porous orbital implant after enucleation in retinoblastoma patients: indications and complications. *Orbit*. 2018;37(6):438–43. doi: 10.1080/01676830.2018.1440605.
- Baino F., Perero S., Ferraris S., Miola M., Balagna C., Verné E., Vitale-Brovarone C., Coggiola A., Dolcino D., Ferraris M. Biomaterials for orbital implants and ocular prostheses: overview and future prospects. *Acta Biomater*. 2014;10(3):1064–87. doi: 10.1016/j.actbio.2013.12.014.
- Whear N.M., Cousley R.R., Liew C., Henderson D. Post-operative infection of Proplast facial implants. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993;31(5):292–5. doi: 10.1016/0266-4356(93)90062-2.

Статья поступила в редакцию: 26.12.2022. Принята в печать: 17.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 26.12.2022. Accepted for publication: 17.03.2023.

Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы

Е.Е. Зеленова^{1,2}, В.М. Козлова¹, О.В. Югай¹, Ю.А. Кюн¹, Т.Л. Ушакова^{1,3}, С.Н. Михайлова¹, Е.А. Алексеева⁴, В.В. Мусатова⁴

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»; Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1

Контактные данные: Екатерина Евгеньевна Зеленова zelenovayeye@gmail.com

Ретинобластома (РБ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований (ЗНО) органа зрения у детей с установленным генетическим фактором в развитии заболевания. Выявление мутаций в гене RB1 успешно осуществляется на протяжении многих лет, однако развитие технологий ДНК-диагностики РБ позволяет рассматривать данное заболевание не только как самостоятельное ЗНО, но и как одно из проявлений более сложных генетических синдромов с вовлечением комплекса генов. Важно понимать, что от правильной постановки генетического диагноза зависят прогноз здоровья пациента с РБ и рекомендации по его дальнейшему наблюдению, а также корректная оценка рисков рождения в семье детей с данной патологией.

На сегодняшний день доступными методами ДНК-диагностики гена RB1 являются секвенирование нового поколения (NGS) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA). Однако в ряде случаев может потребоваться дополнительная диагностика — исследование кариотипа или хромосомный микроматричный анализ (ХМА). В данной работе приводится молекулярно-генетическое исследование детей с уни- и билатеральной РБ с протяженной делецией в локусе гена RB1. Целью работы было определить возможные показания для назначения расширенной ДНК-диагностики.

Ключевые слова: ретинобластома, MLPA, NGS, ХМА, гены RB1, ENOX1, ITM2B, RCBTB2, DLEU1, PCDH8, синдром Орбели, микроделеционный синдром

Для цитирования: Зеленова Е.Е., Козлова В.М., Югай О.В., Кюн Ю.А., Ушакова Т.Л., Михайлова С.Н., Алексеева Е.А., Мусатова В.В. Особенности молекулярно-генетической диагностики ретинобластомы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):34–43.

Информация об авторах

Е.Е. Зеленова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, стажер-исследователь Научно-образовательного ресурсного центра «Высокопроизводительные методы геномного анализа» РУДН им. Патриса Лумумбы, e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-код: 6823-6353

В.М. Козлова: врач-генетик поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

О.В. Югай: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-код: 1038-6756

Ю.А. Кюн: врач-офтальмолог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, e-mail: ushtat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-код: 2065-8779

С.Н. Михайлова: к.м.н., заведующая поликлиническим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-код: 7584-4886

Е.А. Алексеева: к.б.н., научный сотрудник лаборатории эпигенетики, врач-лабораторный генетик лаборатории молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-код: 2720-7798

В.В. Мусатова: к.б.н., врач-лабораторный генетик, заведующая лабораторией молекулярно-генетической диагностики-2 МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-код: 4777-1455

Вклад авторов

Е.Е. Зеленова, В.М. Козлова, О.В. Югай, Ю.А. Кюн, Е.А. Алексеева, В.В. Мусатова: разработка концепции и дизайна статьи, получение и анализ фактических данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы
Т.Л. Ушакова, С.Н. Михайлова: научное редактирование статьи

Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma

E.E. Zelenova^{1, 2}, V.M. Kozlova¹, O.V. Yugay¹, Yu.A. Kyun¹, T.L. Ushakova^{1, 3}, S.N. Mikhailova¹, E.A. Alekseeva⁴, V.V. Musatova⁴

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia; ³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ⁴Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

Retinoblastoma (RB) is one of the most common malignant neoplasms of the visual organ in children, with an established genetic factor in the development of the disease. The detection of mutations in the *RB1* gene has been successfully carried out for many years, however, the development of technologies for DNA diagnostics of RB allows us to consider this disease not only as an independent tumor, but also as one of the manifestations of more complicated genetic syndromes involving a complex of genes. The correct genetic diagnosis is important to understand the prognosis of the health of a patient with RB and recommendations for his further observation, as well as a correct assessment of the risks of having children with the same pathology in the family.

Currently available methods of DNA diagnostics of the *RB1* gene are new generation sequencing (NGS) and multiplex amplification of ligated probes (MLPA). However, in some cases, additional diagnostics may be required — a karyotype study or chromosomal micromatrix analysis (CMA). In this article we present a molecular genetic study of children with uni- and bilateral RB with an extended deletion at the *RB1* gene locus. The aim of the study was determining of possible indications for the appointment of extended DNA diagnostics.

Key words: retinoblastoma, MLPA, NGS, XMA, gene *RB1*, *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8*, Orbeli syndrome, microdeletion syndrome

For citation: Zelenova E.E., Kozlova V.M., Yugay O.V., Kyun Yu.A., Ushakova T.L., Mikhailova S.N., Alekseeva E.A., Musatova V.V. Features of molecular genetic diagnosis of retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):34–43.

Information about the authors

E.E. Zelenova: Geneticist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Intern Researcher Research and Educational Resource Center “High-Performance Methods of Genomic Analysis” People's Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba (RUDN University), e-mail: zelenovayeye@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2197-8863>, SPIN-code: 6823-6353

V.M. Kozlova: Geneticist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: valentina-mk2011@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0442-5810>

O.V. Yugay: Ophthalmologist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yuga.1983@mail.ru; SPIN-code: 1038-6756

Yu.A. Kyun: Ophthalmologist Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: julia.kuhn@yandex.ru

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Pediatric Oncology Department of Surgical Treatment with Chemotherapy No. 1 (Head and Neck Tumors) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor at the Department of Pediatric Oncology named after Academician L.A. Durnov at Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: ushat07@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3263-6655>, SPIN-code: 2065-8779

S.N. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of Polyclinic Department Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: astra-sn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9502-072X>, SPIN-code: 7584-4886

E.A. Alekseeva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher Laboratory of Epigenetics, Laboratory Geneticist Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: ekater.alekseeva@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6337-7719>, SPIN-code: 2720-7798

V.V. Musatova: Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory Geneticist, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Diagnostics-2 at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: shkarupo@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4313-2877>, SPIN-code: 4777-1455

Authors' contributions

E.E. Zelenova, V.M. Kozlova, O.V. Yugay, Yu.A. Kyun, E.A. Alekseeva, V.V. Musatova: concept development and article design, obtaining and analyzing factual data, review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, preparation of a list of references

T.L. Ushakova, S.N. Mikhailova: 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

Ретинобластома (РБ) — одна из наиболее частых злокачественных опухолей сетчатки, составляющая 2,5–4,5 % всех ЗНО детского возраста [1]. РБ является нейроэктодермальной опухолью, происходит из клеток-предшественниц колбочек и характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, высокой пенетрантностью и частотой встречаемости 1:16 000–1:18 000 новорожденных [2].

Основной причиной развития РБ является мутация в гене *RB1*. Мутации в гене *RB1* могут быть соматическими (мутационное событие произошло в соматической клетке сетчатки глаза, что дало начало опухолевому клону) и герминальными (присутствующие в каждой клетке организма, включая половые клетки, и таким образом способные передаваться по наследству). У носителей герминальной мутации риск передачи заболевания потомству составляет 50 %,

поэтому всем носителям патогенных герминальных мутаций в гене *RB1* рекомендована консультация врача-генетика при планировании деторождения. Также для носителей герминальной мутации в гене *RB1* риск развития ЗНО других локализаций (остеосаркома, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак легкого, меланома и др.) превышает общепопуляционный, в связи с чем рекомендовано тщательное диспансерное наблюдение в течение всей жизни.

Ген *RB1* – онкосупрессор, кодирующий одноименный белок pRB, являющийся негативным регулятором клеточного цикла. Ген расположен на 13-й хромосоме (локус 13q14.2) и включает в себя 27 экзонов [3]. При наследственной форме РБ одна инактивирующая мутация является герминальной, а 2-я – соматической согласно двухударной теории канцерогенеза Кнудсена. При спорадических формах РБ обе мутации являются соматическими и происходят только в клетке сетчатки глаза.

При наследственной форме РБ (40 % всех случаев) герминальная мутация в гене *RB1* встречается исключительно в гетерозиготном состоянии и обуславливает предрасположенность к заболеванию и его семейную передачу [4]. Наследственная форма имеет определенные клинико-фенотипические особенности:

- манифестация заболевания в более раннем возрасте (как правило, до 1–2 лет);
- полифокусное поражение сетчатки;
- в большинстве случаев клинически проявляется билатеральной или трилатеральной формой РБ;
- риск первично-множественных ЗНО;
- может наблюдаться отягощенный семейный анамнез по РБ или другим ЗНО.

Степень клинических проявлений зависит от типа мутации. В ряде случаев при выявлении низкопенетрантных мутаций у части их носителей заболевание не развивается [5]. Также для ряда мутаций, диагностируемых при РБ, характерна переменная экспрессивность – одинаковая мутация у разных членов семьи может проявляться как уни-, так и билатеральной формой заболевания. Поэтому при обнаружении герминальной мутации в гене *RB1* у ребенка необходимо проводить сегрегационный анализ в целях выявления носительства у родителей и сибсов пробанда для предупреждения повторного рождения детей с РБ в семье. Сегрегационный анализ также позволяет ответить на вопрос о происхождении мутации у пробанда – мутация была унаследована от одного из родителей или возникла *de novo*.

В настоящее время секвенирование нового поколения (NGS) становится рутинным методом ДНК-диагностики РБ [6]. Данный метод позволяет выявить герминальную мутацию в 80–84 % наследственных форм РБ [7]. В связи с этим при негативном результате NGS-исследования целесообразно выполнение мультиплексной амплификации лигированных зондов (MLPA-анализа) и других методов детекции внутригенных делеций/дупликаций, позволяющих диагностировать 16–20 % наследственных форм РБ.

Наиболее часто для выявления внутригенных делеций гена *RB1* применяется метод MLPA (с использованием 55–56 зондов) [8]. В ряде случаев MLPA использует зонды, включающие не только ген *RB1*, но и рядом лежащие гены: *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8* и др. Для выявления более протяженных делеций, обуславливающих клинико-фенотипические особенности, может применяться хромосомный микроматричный анализ (ХМА), позволяющий выявлять 6–8 % наследственных форм РБ, а также исследование кариотипа для диагностики хромосомной патологии. Дополнительно для установления этиологии заболевания можно рассмотреть ДНК-диагностику опухолевого материала в целях выявления соматических мутаций, однако большого практического значения данный вид диагностики не имеет, так как соматические мутации, выявленные в гене *RB1*, не передаются по наследству и не повышают риск развития вторых ЗНО.

С начала диагностики хромосомной патологии было отмечено, что РБ может быть не только самостоятельным заболеванием, но и одним из проявлений хромосомной патологии, вовлекающей комплекс генов, включая *RB1* (интерстициальные делеции длинного плеча хромосомы 13q). С развитием методов ДНК-диагностики появилась возможность диагностировать РБ в рамках микроделеционного синдрома методом ХМА. Дифференциальная диагностика между изолированной РБ и хромосомной патологией является крайне важной для правильной интерпретации сопутствующих клинических проявлений, прогноза жизни ребенка и оценки рисков рождения здоровых детей в семье.

Цель исследования – определение возможных клинико-фенотипических и молекулярно-генетических показаний для назначения расширенной ДНК-диагностики РБ.

Материалы и методы

Были отобраны и проанализированы истории болезни и генетические карты 11 детей с диагнозом РБ за период с 2017 по 2022 г., находящихся под наблюдением в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДООиГ). Критерий отбора – наличие протяженной внутригенной делеции при исследовании гена *RB1* методом MLPA.

Все дети из исследуемой выборки ранее были проконсультированы врачом-генетиком с последующим выполнением молекулярно-генетического исследования – определение точковых мутаций, малых инсерций/делеций в гене *RB1* методом NGS, а также протяженных микроделеций в локусе гена *RB1* и прилежащих генов методом MLPA (55 зондов) в образцах ДНК, выделенной из периферической венозной крови и парафиновых блоков опухолевой ткани (при наличии), на базе Медико-генетического научного центра им. акад. Н.П. Бочкова. После анализа гене-

тических карт и результатов ДНК-тестирования в 2 из 11 случаев на 2-м этапе диагностики проводился ХМА в лаборатории молекулярной патологии «Геномед».

Результаты

В НИИ ДОиГ были проанализированы 11 клинических случаев РБ — 5 девочек и 6 мальчиков. Средний возраст манифестации составил 27,7 мес (7 мес — 6 лет 5 мес). Один больной (№ 4) имел врожденную билатеральную РБ. Семь пациентов имели билатеральную РБ, 4 — унилатеральную форму РБ. Среди детей с билатеральной РБ в 5 случаях наблюдались синхронные опухоли, а в 2 — метакронные ЗНО. Два пациента имели отягощенный семейный анамнез: у пациента № 4 мать перенесла билатеральную РБ в детстве, у больного № 5 у матери в детском возрасте была диагностирована унилатеральная РБ (табл. 1). У 5 из 11 пациентов выявлены стигмы дизэмбриогенеза, включающие лицевые дизморфии и аномалии строения черепа. У 7 из 11 больных выявлена задержка темпов моторного и/или психоречевого развития (см. табл. 1).

У 6 пациентов наблюдалось интраокулярное прогрессирование заболевания после завершения лечения (табл. 2). Наглядный пример внутриглазной прогрессии представлен на рис. 1 (пациент № 2). Минимальная продолжительность ремиссии составила 1 мес (пациент № 9), максимальная — 5 лет (пациент № 1). В 3 из 6 описанных случаев наблюдалось несколько эпизодов прогрессирования, которые в конечном счете привели к выполнению энуклеации пораженного глаза (см. табл. 2).

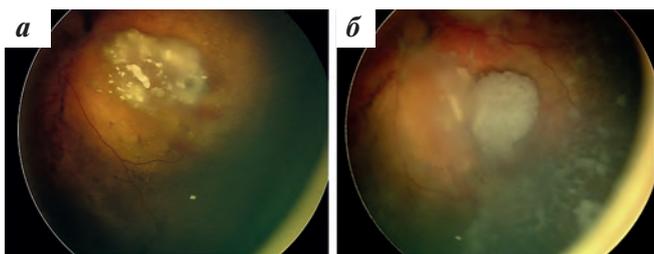


Рис. 1. Снимок глазного дна пациента № 2: а — по завершении лечения — книзу и кнаружи от диска зрительного нерва определяется неактивный фиброзно-измененный очаг с участками кальцинации; б — через 4 мес после завершения лечения книзу и кнаружи от диска зрительного нерва определяется новый опухолевый очаг размерами 4 pd, проницающий в стекловидное тело с шероховатой поверхностью за счет опухолевых выростов; субретинальные опухолевые очаги, циркулярно расположенные в верхнем, наружном, нижнем, внутреннем отделах, что свидетельствует о внутриглазной прогрессии заболевания

Fig. 1. Snapshot of the ocular fundus of the patient № 2: a — finishing of treatment, an inactive fibrotic — altered focus with calcification sites is determined downwards and outwards from the optic nerve disc; б — 4 months after completion of treatment, a new tumor focus, 4 pd in size, is determined downwards and outwards from the optic nerve disc, penetrating into the vitreous body with a rough surface due to tumor outgrowths; subretinal tumor loci, circularly located in the upper, outer, lower, inner parts, which indicates intraocular progression of the disease

При выполнении стандартного исследования мутаций в гене *RB1* методом NGS у всех пациентов из

исследуемой выборки (100 %) не было выявлено герминальных мутаций. У 4 больных выполнена энуклеация глаза и последующая ДНК-диагностика опухолевого материала методом NGS. У 3 из 4 этих пациентов были выявлены патогенные соматические мутации в гене *RB1*, что подтверждает двухступенчатую модель канцерогенеза по Кнудсену:

- у больного № 6 обнаружена соматическая мутация NM_000321.3(*RB1*):c.1711delG (p.Asp571IlefsTer40) в гемизиготном состоянии, приводящая к сдвигу рамки считывания (данный вариант не описан в международных базах данных, в соответствии с критериями Американского общества медицинских генетиков (ACMG) расценен как вероятно патогенный);

- у пациента № 7 — соматическая мутация сайта сплайсинга NM_000321.3(*RB1*):c.1215+1G>A(rs587776783) в гемизиготном состоянии;

- у пациента № 8 — мутация NM_000321.3(*RB1*):c.1735C>T (p.Arg579Ter;rs121913305) в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению стоп-кодона.

При выполнении исследования мутаций в гене *RB1* методом MLPA в образцах ДНК, выделенной из лимфоцитов периферической венозной крови, у 9 из 11 пациентов протяженная делеция в гене *RB1* сочеталась с делецией генов, расположенных проксимальнее и дистальнее гена *RB1* — гены *ENOX1*, *ITM2B*, *RCBTB2*, *DLEU1*, *PCDH8* (см. табл. 1). Всем пациентам был рекомендован сегрегационный анализ — ДНК-диагностика родителей на предмет носительства известной мутации. В случае больного № 8 мутация возникла *de novo*. Для пациентов № 4 и № 5 с отягощенным семейным анамнезом была установлена передача микроделций по материнской линии с вовлечением всех описанных у детей генов. Таким образом, сегрегационный анализ был проведен в 3 из 11 случаев, остальные семьи от выполнения исследования отказались.

Для последующего анализа пациенты исследуемой выборки были разделены на 3 группы: А — пациенты без клинико-фенотипических особенностей, имеющие делецию с вовлечением нескольких генов (№ 3, 4, 11); Б — больные, имеющие задержку развития и/или фенотипические особенности с протяженной делецией исключительно гена *RB1* (№ 1 и 7); В — дети, имеющие задержку развития и/или фенотипические особенности с протяженной делецией нескольких генов (№ 2, 5, 6, 8, 9, 10).

Для пациентов группы А с протяженной делецией нескольких генов, прилежащих к *RB1*, целесообразно остановиться на диагнозе микроделеционного синдрома, так как наличие более тяжелой хромосомной патологии сопровождается характерными клиническими проявлениями. Для больных группы В необходимо проведение расширенной ДНК-диагностики с использованием ХМА, так как ограниченность MLPA количеством зондов не позволяет провести дифференциальную диагностику между микроделе-

Таблица 1. Клинико-фенотипическая характеристика пациентов с результатами MLPA

Table 1. Clinical and phenotypic characteristics of patients with the results of MLPA

№	Пол <i>Gender</i>	Диагноз <i>Diagnosis</i>	Клиническая группа: ABCDE <i>Clinical group: ABCDE</i>	Возраст постановки диагноза <i>Age of manifestation</i>	Семейный анамнез <i>Family history</i>	MLPA в лимфоцитах периферической венозной крови <i>MLPA result</i>	Задержка психомоторного развития (ПМП) и речевого развития (PP) <i>Delayed speech (DS) and psychomotor development (DPD)</i>	Стигмы дизэмбриогенеза <i>Stigmata of dysembriogenesis</i>
1	Ж <i>F</i>	RB OU	E	OD – 8 месяцев OS – 3 года 1 месяц <i>OD – 8 months old OS – 3 years and 1 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex)</i>	Задержка ПМП (пошла в 1 год 11 месяцев), PP <i>DPD, DS</i>	Гипотрофия <i>Hypotrophy</i>
2	Ж <i>F</i>	RB OD	D	8 месяцев <i>8 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Задержка ПМП <i>DPD</i>	Микрогнатия, долихоцефалия, выступающий лоб, западение переносицы, мышечная гипотония <i>Micrognathia, dolichocephaly, protruding forehead, sinking of the bridge of the nose, muscular hypotension</i>
3	Ж <i>F</i>	RB OU	D	OS – 1 год 10 месяцев OD – 2 года 4 месяца <i>OS – 1 year and 10 months old OD – 2 years and 4 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
4	Ж <i>F</i>	RB OU	B	Врожденная <i>Congenital</i>	У мамы РБ OU <i>Mother had RB OU</i>	<i>RBI:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>
5	Ж <i>F</i>	RB OU	OD – D OS – B	1 год 9 месяцев <i>1 year and 9 months old</i>	У мамы монокулярная РБ <i>Mother had unilateral RB</i>	<i>RBI:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу <i>Intrauterine growth retardation by hypoplastic type</i>	Нет <i>No</i>
6	М <i>M</i>	RB OD	E	6 лет 5 месяцев <i>6 years and 5 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex)</i>	Нет <i>No</i>	Брахицефалия <i>Brachycephaly</i>
7	М <i>M</i>	RB OU	OS – B OD – E	3 года 3 месяца <i>3 year and 3 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex)</i>	Задержка ПМП и PP <i>DPD, DS</i>	Макроцефалия, двусторонний халязион нижних век <i>Macrocephaly, bilateral chalazion of the lower eyelids</i>
8	М <i>M</i>	RB OU	OD – D OS – B	1 год 3 месяца <i>1 year and 3 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1ex-2intron) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex)</i>	Задержка PP <i>DS</i>	Нет <i>No</i>
9	М <i>M</i>	RB OU	OD – B OS – D	7 месяцев <i>7 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) ENOX1:del (6ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex) PCDH8:del (2-3ex)</i>	Задержка ПМП <i>DPD</i>	Брахицефалия, сглажен затылок, круглое лицо, широкий лоб, низкий рост волос на лбу, широкая переносица, короткая шея, десневой край утолщен, мышечная дистония, тонус снижен в верхних конечностях, водянка яичек <i>Brachycephaly, smoothed occiput, round face, broad forehead, low growth of hair on the forehead, wide bridge of the nose, short neck, gingival margin thickened, muscular dystonia, hypotension of the upper extremities, hydrocele</i>
10	М <i>M</i>	RB OD	E	8 месяцев <i>8 months old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) ITM2B:del (5ex) RCBTB2:del (8ex)</i>	Задержка PP <i>DS</i>	Нет <i>No</i>
11	М <i>M</i>	RB OS	E	6 лет <i>6 years old</i>	Нет <i>No</i>	<i>RBI:del (1-27ex) RCBTB2:del (8ex) DLEU1:del (2ex) PCDH8:del (2-3ex)</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>

Примечание (здесь и в табл. 2). RB OU – бинуклярная ретинобластома; RB OD – ретинобластома правого глаза; RB OS – ретинобластома левого глаза.
Note (here and in Table. 2). RB OU – binocular retinoblastoma; RB OD – right eye retinoblastoma; RB OS – retinoblastoma of the left eye.

Таблица 2. Схемы лечения пациентов*
Table 2. Patient treatment regimens*

№	Пол Gender	Диагноз Diagnosis	Клиническая группа: ABCDE Clinical group: ABCDE	TNM	Лечение OD Treatment OD	Лечение OS Treatment OS	Прогрессирование и/или рецидив Progression and/or recurrence
1	Ж F	RB OU	E	OD – T2bN0M0 OS – T2cN0M0	Энуклеация, 18 курсов полихимиотерапии (ПХТ) <i>Enucleation, 18 courses of PCT</i>	4 курса ПХТ, лучевая терапия, 4 курса ИВХТ <i>4 courses of PCT, radiotherapy, 4 courses of IvitC</i>	Спустя 5 лет после окончания лечения локальный рецидив опухоли OS <i>Local recurrence (OS) happened 5 years after finishing treatment</i>
2	Ж F	RB OD	D	T2aN0M0	4 курса селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) <i>4 courses of IAC</i>	–	Через 4 мес после окончания лечения интраокулярный рецидив опухоли <i>Intraocular progression happened 4 months after finishing treatment</i>
3	Ж F	RB OU	D	OU – T2bN0M0	4 курса СИАХТ, 4 сеанса транспупиллярной термотерапии (ТТТ), 1 сеанс криодеструкции <i>4 courses of IAC, 4 courses of TTT, cryotherapy</i>	4 курса СИАХТ, 4 курса ИВХТ <i>4 courses of IAC, 4 courses of IvitC</i>	Через 4 мес после окончания лечения прогрессия опухоли OD; через 3 мес после повторного лечения прогрессия опухоли OD; после энуклеации OD – рецидив в OS <i>Progression (OD) happened 4 months after finishing treatment; progression (OD) happened 3 months after repeated treatment; recurrence (OS) happened after enucleation of OD</i>
4	Ж F	RB OU	B	OU – T1bN0M0	3 курса ПХТ, 5 курсов СИАХТ, 1 сеанс ТТТ, 8 курсов интравитреальной химиотерапии (ИВХТ) <i>3 courses of PCT, 5 courses of IAC, 1 course of TTT, 8 courses of IvitC</i>	3 курса ПХТ, 5 курсов СИАХТ, 1 курс ТТТ, 6 курсов ИВХТ <i>3 courses of PCT, 5 courses of IAC, 1 course of TTT, 6 courses of IvitC</i>	Внутриглазная прогрессия меньше чем через год после окончания лечения; после повторного лечения – внутриглазная прогрессия <i>Intraocular progression happened less than 1 year after finishing treatment and then again intraocular progression happened after finishing repeated treatment</i>
5	Ж F	RB OU	OD – D OS – B	OD – T2bN0M0 OS – T1bN0M0	5 курсов ПХТ, 2 курса СИАХТ, 1 курс брахитерапии (БТ) и ТТТ <i>5 courses of PCT, 2 courses of IAC, 1 course of brachytherapy, TTT</i>	5 курсов ПХТ, 2 курса СИАХТ, 1 сеанс БТ, ТТТ, криотерапия <i>5 courses of PCT, 2 courses of IAC, 1 course of brachytherapy, TTT, cryotherapy</i>	–
6	М M	RB OD	E	T3-2cN0M0H1	Энуклеация <i>Enucleation</i>	–	–
7	М M	RB OU	OS – B OD – E	OS – T1bN0M0 OD – T2cN0M0 (pT3bTN0M0)	Энуклеация <i>Enucleation</i>	4 курса ПХТ, 1 курс СИАХТ, ТТТ <i>4 courses of PCT, 1 course of IAC, TTT</i>	–
8	М M	RB OU	OD – D OS – B	OD – T1bN0M0 OS – T2bN0M0	6 курсов ВЕС, 1 курс ИВХТ, 1 курс СИАХТ и ТТТ <i>6 courses of PCT, 1 course of IvitC, 1 course of IAC, TTT</i>	6 курсов ВЕС, 1 курс ИВХТ, БТ <i>6 courses of PCT, 1 course of IvitC, brachytherapy</i>	Через 3 мес после окончания лечения прогрессирование по сетчатке OD; через 10 мес после повторного лечения интраокулярный рецидив опухоли в OD <i>The progression (OD) happened 3 months after finishing treatment; intraocular recurrence (OD) happened 10 months after repeated treatment</i>
9	М M	RB OU	OD – B OS – D	OD – T1bN0M0 OS – T2bN0M0	2 курса СИАХТ, криодеструкция <i>2 courses of IAC, cryotherapy</i>	3 курса СИАХТ <i>3 courses of IAC</i>	Через месяц после криодеструкции прогрессия опухолевого очага на OD <i>The progression (OD) happened a month after cryotherapy</i>
10	М M	RB OD	E	T3bN0M0	Энуклеация <i>Enucleation</i>	–	–
11	М M	RB OS	E	T2b-cN0M0	–	1 курс ПХТ, БТ, криодеструкция <i>1 course of PCT, brachytherapy, cryotherapy</i>	–

Примечание. * – дана информация по первичному лечению, в таблицу не включена терапия после прогрессирования.

Note. * – given information on primary treatment, treatment after progression is not included in the table; PCT – polychemotherapy; IAC – selective intraarterial chemotherapy; TTT – transpupillary thermotherapy; IvitC – intravitreal chemotherapy.

ционном синдромом и хромосомной патологией, ассоциированной с наличием протяженной интерстициальной делеции. В случае пациентов группы Б, с одной стороны, вовлечение в делецию только гена *RB1* может указывать на микроделеционный синдром, ограниченный лишь одним геном. Однако, принимая во внимание клинико-фенотипические проявления, а также вероятность технической погрешности метода MLPA (используемые зонды не покрывают прилежащие к *RB1* гены полностью), для больных данной группы также целесообразно применить ХМА на 2-м этапе диагностики.

Учитывая стоимость исследования, кандидатами для проведения ХМА были выбраны пациенты с наиболее выраженными клинико-фенотипическими проявлениями из групп наблюдения Б и В – № 2, 7, 9, у которых отмечалась грубая задержка ПМР и РР. Двум детям ХМА был выполнен, одна семья от исследования воздержалась. У пациента № 7 (группа Б) была выявлена протяженная делеция длинного плеча 13-й хромосомы (17364144п.о.), включающая участки генов *RB1*, *ITM2B*, *ATP7B*, *LPAR6*, *DIAPH3*, *RNASEH2B*, *SUCLA2*, *ALG11*, *RCBTB1*, *THSD1* (рис. 2). У пациента № 2 (группа В) была выявлена микроделеция (14514458п.о.), вовлекающая 67 генов: *POSTN*, *TRPC4*, *UFM1*, *FREM2*, *STOML3*, *LHFP*, *COG6*, *FOXO1*, *MRPS31*, *SLC25A15*, *ELF1*, *WBP4*, *MTRF1*, *RGCC*, *DGKH*, *AKAP11*, *TNFSF11*, *EPSTI1*, *DNAJC15*, *ENOX1*, *CCDC122*, *LACC1*, *TSC22D1*, *NUFIP1*, *GTF2F2*, *TPT1*, *SLC25A30*, *COG3*, *SIAH3*, *ZC3H13*, *CPB2*, *LCP1*, *LRCH1*, *ESD*, *HTR2A*, *SUCLA2*, *NUDT15*, *MED4*, *ITM2B*, *RB1*, *LPAR6*, *RCBTB2*, *CYSLTR2*, *FNDC3A*, *MLNR*, *CAB39L*, *SETDB2*, *PHF11*, *RCBTB1*, *ARL11*, *KPNA3*, *SPRYD7*, *DLEU2*, *TRIM13*, *KCNRG*, *MIR16-1*, *MIR15A*, *DLEU1*, *RNASEH2B*, *GUSY1B2*, *INTS6*, *WDFY2*, *DHRS12*, *ATP7B*, *ALG11*, *UTP14C*, *NEK5*, что также соответствует микроделеционному синдрому, ассоциированному с дисбалансом *13q14*, OMIM: 613884.

Таким образом, при сочетании задержки развития и/или особенностей фенотипа с наличием протяженной делеции в гене *RB1*, выявленной методом MLPA (пациенты групп Б и В), целесообразно использование ХМА для уточнения генетического диагноза.

Обсуждение

При выполнении ДНК-диагностики у 10 из 11 пациентов (№ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11), соответствующих критериям отбора, были выявлены делеции генов, расположенных проксимальнее и дистальнее гена *RB1* (см. табл. 1), что является крайне важным в определении прогноза для жизни. По данным ряда исследований, гаплонедостаточность одного или нескольких генов в критической области (13q14.3) повышает риск развития первично-множественных ЗНО, включая В-клеточный хронический лимфолейкоз (В-ХЛЛ), саркомы мягких тканей и другие онкологические заболевания, характеризующиеся потерей генетического материала в этом районе [9–12].

Делеции генов, выявленных по результатам MLPA, требуют тщательного анализа. В настоящее время клиническое значение комплекса мутаций этих генов в случае протяженной делеции до конца неизвестно, однако есть научные работы по выявлению корреляций между поломками описанных ниже генов и развитием определенных патологических состояний. Патогенные варианты в гене *ENOX1* в гомозиготном состоянии могут быть ассоциированы с развитием семейной аутоиммунной миастении [13, 14], а сам ген рассматривается как кандидат, влияющий на вербальную память [15]. Ген *ITM2B* связан с развитием семейной датской и семейной британской деменции, а также может играть роль в развитии болезни Альцгеймера [16]. Ген *RCBTB2* может быть связан с развитием атипичных адипоцитарных новообразований с признаками веретенноклеточных компонентов [17], а также ЗНО, включая рак легкого [18] и рак предстательной железы [19]. Ген *DLEU1* является онкосупрессором, поэтому мутации в данном гене повышают риск развития ЗНО различных локализаций, включая рак яичников [20] и В-ХЛЛ [21]. По данным литературы, нарушение работы гена *PCDH8* ассоциировано с развитием плоскоклеточного рака пищевода [22], папиллярного рака щитовидной железы [23], колоректального рака [24] и других ЗНО.

У пациента № 2 из исследуемой выборки с подтвержденным методом ХМА диагнозом «синдром *13q14*» наблюдались следующие клинические проявления заболевания: РБ правого глаза с 8 месяцев,

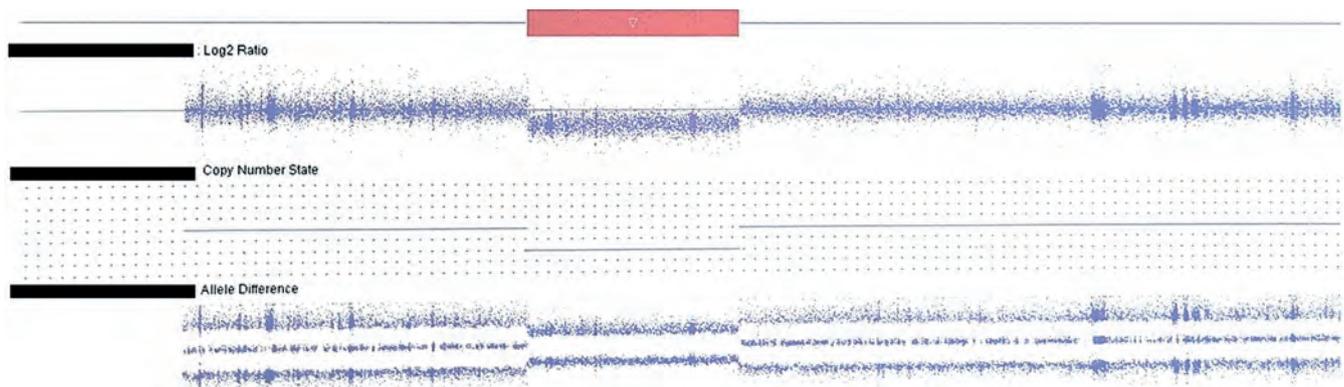


Рис. 2. ХМА ДНК пациента № 7. Делеция участка 13-й хромосомы с позиции 46415480 до позиции 63779624

Fig. 2. CMA of the DNA of the patient № 7. Deletion of chromosome section 13 from position 46415480 to position 63779624

микрогнатия, долихоцефалия, выступающий лоб, западение переносицы, задержка темпов моторного и физического развития. При выполнении MLPA были выявлены протяженные делеции генов *RBI*, *ENOX1*, *ITM2B*, *RCVTB2*, *DLEU1*. Учитывая грубую задержку развития, а также делецию локусов нескольких генов, для уточнения размеров делеции и генетического диагноза пациенту был рекомендован ХМА, в результате которого было обнаружено вовлечение 67 генов (делеция 14514458п.о.).

Микроделеционный синдром *13q14*, ассоциированный с дисбалансом (OMIM: 613884), характеризуется наличием определенных клинических проявлений – РБ, умственная отсталость различной степени, нарушения физического и моторного развития, крипторхизм, паховые грыжи, а также особенностями черепно-лицевого фенотипа – микро-/ долихоцефалия, выступающие надбровные дуги, широкая переносица, большой рот с тонкой верхней губой и длинным фильтром [25].

С учетом молекулярно-генетических находок пациент № 2 имеет повышенный риск развития первично-множественных ЗНО, а также задержки темпов ПМР. Родителям пациента было рекомендовано исследование кариотипа в целях исключения сбалансированных хромосомных перестроек и микроделеционных форм.

В случае пациента № 7, приведенного в исследовании, по данным ХМА наблюдалась частичная делеция длинного плеча 13-й хромосомы (см. рис. 1). При рождении ребенку был выставлен диагноз «гидроцефальный синдром». В дальнейшем он наблюдался у врача-невролога по поводу перинатальной энцефалопатии, гипертензионного синдрома, задержки ПМР и РР. В 2 года оперирован по поводу двустороннего хализиона нижних век. В 3 года выставлен диагноз билатеральной РБ. Примечательно, что методом MLPA была выявлена протяженная делеция только одного гена – *RBI*. Данный факт можно объяснить техническими особенностями метода MLPA – используемые дополнительные зонды к генам, прилежащим к *RBI*, не полностью покрывают исследуемые фрагменты, поскольку не входят в фокус внимания при рутинной диагностике РБ. В связи с этим, учитывая клинико-фенотипические особенности, пациент был направлен на ХМА, при котором была выявлена делеция более чем 17 млн пар оснований, что может быть ассоциировано с синдромом Орбели, в рамках которого РБ является лишь одним из проявлений заболевания.

Синдром Орбели (синдром 13q-). Интерстициальная делеция длинного плеча хромосомы 13 клинически проявляется сочетанием умственной отсталости с выраженным отставанием в физическом и моторном развитии, микроцефалией, дефектами внутренних органов, органов зрения и опорно-двигательного аппарата [26]. При данном синдроме могут наблюдаться следующие особенности фенотипа: лицо асим-

метричное с широкой, выступающей спинкой носа, рот небольшой, диспластичные верхние резцы, высокое небо, маленький подбородок, ушные раковины большие, часто деформированные. Среди патологии органов зрения наиболее часто встречаются микрофтальмия, колобомы радужки и сетчатки, катаракта и РБ. Также могут наблюдаться аномалии развития опорно-двигательной (аплазия или гипоплазия I пальца кистей, косолапость и др.) и мочеполовой (аплазия или гипоплазия почек, поликистоз почек, гидронефроз, гипоспадия, крипторхизм) систем, врожденные пороки сердца и развития головного мозга (гипоплазия мозжечка, разделение всего конечного мозга продольной бороздой, в глубине которой оба полушария связаны пластинкой белого и серого вещества).

Замечено, что у пациентов с РБ и делецией 13q- часто требуется снижение доз химиотерапевтических препаратов, так как может развиваться гематологическая токсичность (выраженная нейтропения) [27, 28].

С учетом молекулярно-генетических находок пациент № 7 имеет повышенный риск развития вторых ЗНО (остеосаркомы, ЗНО мягких тканей и др.), а также патологии внутренних органов и задержки ПМР. Необходимы тщательное обследование в целях выявления скомпенсированных пороков развития внутренних органов, консультация врача-невролога, а также динамическое наблюдение у врача-онколога с обязательным контролем печеночных ферментов и выполнением ультразвукового исследования органов брюшной полости. Родителям пациента было рекомендовано исследование кариотипа в целях выявления сбалансированных хромосомных перестроек и микроделеционных форм.

Протяженные делеции длинного плеча 13q, превышающие 15 млн пар оснований, могут быть выявлены не только методом ХМА, но и при цитогенетическом исследовании (анализ кариотипа). В данной ситуации, как правило, наблюдаются более грубая задержка развития, выраженные изменения фенотипа и существенное ограничение продолжительности жизни за счет наличия множественных пороков развития.

В то время как микроделеции могут наследоваться по аутосомно-доминантному типу (что было показано в нашем исследовании), протяженные интерстициальные делеции чаще возникают *de novo* и у родителей может наблюдаться наличие сбалансированной транслокации хромосом. В связи с этим дифференциальная диагностика микроделений и интерстициальных делеций является крайне важной для правильного прогноза потомства.

Заключение

Молекулярно-генетическая диагностика РБ стала рутинным методом в практике врачей-генетиков и онкологов. Всем детям, вне зависимости от клинической формы РБ, рекомендована ДНК-диагностика мутаций в гене *RBI*. Данные нашего исследования

подтверждают гипотезу, что в ряде случаев молекулярно-генетическое исследование методами NGS и МЛРА оказывается недостаточным. К клиническим показаниям к выполнению ХМА у детей с РБ можно отнести:

- задержку темпов физического/ПМР/нервно-психического/РР;
- наличие стигм дизэмбриогенеза (аномалии строения лицевого скелета и черепа, врожденные пороки развития органов и др.).

В качестве молекулярно-генетических показаний для расширенной ДНК-диагностики при РБ может выступать обнаружение протяженной делеции в локу-

се гена *RBI* методом МЛРА, а также делеции прилежащих генов, выявленные уже на этом этапе. В данной ситуации необходимо исключать микроделеционные формы и другие виды хромосомной патологии.

Второй этап ДНК-диагностики с использованием ХМА может выявить более широкий спектр вовлеченных генов, которые, с одной стороны, требуют тщательной оценки на предмет клинических проявлений, включая риск развития вторых ЗНО, а с другой стороны, могут свидетельствовать о наличии хромосомной патологии у родителей, что представляется весьма важным при планировании деторождения и оценке рисков рождения больного ребенка в семье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2002. С. 315–328. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology: A guide for doctors. M.: Medicine, 2002. Pp. 315–328. (In Russ.).]
2. Алиев М.Д., Поляков В.Г., Менткевич Г.Л., Маякова С.Н. Детская онкология. Национальное руководство. М., 2012. С. 441–450. [Aliiev M.D., Polyakov V.G., Mentkevich G.L., Mayakova C.N. Children's oncology. National guidelines. M., 2012. Pp. 441–450. (In Russ.).]
3. Goodrich D.W., Wang N.P., Qian Y.W., Lee E.Y., Lee W.H. The retinoblastoma gene product regulates progression through the G1 phase of the cell cycle. *Cell*. 1991;67(2):293–302. doi: 10.1016/0092-8674(91)90181-w.
4. Wiggs J., Nordenskjöld M., Yandell D., Rapaport J., Grondin V., Janson M., Werelius B., Petersen R., Craft A., Riedel K., Liberfarb R., Walton D., Wilson W., Dryja T.P. Prediction of the risk of hereditary retinoblastoma, using DNA polymorphisms within the retinoblastoma gene. *N Engl J Med*. 1988;318(3):151–7. doi: 10.1056/NEJM198801213180305.
5. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Казубская Т.П., Саакян С.В., Танас А.С., Залетаев Д.В., Стрельников В.В. Эффект родительского происхождения мутации в гене *RBI* при наследственной ретинобластоме с низкой пенетрантностью. *Медицинская генетика*. 2019;18(8):21–8. doi: 10.25557/2073-7998.2019.08.21-28. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Kazubskaya T.P., Sahakyan S.V., Tanas A.C., Zaletayev D.V., Strelnikov V.V. The effect of parental origin of *RBI* mutations in hereditary retinoblastoma with low penetrance. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2019;18(8):21–8. (In Russ.).]
6. Hoang C.Q., Duong H.Q., Nguyen N.T., Nguyen S.A.H., Nguyen C., Nguyen B.D., Phung L.T., Nguyen D.T., Pham C.T.M., Le Doan T., Tran M.H. Clinical evaluation of *RBI* genetic testing reveals novel mutations in Vietnamese patients with retinoblastoma. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(3):182. doi: 10.3892/mco.2021.2344.
7. Retinoblastoma. [Electronic resource]: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1452/> (appeal date 06.10.2022).
8. Алексеева Е.А., Бабенко О.В., Козлова В.М., Ушакова Т.Л., Саакян С.В., Танас А.С., Немцова М.В., Стрельников В.В., Залетаев Д.В. Результаты использования новой медицинской технологии комплексной ДНК-диагностики ретинобластомы. *Медицинская генетика*. 2017;16(10):41–6. [Alekseeva E.A., Babenko O.V., Kozlova V.M., Ushakova T.L., Saakyan S.V., Tanas A.S., Nemtsova M.V., Strelnikov V.V., Zaletayev D.V. The results of the use of new medical technology for comprehensive DNA analysis in retinoblastoma. *Meditsinskaya genetika = Medical Genetics*. 2017;16(10):41–6. (In Russ.).]
9. Fabbri M., Bottoni A., Shimizu M., Spizzo R., Nicoloso M.S., Rossi S., Barbarotto E., Cimmino A., Adair B., Wojcik S.E., Valeri N., Calore F., Sampath D., Fanini F., Vannini I., Musuraca G., Dell'Aquila M., Alder H., Davuluri R.V., Rassenti L.Z., Negrini M., Nakamura T., Amadori D., Kay N.E., Rai K.R., Keating M.J., Kipps T.J., Calin G.A., Croce C.M. Association of a microRNA/TP53 feedback circuitry with pathogenesis and outcome of B-cell chronic lymphocytic leukemia. *JAMA*. 2011;305(1):59–67. doi: 10.1001/jama.2010.1919.
10. Wong F.L., Boice J.D. Jr, Abramson D.H., Tarone R.E., Kleinerman R.A., Stovall M., Goldman M.B., Seddon J.M., Tarbell N., Fraumeni J.F. Jr, Li F.P. Cancer incidence after retinoblastoma. Radiation dose and sarcoma risk. *JAMA*. 1997;278(15):1262–7. doi: 10.1001/jama.278.15.1262.
11. Moll A.C., Imhof S.M., Bouter L.M., Tan K.E. Second primary tumors in patients with retinoblastoma. A review of the literature. *Ophthalmic Genet*. 1997;18(1):27–34. doi: 10.3109/13816819709057880.
12. Abramson D.H., Melson M.R., Dunkel I.J., Frank C.M. Third (fourth and fifth) nonocular tumors in survivors of retinoblastoma. *Ophthalmology*. 2001;108(10):1868–76. doi: 10.1016/s0161-6420(01)00713-8.
13. Landouré G., Knight M.A., Stanescu H., Taye A.A., Shi Y., Diallo O., Johnson J.O., Hernandez D., Traynor B.J., Biesecker L.G.; NIH Intramural Sequencing Center, Elkahoun A., Rinaldi C., Vincent A., Willcox N., Kleta R., Fischbeck K.H., Burnett B.G. A candidate gene for autoimmune myasthenia gravis. *Neurology*. 2012;79(4):34–7. doi: 10.1212/WNL.0b013e318260cb0d.
14. Nakamura Y., Sato H., Miyano Y., Murakami R., Motoki M., Shigeakiyo T., Sugino M., Arawaka S. Whole-exome sequencing and human leukocyte antigen analysis in familial myasthenia gravis with thymoma: Case report and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;208:106864. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106864.
15. Fabbri C., Leggio G.M., Drago F., Serretti A. Imputed expression of schizophrenia-associated genes and cognitive measures in patients with schizophrenia. *Mol Genet Genomic Med*. 2022;10(6):e1942. doi: 10.1002/mgg3.1942.
16. Baron B.W., Baron R.M., Baron J.M. The *ITM2B (BRI2)* gene is a target of BCL6 repression: Implications for lymphomas and neurodegenerative diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(5):742–8. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.12.018.
17. Creytens D., Mentzel T., Ferdinande L., Lecoutere E., van Gorp J., Atanesyan L., de Groot K., Savola S., Van Roy N., Van Dorpe J., Flucke U. "Atypical" Pleomorphic Lipomatous Tumor: A Clinicopathologic, Immunohistochemical and Molecular Study of 21 Cases, Emphasizing its Relationship to Atypical Spindle Cell Lipomatous Tumor and Suggesting a Morphologic Spectrum (Atypical Spindle Cell/Pleomorphic Lipomatous Tumor). *Am J Surg Pathol*. 2017;41(11):1443–55. doi: 10.1097/PAS.0000000000000936.
18. Wang X., Li J., Duan Y., Wu H., Xu Q., Zhang Y. Whole genome sequencing analysis of lung adenocarcinoma in Xuanwei, China. *Thorac Cancer*. 2017;8(2):88–96. doi: 10.1111/1759-7714.12411.

19. Ross-Adams H., Lamb A.D., Dunning M.J., Halim S., Lindberg J., Massie C.M., Egevad L.A., Russell R., Ramos-Montoya A., Vowler S.L., Sharma N.L., Kay J., Whitaker H., Clark J., Hurst R., Gnanapragasam V.J., Shah N.C., Warren A.Y., Cooper C.S., Lynch A.G., Stark R., Mills I.G., Grönberg H., Neal D.E. Integration of copy number and transcriptomics provides risk stratification in prostate cancer: A discovery and validation cohort study. *EBioMedicine*. 2015;2(9):1133–44. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.017.
20. Wang L.L., Sun K.X., Wu D.D., Xiu Y.L., Chen X., Chen S., Zong Z.H., Sang X.B., Liu Y., Zhao Y. *DLEU1* contributes to ovarian carcinoma tumorigenesis and development by interacting with miR-490-3p and altering CDK1 expression. *J Cell Mol Med*. 2017;21(11):3055–65. doi: 10.1111/jcmm.13217.
21. Srinivasan V.K., Naseem S., Varma N., Lad D.P., Malhotra P. Genomic alterations in chronic lymphocytic leukemia and their correlation with clinico-hematological parameters and disease progression. *Blood Res*. 2020;55(3):131–8. doi: 10.5045/br.2020.2020080.
22. Yu H., Jiang X., Jiang L., Zhou H., Bao J., Zhu X., Liu F., Huang J. Protocadherin 8 (PCDH8) Inhibits Proliferation, Migration, Invasion, and Angiogenesis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Med Sci Monit*. 2020;26:e920665. doi: 10.12659/MSM.920665.
23. Fisher L. Retraction: Overexpression of PCDH8 inhibits proliferation and invasion, and induces apoptosis in papillary thyroid cancer cells. *RSC Adv*. 2021;11(7):4163. doi: 10.1039/d1ra90011k.
24. Wu S., Li X., Yang J., Yang L. PCDH8 participates in the growth process of colorectal cancer cells by regulating the AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway. *Tissue Cell*. 2022;78:101864. doi: 10.1016/j.tice.2022.101864.
25. Caselli R., Speciale C., Pescucci C., Uliana V., Sampieri K., Bruttini M., Longo I., De Francesco S., Pramparo T., Zuffardi O., Frezzotti R., Acquaviva A., Hadjistilianou T., Renieri A., Mari F. Retinoblastoma and mental retardation microdeletion syndrome: clinical characterization and molecular dissection using array CGH. *J Hum Genet*. 2007;52(6):535–42. doi: 10.1007/s10038-007-0151-4.
26. Orbeli D.J., Lurie I.W., Goroshenko J.L. The syndrome associated with the partial D-monosomy. Case report and review. *Humangenetik*. 1971;13(4):296–308. doi: 10.1007/BF00273945.
27. Brennan R.C., Qaddoumi I., Billups C.A., Kaluzny T., Furman W.L., Wilson M.W. Patients with retinoblastoma and chromosome 13q deletions have increased chemotherapy-related toxicities. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(11):1954–8. doi: 10.1002/pbc.26138.
28. Cobbs L.V., Francis J.H., Dunkel I.J., Gobin Y.P., Brodie S.E., Abramson D.H. Retinoblastoma management in 13q deletion syndrome patients using super-selective chemotherapies and other cancer-directed interventions. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(5):e28845. doi: 10.1002/pbc.28845.

Статья поступила в редакцию: 26.12.2022. Принята в печать: 17.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 26.12.2022. Accepted for publication: 17.03.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-44-53>

Возможности физиотерапии при реабилитации детей и подростков, перенесших онкологические заболевания

Е.В. Жуковская, Н.Е. Филиппова, Д.А. Волков, А.Ф. Карелин

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стремилоское, д. Гришенки

Контактные данные: Елена Вячеславовна Жуковская elena_zhukovskaya@mail.ru

Актуальность. Успехи детской онкологии делают все более актуальной реабилитацию излеченных пациентов. Физиотерапия онкологических больных является недостаточно разработанным методом лечения.

Цель исследования – анализ применения физиотерапевтических методик в реабилитационной практике врачей-детских онкологов, гематологов.

Материалы и методы. Авторы выполнили свое исследование по материалам деятельности отделения физиотерапии ЛРНЦ «Русское поле» за период 2018–2021 гг.

Результаты и обсуждение. Около 2000 пациентов с онкогематологическими заболеваниями ежегодно в период ремиссии получают физиотерапевтические методы лечения с доказательной основой (электролечение, ингаляции, магнитотерапия, бальнеотерапия, массаж). Врачи отмечают эффективность и безопасность проводимой терапии.

Заключение. Знание доказательной основы физиотерапевтического лечения позволяет врачам выбрать адекватный метод и повысить эффективность реабилитации.

Ключевые слова: физиотерапия, дети, онкогематология, реабилитация, эффективность и безопасность терапии

Для цитирования: Жуковская Е.В., Филиппова Н.Е., Волков Д.А., Карелин А.Ф. Возможности физиотерапии при реабилитации детей и подростков, перенесших онкологические заболевания. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):44–53.

Информация об авторах

Е.В. Жуковская: д.м.н., профессор, заведующая отделом изучения поздних эффектов противоопухолевой терапии ЛРНЦ «Русское поле», e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6899-7105>, SPIN-код: 8225-6360

Н.Е. Филиппова: к.м.н., заведующая отделением физиотерапии ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: nadezhda.filippova@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3932-3352>

Д.А. Волков: заведующий отделением лечебной физкультуры ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: denis.volkov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0847-5794>

А.Ф. Карелин: к.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, директор ЛРНЦ «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0533-9233>

Вклад авторов

Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Possibilities of physiotherapy in the rehabilitation of children and adolescents who have undergone oncohematological diseases

E.V. Zhukovskaya, N.Ye. Filippova, D.A. Volkov, A.F. Karelin

Clinical Rehabilitation Research Center “Russkoe Pole” at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia

Background. The success of pediatric oncohematology makes the rehabilitation of cured patients more and more relevant. Physiotherapy for cancer patients is an underdeveloped method of treatment.

The purpose of the study – to analyze the use of physiotherapy techniques in the rehabilitation practice of pediatric oncologists, hematologists.

Materials and methods. The authors completed their research based on the materials of the activities of the Department of Physiotherapy of the Clinical Rehabilitation Research Center “Russian Field” for the period 2018–2021.

Results and discussion. Approximately 2,000 patients per year with oncohematological diseases during the period of remission receive evidence-based physiotherapeutic methods of treatment (electrotherapy, inhalations, magnetotherapy, balneotherapy, massage). Doctors note the effectiveness and safety of the therapy.

Conclusion. Knowledge of the evidence-based basis of physiotherapy treatment allows doctors to choose an adequate method and increase the effectiveness of rehabilitation.

Key words: physiotherapy, children, oncohematology, rehabilitation, effectiveness and safety of therapy

For citation: Zhukovskaya E.V., Filippova N.Ye., Volkov D.A., Karelin A.F. Possibilities of physiotherapy in the rehabilitation of children and adolescents who have undergone oncohematological diseases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):44–53.

Information about the authors

E.V. Zhukovskaya: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Study of the Late Effects of Antitumor Therapy CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_zhukovskaya@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-6899-7105, SPIN-code: 8225-6360

N.Ye. Filippova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Physiotherapy of the Medical and Rehabilitation Research CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nadezhda.filippova@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-3932-3352

D.A. Volkov: Head of the Department of Physical Therapy CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: denis.volkov@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0002-0847-5794

A.F. Karelin: Cand. of Sci. (Med.), Deputy General Director Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, Director CRRC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexandr.Karelin@fccho-moscow.ru; https://orcid.org/0000-0003-0533-9233

Authors' contributions

All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

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.

Актуальность

За последние 50 лет в детской онкологии достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных новообразований (ЗНО). Распространенность этой патологии в мире выросла. В США 5-летняя выживаемость детей возросла с 58 % в 1974–1977 гг. до 81,8 % в 2003–2009 гг. и до 83,4 % в 2008–2014 гг. [1]. «Золотым стандартом» выживаемости детей в Европе является Германия: в этой стране общая 5-летняя выживаемость, по данным доклада Ассоциации регистров онкологических заболеваний населения Германии и Института Роберта Коха «Рак в Германии 2013/2014», опубликованного в 2018 г., составляет 85 % [2]. Улучшение показателей выживаемости особенно заметно при таких видах ЗНО, как гемобласты, лимфома Ходжкина, гонадные новообразования и опухоли почек [3, 4].

Статистика, отражающая численность детей и подростков, излеченных от ЗНО, имеет много неточностей, связанных с объективными сложностями регистрации этой категории пациентов по сравнению с учетом впервые заболевших. По данным официальной статистики, ежегодно в России не менее 30 тыс. детей в возрасте от нескольких месяцев до 18 лет нуждаются в реабилитации после перенесенных ЗНО и заболеваний системы кроветворения. Исследования выживаемости в течение последних трех десятилетий продемонстрировали устойчивую связь между специфическим лечебным воздействием и неблагоприятными исходами после достижения устойчивой ремиссии, такими как метаболические нарушения, кардиореспираторные дисфункции, эндокринопатии, нейросенсорные расстройства и др. [5, 6].

Реабилитация в онкологии — раздел медицины, который продолжает развиваться и совершенствоваться в соответствии с прогрессом онкологической науки в целом. Реабилитационные услуги оказываются пациентам всех возрастных групп при многих типах рака и различных последствиях его лечения, это означает, что реабилитация является признанным компонентом онкологической помощи [7]. Реабилитационные программы способствуют ресоциализации, достижению удовлетворительных параметров

качества жизни пациентов [8, 9]. Реабилитация онкологических больных включает следующие направления:

- диагностика и лечение соматической патологии, осложнений проведенного ранее лечения ЗНО;
- методы физической реабилитации для увеличения мышечной силы, общей выносливости, устранения двигательных нарушений на основе кинезиотерапии/гидрокинезиотерапии, механотерапии;
- диетология, нутрициология: коррекция белково-энергетической недостаточности, ожирения посредством назначения лечебного питания, диеты;
- нейропсихологическая поддержка: диагностика и коррекция когнитивных нарушений, работа с пациентом и его родственниками, помощь в социальной адаптации;
- спич-терапия (логопедия) — коррекция нарушенной функции глотания и речи у пациентов с нейроонкологической патологией, опухолями головы и шеи.

Физиотерапия (ФТ) онкологических больных является одним из наиболее дискуссионных вопросов в нашей стране. Расцвет ФТ пришелся на XIX век и большую часть XX, когда лекарства и хирургия не всегда были надежными методами борьбы с болезнями. Многие методы, которые сейчас используются, применялись и столетия назад. ФТ упоминается в перечне лечебных мероприятий, противопоказанных пациентам с онкологическими заболеваниями. Сейчас в англоязычных странах под этим словом понимают методы, при которых на организм воздействуют физические факторы или природные компоненты. В английском языке *physiotherapy* — это то, что у нас часто переводят как «физическая терапия», т. е. медико-социальная помощь людям, которые имеют некоторые трудности и ограничения при движении и в повседневной жизни.

Физиотерапевты — это сертифицированные медицинские работники, имеющие диплом в области ФТ. В соответствии с законодательством или правилами страхования в конкретном государстве может потребоваться направление на ФТ от врача.

Несомненно, использование любого физического фактора воздействия должно быть безопасным и не должно стимулировать опухолевой рост или метастазирование. До сих пор в России ФТ редко назначают

тем больным, у которых в анамнезе были ЗНО. Международная медицинская практика менее категорична [10]. Тогда как в отделении восстановительного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России под руководством профессора В.Н. Герасименко с 1976 г. разработана программа реабилитации онкологических пациентов с включением в него различных методик ФТ [11].

Междисциплинарная комплексная реабилитация детей с гематологическими и онкологическими заболеваниями объединяет множество технологий. ФТ является широко распространенным методом лечения в педиатрической практике, но безопасность и эффективность применительно к онкологическим пациентам дискуссионны [12].

Терапевтические эффекты физиотерапии

ФТ — медицинская лечебная наука, изучающая действие на человеческий организм различных физических факторов внешней среды, искусственно созданных с помощью различных устройств медицинской техники, и использующая эти факторы с профилактической и лечебной целью. Лечебный эффект при ФТ формируется благодаря участию рефлекторно-сегментарных, местных и общих реакций человеческого организма.

Местные реакции возникают на ограниченном участке и происходят в тканях, поглотивших энергию физического воздействия. Механизм генерации местных реакций определяется типом воздействия энергии: электрической, механической, магнитной, тепловой, световой. Реакция биологического объекта на механические виды зависит от их свойств и характеристик: массаж, акупунктура. Местные реакции отражаются на функциях систем организма в виде изменения регионарного кровообращения, метаболизма, микроциркуляции, местных иммунобиологических процессов, образования биологически активных веществ. Вызываемые физическими явлениями местные сдвиги оказывают противоотечный, противовоспалительный, трофическостимулирующий, рассасывающий, бактерицидный и обезболивающий эффекты [13].

Физиотерапия в онкологии

Основные разработки нацелены на уменьшение побочных эффектов в период лечения и помощь в реабилитации онкологических больных с использованием ФТ. Исследования, проведенные в этом направлении, доказывают эффективность, безопасность и целесообразность применения физиотерапевтических методов лечения и их комбинации с другими методами терапии у пациентов онкологического профиля [14].

В период интенсивной терапии аппаратные методики ФТ используются достаточно широко. Фотодинамическая терапия, магнитотерапия, гипертермия, рефлексотерапия и др. уже зарекомендовали себя как безопасные методики, способные потенцировать эффекты лучевой терапии (ЛТ) и химиотера-

пии (ХТ) [15, 16]. Существует острая потребность в новых лечебных стратегиях. В этом отношении терапия импульсным электромагнитным полем имеет несколько потенциальных преимуществ, включая неинвазивность, безопасность, отсутствие токсичности для нераковых клеток и возможность комбинирования с другими доступными методами лечения. Действительно, стимуляция импульсным электромагнитным током уже использовалась при лечении различных типов рака, включая рак кожи, молочной железы, предстательной железы, гепатоцеллюлярный рак, рак легких, яичников, поджелудочной железы, мочевого пузыря, щитовидной железы и толстой кишки *in vitro* и *in vivo* [17]. Нервно-мышечная электрическая стимуляция является очень востребованным, но плохо изученным методом лечения дисфагии у пациентов с раком головы и шеи [18].

В отличие от методов альтернативной медицины ФТ относится к традиционной медицине [19]. По данным Cancer Rehabilitation Research Group, в объем реабилитации онкологических больных должны входить такие методики, как низкочастотная магнитотерапия, низкоинтенсивная лазерная терапия (НИЛТ), электротерапия, ингаляционная терапия, глубокая осцилляция [20]. Основными противопоказаниями к использованию физиотерапевтических методов являются период прогрессирования опухолевого процесса и тяжелое общее состояние больного. ФТ также не проводится на фоне ХТ и ЛТ (за исключением низкоинтенсивного лазерного излучения, низкочастотной магнитотерапии, ингаляционной терапии, которые могут быть использованы как методы профилактики возможных осложнений).

Преимущества ингаляционных, электрофорезных методов введения лекарственных препаратов перед другими методами заключаются в более быстром всасывании лекарственных препаратов, увеличении активной поверхности лекарственного вещества, депонировании его в подслизистом слое, создании высоких концентраций лекарственных веществ непосредственно в очаге поражения (Oncology. Report of AARM Task Group, 2006). Учитывая данные особенности аэрозольтерапии, в 2008 г. начались первые исследования по введению химиотерапевтических препаратов в виде ингаляций [21].

В мае 2016 г. Бостонский университет (Массачусетс, США) опубликовал результаты метаанализа 16 рандомизированных клинических исследований — 12 из них были с высоким уровнем доказательности, в них подтверждались эффективность и безопасность массажа у онкологических больных. Массаж объективно улучшает переносимость ХТ, при этом собственных побочных эффектов у этого метода ФТ зафиксировано не было [22].

Данных об эффективности применения массажа в электростатическом поле (глубокой осцилляции) у онкологических пациентов не так много. Отдельные статьи отмечают его эффективность в ранней после-

операционной реабилитации после хирургического лечения рака молочной железы, в лечении вторичного лимфостаза, болевого синдрома, улучшения формирования послеоперационного рубца и заживления послеоперационных ран [23, 24]. Так, в исследовании S. Jahrg et al. на примере 21 пациентки с постмастэктомическим синдромом и вторичным лимфостазом была показана высокая эффективность глубокой осцилляции в сочетании с мануальным лимфодренажем [25]. Также массаж в сочетании с упражнениями на растяжку рекомендуется для профилактики формирования грубых рубцовых изменений после оперативных вмешательств, в том числе в глубоких слоях мягких тканей (уровень убедительности рекомендаций В, уровень достоверности доказательств – Пв) [26].

Основой реабилитации в онкоортопедии является, безусловно, механотерапия, включающая в себя лечебную физкультуру (ЛФК), разработку оперированных суставов на тренажерах, массаж. Однако, по данным Американской ассоциации онкологов, реабилитация онкологического пациента включает в себя помимо механотерапии еще и отдельные виды ФТ. То есть ЛФК без других методик восстановительного лечения – это неполноценная реабилитация пациентов со ЗНО костей [27].

Физиотерапия при лечении/реабилитации онкологических пациентов детского возраста

В 2008 г. ученые из Великобритании провели исследование, в котором приняли участие 39 пациентов, страдающих злокачественными заболеваниями крови. Больных разделили на 3 группы: одним делали массаж, вторые проходили сеансы ароматерапии, третьим (контрольная группа) предлагали просто отдохнуть. У пациентов, которым делали массаж, в крови значительно сильнее снизились уровни «гормона стресса» – кортизола [22].

НИЛТ при ЗНО применяется для лечения болевого синдрома, уменьшения отека, улучшения заживления послеоперационных ран, лечения и профилактики лучевых осложнений и осложнений, развивающихся на фоне полихимиотерапии (мукозиты, лучевые ожоги, алопеция и т. д.). НИЛТ применяется в том числе и в онкопедиатрии. Так, в исследовании M. Soto et al. было показано, что применение НИЛТ у детей при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) значительно уменьшает степень тяжести мукозитов ротовой полости, болевой синдром [28]. Современное стоматологическое лечение кариеса и некариозных поражений твердых тканей зубов, тяжелого мукозита проводится посредством использования лазера [29].

Исследование, выполненное группой американских онкологов, в том числе в клинике St. Jude Children's Research Hospital обобщило информацию об использовании услуг ФТ, хиропрактики и оценки качества жизни среди выживших после ЗНО в детстве. Лица, перенесшие в детстве опухоли центральной

нервной системы (ЦНС) и саркомы мягких тканей, с большей вероятностью пользовались услугами ФТ по сравнению с выжившими после лейкемии. Дети и подростки после ЗНО с хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата, неврологическими или сердечно-сосудистыми заболеваниями III или IV степени чаще пользуются услугами ФТ и/или хиропрактики по сравнению с теми, у кого были менее тяжелые отдаленные последствия (II степень или менее) [30].

Акупунктура для снятия болевого синдрома, купирования проявлений токсической нейропатии широко применяется не только в традиционной китайской медицине, но и в практике европейских онкологических клиник [31, 32].

Целью настоящего исследования является анализ применения физиотерапевтических методик в реабилитационной практике врачей-детских онкологов, гематологов.

Материалы и методы

Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» (ЛРНЦ РП) является структурным подразделением ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, это профильный центр, осуществляющий задачи II (частично III) этапа комплексной реабилитации детей и подростков. Все пациенты, включенные в исследование, завершили лечение по поводу ЗНО и тяжелых заболеваний органов кроветворения. Принцип госпитализации – по обращаемости. Период наблюдения – 2018–2021 гг.

В ЛРНЦ РП госпитализируются пациенты в возрасте от 6 месяцев до 17 лет. Соотношение м:д за период наблюдения составило 1:0,8. Направление пациентов осуществляется из всех регионов страны. Характер распределения больных отражает принадлежность ЛРНЦ РП к федеральным медицинским структурам (рис. 1).

ФТ в ЛРНЦ РП получают пациенты, сиблинги, матери и сопровождающие детей лица, имеющие юридически закрепленные права. Структура диагнозов пациентов ЛРНЦ РП помимо онкогематологических заболеваний включала небольшое число случаев так называемой общепедиатрической патологии у сиблингов, госпитализация которых осуществлялась в рамках семейной реабилитации (рис. 2).

Исторически так сложилось, что назначение массажа в ЛРНЦ РП осуществляет врач отделения ЛФК. Врач-физиотерапевт контролирует оказание большинства других медицинских услуг: аппаратные методики, бальнео-, гало- и грязелечение.

С 1992 г. дети с онкологическими заболеваниями в стадии ремиссии получали медицинскую помощь в нашем учреждении сначала как в санатории, а с 2014 г. как в реабилитационном центре. Случаев ухудшения состояния детей, причиной которых было бы проводимое лечение, за время терапии не отмечалось.

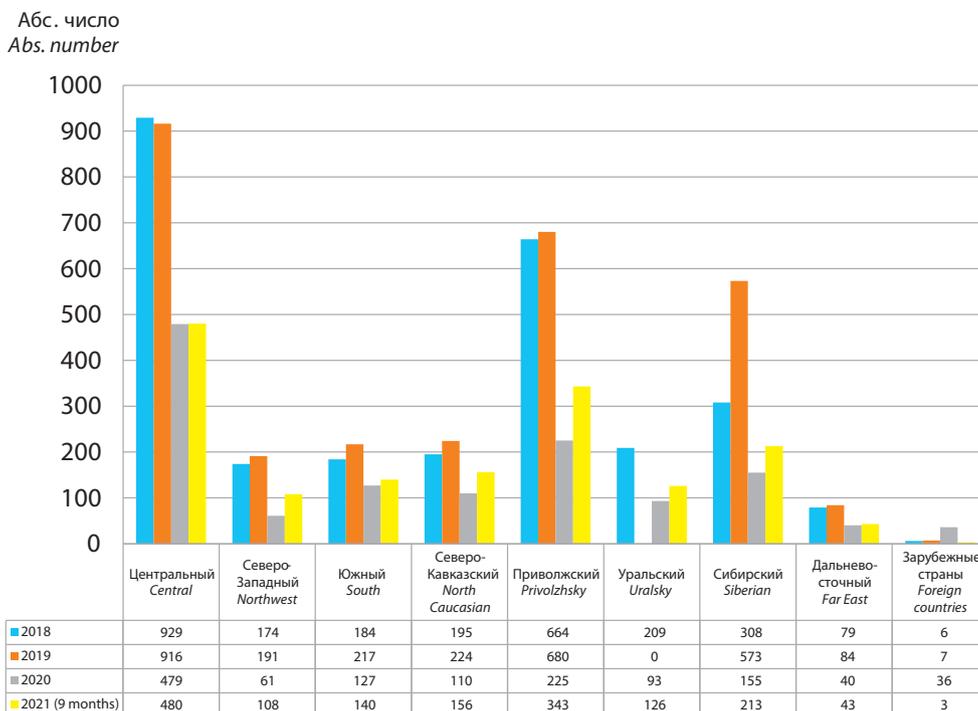


Рис. 1. Распределение пациентов ЛРНЦ РП по федеральным округам Российской Федерации за период 2018–2021 гг.

Fig. 1. Distribution of patients of the CRRC “Russkoe Pole” in the Federal Districts of the Russian Federation for the period 2018–2021

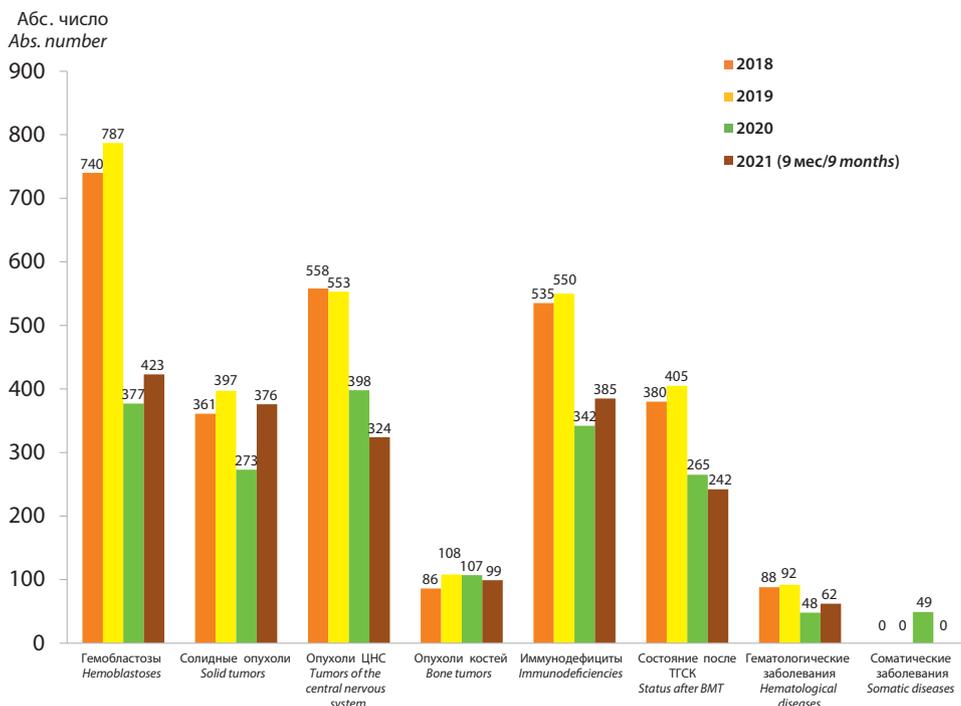


Рис. 2. Распределение пациентов по нозологическим формам

Fig. 2. Distribution of patients by nosology

Результаты

Лечащие врачи при направлении на консультацию к врачу-физиотерапевту пациентов онкологического профиля обязательно указывают цель консультации, наличие осложнений ХТ и ЛТ, сопутствующей патологии, учитывают при этом радикальность проведенного противоопухолевого лечения опухоли и т. д. Возможность проведения

ФТ пациенту, излеченному от ЗНО, абсолютная прерогатива врача-гематолога-онколога. Выбор вида физиотерапевтического воздействия — это компетенция врача-физиотерапевта. Он принимает пациента только после заключения врача-онколога о возможности получения и целях проведения ФТ. В каждом конкретном случае врач опирается на терапевтическую эффективность процедуры с пози-

ций контроля состояния опухоли и локального терапевтического воздействия.

В 2018 г. реабилитацию в ЛРНЦ РП получили 2748 пациентов, из них врачом-физиотерапевтом проконсультированы и пролечены 2039 детей, что составляет 74,2 %. В 2020 г. в условиях пандемии COVID-19 на реабилитацию приехали всего 1859 пациентов, в отделении ФТ и бальнеологии получили лечение 1406 (75,6 %) детей, в 2021 г. госпитализированы 2202 человека, в отделении ФТ и бальнеологии пролечены 1889 (85,7 %) пациентов.

Особенности физиотерапевтической помощи пациентам специализированного лечебно-реабилитационного центра связаны с тем, что матери пациентов и сопровождающие лица часто нуждаются в лечении, результаты динамического наблюдения демонстрируют рост числа взрослых пациентов в отделении ФТ (рис. 3).

Пациентам в стадии ремиссии или стабилизации онкологического заболевания назначаются общеоздоровительные методики: водные процедуры (бальнеотерапия) – лечебные ванны, души; аэрозольная терапия – спелеокамера, ингаляции, ароматотерапия; поляризованный свет. При наличии сопутствующей патологии применяются преформированные физические факторы: магнитотерапия, лазеротерапия, электролечение (таблица).

Назначение ФТ проводится преимущественно через 6 мес после окончания лечения ЗНО. Показанием для назначения ФТ никогда не является

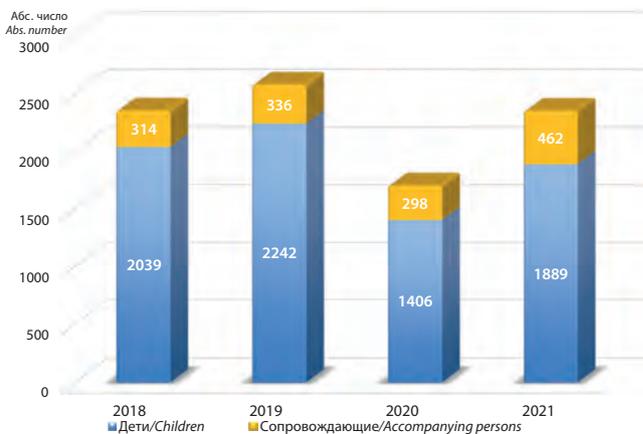


Рис. 3. Консультации врача-физиотерапевта (первичные)

Fig. 3. Physiotherapist's consultations (primary)

диагноз ЗНО. Структура диагнозов пациентов, получающих ФТ, отражает структуру госпитализированных детей.

Количество отпущенных процедур имеет незначительное колебание за период наблюдения, исключение составляет грязелечение. На ранних этапах становления санаторно-курортного лечения грязелечение было чрезвычайно актуально. Максимальное число публикаций по этому виду ФТ в базе PubMed относится к 90-м годам XX века. Доказательная основа грязелечения является дискутабельной. Текущая тенденция снижения частоты применения грязелечения характерна для общей ситуации в национальной и мировой медицине (рис. 4).

Физиотерапевтические виды лечения, доступные пациентам ЛРНЦ РП

Physiotherapeutic types of treatment for patients of the CRRC "Russkoe Pole"

Физический фактор Physical factor	Годы Years							
	2018		2019		2020		2021	
	Число детей Number of the children	%						
Электролечение Electrotherapy	15	0,5	56	1,9	140	7,5	36	1,6
НИЛТ Laser therapy	58	2,1	78	2,7	60	3,2	78	3,5
Биоптрон Bioptron	386	14,0	430	14,7	230	12,3	333	15,1
Коротковолновая ультрафиолетовая ФТ Short wave ultraviolet physiotherapy	120	4,4	116	4,0	38	2,0	42	1,9
Магнитотерапия Magnetotherapy	207	7,5	292	10,1	289	15,5	304	13,8
Гидротерапия Hydrotherapy	448	16,3	617	21,3	638	34,3	488	22,2
Бальнеотерапия Balneotherapy	1002	36,5	1083	37,4	631	33,9	893	40,5
Ингаляции Inhalations	690	25,1	817	28,3	413	22,2	613	27,8
Ароматерапия Aromaphytotherapy	1679	61,1	1884	65,1	808	43,5	1158	52,6
Спелеотерапия Speleootherapy	1743	63,4	1832	63,3	901	48,5	1240	56,3
Всего госпитализировано Total number	2748		2892		1859		2202	

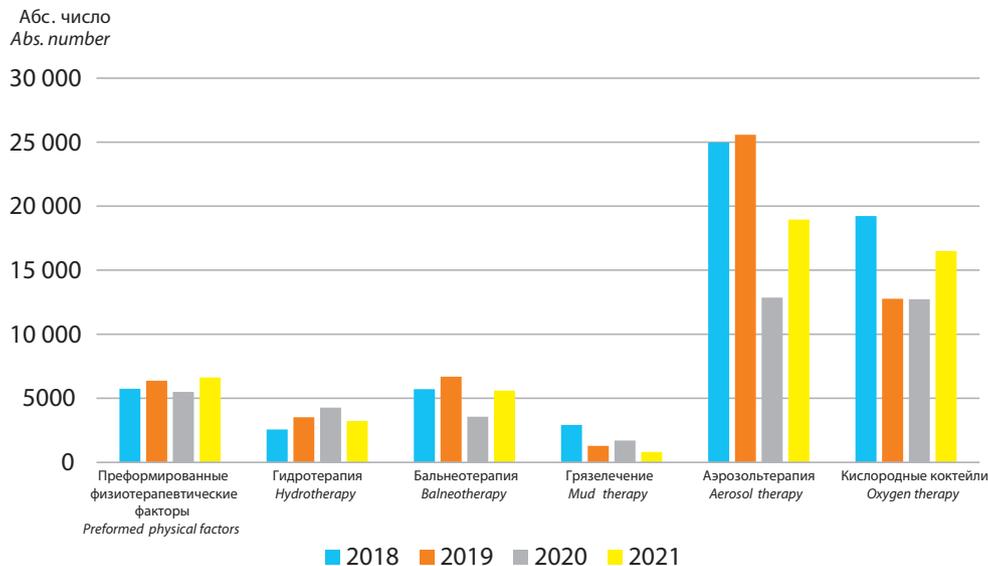


Рис. 4. Динамика применения видов физиотерапевтического лечения в ЛРНЦ РП

Fig. 4. Dynamics of the use of types of physiotherapy treatment in the CRRC "Russkoe Pole"

Показаниями для назначения преформированных физических факторов, лазеротерапии служили: нейропатия, парезы, невриты, энурез, нарушения сна, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, хронические заболевания ЛОР-органов и др.

Применение ФТ, включая массаж и другие методы традиционной лечебной физкультуры, предусматривает решение нескольких задач (рис. 5).



Рис. 5. Возможности ФТ на этапах реабилитации детей и подростков, излеченных от ЗНО

Fig. 5. The possibilities of physiotherapy at the stages of rehabilitation of children and adolescents cured of malignant neoplasms

Показания для назначения массажа пациентам ЛРНЦ РП

Мы принимаем в Центр детей практически с любыми диагнозами (в период стойкой ремиссии). Общеукрепляющий и лечебный массаж помогает привести в тонус или расслабить мышцы, усилить обменные процессы в тканях, нормализовать возбудимость нервной системы, психоэмоциональный фон, улучшить кровообращение и отток лимфы. В ЛРНЦ РП массаж назначается пациентам с нейропатией (чувство онемения, жжения, покалывания, нарушения ощущения тепла и холода, слабость мышц конечностей), при болевых ощущениях в спине, пояснице, шейно-воротниковой зоне, при резко сниженном или повышенном мышечном тоне, двигательных нарушениях, контрактурах суставов и др.

Ограничения при назначении массажа

Массаж не проводится в зоне установки катетеров, имплантированных венозных порт-систем; области проведения ЛТ; области хирургических операций; на участках кожи с проявлениями воспалительного и аллергического характера, повышенной кровоточивости и т. д. Зона опухолевого поражения в зону массажа не включается. Таким образом, отсутствие симптомов нарушения целостности контактных участков кожи обеспечивает безопасность проведения процедуры.

Выполнение массажа у пациентов с онкологическими заболеваниями требует квалифицированных кадров. Задача по обучению массажистов ложится на лечебное учреждение, в котором расположено соответствующее отделение, поскольку ни один медицинский колледж, учреждение дополнительного образования не готовит специалистов для работы с онкологическими пациентами.

Анализ структуры типов массажа у 315 пациентов ЛРНЦ РП в 2021 г. в возрасте от 0 до 17 лет представлен на рис. 6. В общей массе преобладают Войта-терапия (для детей с регрессом или задержкой моторных навыков) и методика Кастильо Моралес (для детей с поражением лицевого нерва). Ежегодно до 400 пациентов получают сеансы массажа в нашем Центре. Варьирование типов массажа в зависимости от диагноза минимальное, частота назначения процедуры отражает структуру госпитализированных пациентов, поскольку лечебный массаж проводится не как основной, а как вспомогательный метод лечения при нарушениях осанки, спастических поражениях верхних и нижних конечностей либо при параличах, в основе же всегда лежат активные современные методики в концепции онтогенетически обусловленной этапной вертикализации пациента.

Каких-либо негативных реакций объективного или субъективного характера у наших пациентов не отмечено.



Рис. 6. Виды массажа, назначаемые пациентам ЛРНЦ РП

Fig. 6. Types of massage prescribed for patients of the CRRC "Russkoe Pole"

Обсуждение

В острой фазе опухолевого процесса использование лазеров, высоких температур, ультрафиолетового облучения не обсуждается с позиции того, является ли данное воздействие ФТ, поскольку включение дополнительных методов, соответствующих критериям физиотерапевтического лечения имеет, как правило, высокий уровень доказательности, подтвержденный в ходе клинико-экспериментальных исследований.

Несмотря на зачастую низкую доказательную основу методов ФТ, преимущественно уровень С, ФТ представлена в медицинской практике большинства стран мира [33]. Вместе с тем, анализируя клинические исследования в области ФТ, эксперты указывают 3 тыс. рандомизированных клинических исследований и более 300 метаанализов по ФТ, среди которых наибольший удельный вес занимают испытания наиболее распространенных методов – электростимуляции, лазеротерапии, ультрафиолетового облучения, массажа, акупунктуры, ультразвуковой терапии, бальнеотерапии [34].

Применительно к реабилитационному периоду лечения врачи-онкологи совместно с физиотерапевтами должны руководствоваться обоснованностью использования методик лечения и их эффективностью. Если метод физического воздействия может рассматриваться как потенциально канцерогенный, то его применение на зону предшествующего опухолевого поражения исключается. Так, если принимать некоторые лекарства, например, бифосфонаты, и пить высокоминерализованную воду, это может повлиять на эффективность медикаментозной терапии.

Вместе с тем специалисты одного из ведущих центров по лечению ЗНО в детском возрасте St. Jude Children's Research Hospital включают ФТ в программу реабилитации. В перечень терапевтических мероприятий входят воздействие холодом или теплом, мануальная терапия, ультразвуковая терапия, электростимуляция и др. К достоинству данного вида терапии относится то, что ФТ можно проводить в больнице, клинике и/или дома [35].

Опыт работы нашего Центра также подтверждает хорошую эффективность ФТ: снижение болевых ощущений, улучшение двигательной функции у пациентов с комплексом клинических проявлений лекарственной токсичности, хирургической травмой.

Залогом эффективного и безопасного использования ФТ в реабилитационных отделениях и специализированных центрах является подготовка кадров, оказывающих медицинскую помощь пациентам с онкогематологическими заболеваниями. К сожалению, подтвержденных рандомизированных исследований применения технологии ФТ, утвержденных методических рекомендаций в детской онкологии в отечественной практике нет.

Заключение

Отделение ФТ ЛРНЦ РП в течение многих лет использует основные методы лечения, для которых существует доказательная основа. Выбор ФТ в периоде ремиссии пациентов со ЗНО при наличии показаний купирования клинических проявлений нейропатии, двигательных нарушений, коморбидной патологии должен учитывать соотношение локального и общего эффектов. При наличии показаний назначение ингаляций, массажа, акупунктуры, электромагнитных воздействий допустимо и безопасно. Главное помнить, что в зону прямого воздействия никогда не включается место расположения опухоли.

Принципы доказательной ФТ необходимо знать практикующим врачам, они помогают сделать аргументированный выбор в пользу какого-либо метода, выбрать физиотерапевтическую аппаратуру, повысить качество лечения.

Появление новых аппаратных методов, совершенствование аппаратуры ФТ, средств комплементарной медицины, ассоциированной с ФТ, достижения фундаментальной науки в области феноменологии лечебных воздействий физических факторов стимулируют проведение экспериментальных и клинических исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Noone A.M., Howlander N., Krapcho M. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD. https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
- Gatta G., Botta L., Rossi S., Aareleid T., Bielska-Lasota M., Clavel J., Dimitrova N., Jakab Z., Kaatsch P., Lacour B., Mallone S., Marcos Gragera R., Minicozzi P., Sanchez-Perez M.J., Sant M., Santaquilani M., Stiller C., Tavilla A., Trama A., Visser O., Peris-Bonet R. Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):35–47. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70548-5.
- Kaplan J.A. Leukemia in Children. *Pediatr Rev.* 2019;40(7):319–31. doi: 10.1542/pir.2018-0192.
- Волкова А.Р., Вахитов Х.М., Кумирова Э.В. Детские злокачественные новообразования и их учет: мировые и отечественные тенденции. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2020;7(3):64–9. doi: 10.21682/2311-1267-2020-7-3-64-69. [Volkova A.R., Vahitov H.M., Kumirova E.V. Children's malignancies and their accounting: global and domestic trends. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2020;7(3):64–9. (In Russ.).]
- Phillips S.M., Padgett L.S., Leisenring W.M., Stratton K.K., Bishop K., Krull K.R., Alfano C.M., Gibson T.M., de Moor J.S., Hartigan D.B., Armstrong G., Robison L.L., Rowland J.H., Onger K.C., Mariotto A.B. Survivors of childhood cancer in the United States: prevalence and burden of morbidity. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):653–63.
- Карелин А.Ф. Опыт реабилитации детей и подростков, завершивших противоопухолевую терапию, в лечебно-реабилитационном научном центре «Русское поле». *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2021;(2):98–107. doi: 10.34710/Chel.2021.33.44.010. [Karelin A.F. Experience in the rehabilitation of children and adolescents who have completed anticancer therapy at the Clinical Rehabilitation Research Center for patients in remission “Russkoye pole”. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2021;(2):98–107. (In Russ.).]
- Stout N.L., Santa Mina D., Lyons K.D., Robb K., Silver J.K. A systematic review of rehabilitation and exercise recommendations in oncology guidelines. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(2):149–75. doi: 10.3322/caac.21639.
- Tanner L., Keppner K., Lesmeister D., Lyons K., Rock K., Sparrow J. Cancer Rehabilitation in the Pediatric and Adolescent/Young Adult Population. *Semin Oncol Nurs.* 2020;36(1):150984. doi: 10.1016/j.soncn.2019.150984.
- Цейтлин Г.Я., Кокорева М.Е., Карелин А.Ф., Никитина Т.П., Порфирьева Н.М., Зинковская А.В., Ионова Т.И. Качество жизни детей с опухолями головного мозга и их родителей после медико-социальной реабилитации. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни.* 2019;33–34:7–18. [Ceitlin G.Ya., Kokoreva M.E., Karelin A.F., Nikitina T.P., Porfiryeva N.M., Zinkovskaya A.V., Ionova T.I. Quality of life in pediatric survivors with brain tumors and in their parents after medical social rehabilitation. *Vestnik Mezhnacional'nogo centra issledovaniya kachestva zhizni = Bulletin of the International Center for the Study of Quality of Life.* 2019;33–34:7–18. (In Russ.).]
- Gomez I., Szekanecz É., Szekanecz Z., Bender T. Daganatos betegék fizioterápiája [Physiotherapy of cancer patients]. *Orv Hetil.* 2016;157(31):1224–31. Hungarian. doi: 10.1556/650.2016.30502.
- Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Ткаченко Г.А., Кашия Ш.Р. Физиотерапия, механотерапия и психотерапия в онкологии. *Вестник восстановительной медицины.* 2016;5:42–6. [Stepanova A.M., Merzlyakova A.M., Tkachenko G.A., Kashiya Sh.R. Physiotherapy, mechanotherapy and psychotherapy in oncology. *Vestnik vosstanovitel'noj mediciny = Bulletin of Rehabilitation Medicine.* 2016;5:42–6. (In Russ.).]
- Rodríguez-Mansilla J., González-Sánchez B., Torres-Piles S., Martín J.G., Jiménez-Palomares M., Bellino M.N. Effects of the application of therapeutic massage in children with cancer: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017;25:e2903. doi: 10.1590/1518-8345.1774.2903.
- Круглова Л.С., Шатохина Е.А. Использование физиотерапевтических методов в реабилитации больных с онкологической патологией. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016;15(2):97–101. doi: 10.18821/1681-3456-2016-15-2-97-101. [Kruglova L.S., Shatokhina E.A. The use of physiotherapeutic methods in the rehabilitation of patients with oncological pathology. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitaciya = Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation.* 2016;15(2):97–101. (In Russ.).]
- Грушина Т.И. Реабилитация в онкологии: физиотерапия. М.: Геотар, 2006. 240с. [Grushina T.I. Rehabilitation in Oncology: Physical Therapy. М.: Geotar, 2006. 240p. (In Russ.).]
- Ростовцев Н.М., Пастернак А.Е., Спичак И.И. Показатели тканевой репарации в экспериментальной карциноме Эрлиха после фотодинамической терапии. *Педиатрический вестник Южного Урала.* 2015;1:32–4. [Rostovcev N.M., Pasternak A.E., Spichak I.I. Indicators of tissue repair in experimental Ehrlich's carcinoma after photodynamic therapy. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Ural.* 2015;1:32–4. (In Russ.).]
- Granger C.L. Physiotherapy management of lung cancer. *J Physiother.* 2016;62(2):60–7. doi: 10.1016/j.jphys.2016.02.010.
- Vadalà M., Morales-Medina J.C., Vallelunga A., Palmieri B., Laurino C., Iannitti T. Mechanisms and therapeutic effectiveness of pulsed electromagnetic field therapy in oncology. *Cancer Med.* 2016;5(11):3128–39. doi: 10.1002/cam4.861.
- Langmore S.E., McCulloch T.M., Krisciunas G.P., Lazarus C.L., Van Daele D.J., Pauloski B.R., Rybin D., Doros G. Efficacy of electrical stimulation and exercise for dysphagia in patients with head and neck cancer: A randomized clinical trial. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1(Suppl 1):e1221–31. doi: 10.1002/hed.24197.
- Nakandi K., Mora D., Stub T., Kristoffersen A.E. Conventional health care service utilization among cancer survivors that visit traditional and complementary providers in the Tromsø study: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):53. doi: 10.1186/s12913-021-07445-6.
- McEwen S., Egan M., Chasen M., Fitch R.N. and the Partners in Cancer Rehabilitation Research Group. Consensus recommendations for cancer rehabilitation: research and education priorities. *Curr Oncol.* 2013;20(1):64–9.
- Gagnadoux F., Hureauux J., Vecellio L., Urban T., Le Pape A., Valo I., Montharu J., Leblond V., Boisdron-Celle M., Lerondel S., Majoral C., Diot P., Racineux J.L., Lemarie E. Aerosolized chemotherapy. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21(1):61–70. doi: 10.1089/jamp.2007.0656.
- Степанов А. Массаж у онкологических больных: бояться или рекомендовать? *Онкология сегодня.* 2018;5(30):8–9. [Stepanov A. Massage in cancer patients: afraid or recommended? *Onkologiya segodnya = Oncology Today.* 2018;5(30):8–9. (In Russ.).]
- Kraft K., Kanter S., Janik H. Safety and effectiveness of vibration massage by deep oscillations: a prospective observational study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:679248. doi: 10.1155/2013/679248.
- Bergmann A., Baiocchi J.M.T., de Andrade M.F.C. Conservative treatment of lymphedema: the state of the art. *J Vasc Bras.* 2021;20:e20200091. doi: 10.1590/1677-5449.200091.
- Jahr S., Schoppe B., Reissshauer A. Effect of treatment with low-intensity and extremely low-frequency electrostatic fields (Deep Oscillation) on breast tissue and pain in patients with secondary breast lymphoedema. *J Rehabil Med.* 2008;40(8):645–50.
- Степанова А.М. Практические рекомендации по реабилитации онкоортопедических больных: обзор литературы. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2019;3(3):73–8. [Stepanova A.M. Practical recommendations for the rehabilitation of onco-orthopedic patients: a review of the literature. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation.* 2019;3(3):73–8. (In Russ.).]
- ACS Cancer Treatment and Survivorship Facts and Figures. 2014–2015, American Cancer Society, 2014. 25p.

28. Soto M., Lalla R.V., Gouveia R.V., Zecchin V.G., Seber A., Lopes N.N. Pilot study on the efficacy of combined intraoral and extraoral low-level laser therapy for prevention of oral mucositis in pediatric patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Photomed Laser Surg.* 2015;33(11):540–6.
29. Polizeli S.A.F., Curylofo-Zotti F.A., Valério R.A., Nemezio M.A., Souza-Gabriel A.E., Borsatto M.C., Corona S.A.M. Selective Removal of Necrotic Dentin in Primary Teeth Using Laser Irradiation: One-Year Clinical Evaluation of Composite Restorations. *J Lasers Med Sci.* 2019;10(2):108–16. doi: 10.15171/jlms.2019.18.
30. Montgomery M., Huang S., Cox C.L., Leisenring W.M., Oeffinger K.C., Hudson M.M., Ginsberg J., Armstrong G.T., Robison L.L., Ness K.K. Physical therapy and chiropractic use among childhood cancer survivors with chronic disease: impact on health-related quality of life. *J Cancer Surviv.* 2011;5(1):73–81. doi: 10.1007/s11764-010-0151-9.
31. Mao J.J., Liou K.T., Baser R.E., Bao T., Panageas K.S., Romero S.A.D., Li Q.S., Gallagher R.M., Kantoff P.W. Effectiveness of Electroacupuncture or Auricular Acupuncture vs Usual Care for Chronic Musculoskeletal Pain Among Cancer Survivors: The PEACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):720–7. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.0310.
32. Vishnu K.S., Williams R., Sivakumar A. Acupuncture for Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1399. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2514.
33. Антонюк М.В. Актуальные вопросы доказательной физиотерапии. *Здоровье. Медицинская экология. Наука.* 2014;2(56):86–9. [Antonyuk M.V. Topical issues of evidence-based physiotherapy. *Zdorov'e. Medicinskaya ekologiya. Nauka = Health. Medical Ecology. The science.* 2014;2(56):86–9. (In Russ.)].
34. Кучерова Т.Я., Вусик М.В., Черемисина О.В. Физические факторы и их роль в онкологии. *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация.* 2019;1(3):12–7. doi: 10.36425/2658-6843-2019-3-12-17. [Kucherova T.Ya., Vusik M.V., Cheremisina O.V. Physical factors and their role in oncology. *Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina, medicinskaya reabilitaciya = Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation.* 2019;1(3):12–7. (In Russ.)].
35. Rehabilitation Services for Childhood Cancer. [Электронный ресурс]. URL: <https://together.stjude.org/ru-ru/lechenie-podderzhka/reabilitaciya.html> (Дата обращения: 20.04.2022).

Статья поступила в редакцию: 25.07.2022. Принята в печать: 15.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 25.07.2022. Accepted for publication: 15.02.2023.

Состояние онкологической помощи в России: дети (0–14 лет), заболеваемость, смертность, погодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть I

В.М. Мерабишвили

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68

Контактные данные: Вахтанг Михайлович Мерабишвили MVM@niioncologii.ru

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) среди детского населения – явление относительно редкое. В СССР форма государственной отчетности для анализа заболеваемости предусматривала сбор данных в первой возрастной группе суммарно от 0 до 29 лет. Действительно, в данной возрастной группе ЗНО встречаются редко – 10–15 случаев на 100 000 детского населения. Затем, после 35-летнего рубежа, риск возникновения рака с каждым годом возрастает на 10 %, а 5-летний период дает рост показателя заболеваемости на 50–70 %. Вероятность возникновения ЗНО в младших возрастных группах от тех, кто достиг 70-летнего возраста, отличается в сотни раз.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Международного агентства по изучению рака (МАИР) данные в монографиях МАИР обобщаются по 5-летним возрастным группам: 0–4, 5–9, 10–14, 15–19 и т. д. Последний открытый интервал 85+.

Подготовленная сотрудниками лаборатории онкологической статистики и детского отделения НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова совместно с ООО «Новел» завершенная тема научной разработки популяционного детского ракового регистра на уровне федерального округа, переданная и принятая Минздравом России, оказалась невостребованной.

В феврале 2019 г. нами сформирована единая база данных Северо-Западного федерального округа (СЗФО) объемом более 1 млн 350 тыс. наблюдений, что позволило осуществлять более детальную разработку данных по редким локализациям: ЗНО сердца, глаза, вилочковой железы, включая редкие опухоли, встречающиеся среди детского населения (0–14 лет) и подростков (15–17 лет).

Цель исследования – изучить закономерности динамики заболеваемости, смертности, достоверности учета заболевших детей (0–14 лет) на популяционном уровне, осуществить расчеты показателей выживаемости больных всех локализаций опухолей с учетом пола, возраста, стадии заболевания, гистологических форм и других параметров, включенных в регистрационную карту (в соответствии с международным стандартом программы Eurocare).

Результаты. В базе данных популяционного ракового регистра СЗФО с 2000 по 2018 г. учтены 4970 детей (0–14 лет) со ЗНО, из них 3011 случаев подлежали стадированию опухолевого процесса. Важно отметить, что среди всех детей со ЗНО общая 5-летняя выживаемость (стадируемых и нестатдируемых случаев заболеваний) находилась близко к 80 %. Отмечается высокий уровень выживаемости больных данной группы. Так, больные с I стадией имели 5-летнюю выживаемость (2010–2014 гг.) – 96,3 %, со II – 91,0 % и только с IV стадией – 50,9 %.

Выводы. Создание детского популяционного ракового регистра на уровне федерального округа в значительной мере могло бы поднять уровень первичной регистрации ЗНО, исключить потери и получить возможность проведения расчетов аналитических показателей по редким локализациям ЗНО у детей на популяционном уровне.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, дети (0–14 лет), заболеваемость, смертность, достоверность учета, погодичная летальность, структура заболеваемости, структура смертности, база данных популяционного ракового регистра, Северо-Западный федеральный округ Российской Федерации, стадия заболевания

Для цитирования: Мерабишвили В.М. Состояние онкологической помощи в России: дети (0–14 лет), заболеваемость, смертность, погодичная летальность (популяционное исследование на уровне федерального округа). Часть I. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):54–62.

Информация об авторе

В.М. Мерабишвили: д.м.н., профессор, заведующий научной лабораторией онкологической статистики НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, председатель научно-методического совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, руководитель популяционного ракового регистра Северо-Западного федерального округа Российской Федерации, e-mail: MVM@niioncologii.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN-код: 5705-6327

The state of oncology care in Russia: children (0–14 years old), morbidity, mortality, year-by-year lethality (populated study at the federal district level). Part I

V.M. Merabishvili

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, Russia

Relevance. Malignant tumors among the children's population is a relatively rare phenomenon. In the USSR, the form of state reporting for the analysis of morbidity provided for the collection of data in the first age group totaling from 0 to 29 years. Indeed, in this age group, malignant tumors are rare 10–15 cases per 100,000 children. Then, after the 35-year-old group, the risk of cancer increases by 10 % every year, and a five-year period gives an increase in the incidence rate by 50–70 %. The probability of malignant tumors in younger age groups differs hundreds of times from those who have reached the age of 70. In accordance with World Health Organization – IARC recommendations, the data in IARC monographs are summarized for 5-year-old age groups 0–4, 5–9, 10–14, 15–19, etc. The last open interval is 85+.

Prepared by the staff of the Laboratory of Oncological Statistics and the Children's Department of the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology together with Novel LLC, the completed topic of scientific development of the population children's cancer registry at the federal district level, transmitted and accepted by the Ministry of Health of the Russian Federation, turned out to be unclaimed.

In February 2019, we formed a unified database of the Northwestern Federal District with a volume of more than 1 million 350 thousand observations, which made it possible to carry out a more detailed development of data on rare localizations: cancer of the heart, eye, thymus, including rare tumors that occur among children population (0–14 years old) and adolescents (15–17 years old).

The purpose of the study is to study the patterns of dynamics of morbidity, mortality, the reliability of accounting for sick children (0–14 years old) at the population level, to calculate the survival rates of patients with all tumor localizations, taking into account gender, age, stage of the disease, histological forms and other parameters included in the registration form card (in accordance with the international standard of the Eurocare program).

Results. From 2000 to 2018, 4970 children (0–14 years old) with malignant tumors were registered in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, of which 3011 are subject to the staging of the tumor process. It is important to note that among all children of patients with malignant tumors, the five-year survival rate of stageable and non-stageable patients was close to 80 %. There is a high level of staging of patients of this group. Thus, patients with stage I of the disease had a five-year survival rate (2010–2014) – 96.3 %, with II – 91.0 % and only with stage IV – 50.9 %.

Conclusions. The creation of a children's population cancer registry at the federal district level could significantly raise the level of primary registration of malignant tumors, eliminate losses and be able to calculate analytical indicators for rare childhood localization of malignant tumors.

Key words: malignant tumors, children (0–14 years old), morbidity, mortality, index of accuracy, year-by-year lethality, morbidity structure, mortality structure, database of population cancer registry, Northwestern federal district, stage of disease

For citation: Merabishvili V.M. The state of oncology care in Russia: children (0–14 years old), morbidity, mortality, year-by-year lethality (populated study at the federal district level). Part I. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):54–62.

Information about the author

V.M. Merabishvili: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Scientific Laboratory of Oncology Statistics N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Chairman of the Scientific and Methodology Council for the Development of Information Systems of the Oncology Service of the North-Western Federal District of Russia, Head of the Population Cancer Registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation, e-mail: MVM@niioncologii.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1521-455X>, SPIN-code: 5705-6327

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The author declare no conflict of interest.

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

Введение

Основоположниками детской онкологии являются Лев Абрамович Дурнов и Генрих Арсеньевич Федореев. Л.А. Дурнов – заведующий первым в стране детским онкологическим отделением, созданным в Морозовской больнице в Москве. Многие годы он был главным детским онкологом страны, организовал и возглавил НИИ детской онкологии и гематологии в Российском научном онкологическом центре (ныне – ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России), автор множества книг и пособий по детской онкологии. Имя Г.А. Федореева менее известно, но именно он был инициатором и создателем Ленинградской детской онкологической службы. Подробно об этом рассказали Ю.А. Пунанов и соавт. в историческом очерке [1].

Углубленным статистическим анализом данных мы начали заниматься позднее – с 1980-х годов. Был

разработан комплекс программ, методических пособий по формированию ракового регистра (включая детский), соответствующий требованиям Международной ассоциации раковых регистров [2–13].

В обзоре, подготовленном Д.Ю. Качановым и соавт. [14], представлены рекомендации по формированию детского популяционного ракового регистра (ДПРР), справедливо показаны отличия регистров госпитального и популяционного уровней.

На протяжении последних четырех десятилетий нами осуществлялись исследования, направленные на получение реального состояния распространенности злокачественных новообразований (ЗНО), в том числе и среди детского населения. Формирование базы данных (БД) популяционного ракового регистра (ПРР) осуществлялось в Ленинграде с начала 1980-х годов, когда нам удалось установить, что сведения о числе заболевших детей, представляемые в госу-

дарственную отчетность, составили только 50 % от реальной ее величины. По инициативе профессора Н.П. Напалкова в городе была проведена перепись онкологических больных, которая выявила большие пробелы в отчетных формах, в том числе и среди детского населения [3].

Важно отметить, что в ежегодниках, публикуемых в МНИОИ им. П.А. Герцена по административным территориям, имеются сведения о заболевших и умерших детях. Но эти материалы формируются по двум возрастным группам: 0–14 лет и 0–17 лет и по классу новообразований (С00–96) и системным новообразованиям, лимфатической и кроветворной ткани (С81–96).

В 2019 г. в России было зарегистрировано 3759 случаев ЗНО среди детского населения (0–17 лет), в том числе 3182 случая среди детей (0–14 лет) и 577 случаев среди подростков (15–17 лет). В этом же году в стране умерло всего 842 ребенка (0–17 лет), среди детского населения (0–14 лет) – 715, среди подростков (15–17 лет) – 127. В 2020 г. учтено 3173 ребенка (0–14 лет), на 586 меньше, чем в предыдущем (–15,59 %), что связано с пандемией коронавируса [8, 15, 16].

Индекс достоверности учета (ИДУ) – отношение числа умерших к числу первично учтенных больных среди детского населения составляет 0,22 – это значительно ниже, чем среди взрослого населения.

В средствах массовой информации промелькнуло сообщение о больших успехах в лечении детского контингента больных со ЗНО. Это действительно соответствует расчетам показателей динамической эффективности проводимых противораковых мероприятий, но утверждения о том, что излечиваются 80 % детей с диагнозом ЗНО, не совсем верны, 80 % – это только величина 5-летней выживаемости, а не излечения. Из числа детей, проживших 5 лет, в последующие 5 лет погибает еще значительное их число, что подтверждает анализ данных нашего регистра. Кроме того, надо иметь в виду, что, например, 5-летняя выживаемость детей со ЗНО мозга составляет около 60 %. И это немалая доля больных среди детского населения.

То, что достигнутые успехи в лечении ЗНО у детей в ведущих клиниках за последние 10–15 лет колоссальны, – это аксиома, не требующая доказательств, но наша задача определить, насколько эти достижения доступны всем гражданам России. Полагаем, что уровень федерального округа наиболее точно позволяет изучить реальные успехи в борьбе со ЗНО детей в Российской Федерации (РФ).

Созданный нами программный продукт мог бы существенно улучшить представление о распространенности и эффективности оказания лечебной помощи детским контингентам. В связи с ограниченным опытом использования в России системы ДПРР, работающих по международным стандартам, изучен опыт деятельности ДПРР в Германии. Система сбора, учета, динамического наблюдения и анализа эффективности проводимых противораковых мероприятий уникальна еще тем, что предусматривает возможность длительного прослеживания заболевших и их потом-

ков во втором и третьем поколениях, фактически выходя в дальнейшем на фундаментальные разработки риска возникновения опухолей [7, 17, 18].

Расчеты одно-, 5- и 10-летней наблюдаемой и относительной выживаемости детей, заболевших ЗНО, осуществляются нами на популяционном уровне с 1994 г. [6, 7, 17, 18].

В 1993 г. нами был создан первый в России ПРР, работающий по международным стандартам, где особое внимание уделялось и формированию БД детских контингентов.

В феврале 2019 г. нами сформирована единая БД Северо-Западного федерального округа (СЗФО) объемом более 1 млн 350 тыс. наблюдений, что позволило осуществить более детальный анализ материалов по редким локализациям ЗНО, таким как рак вилочковой железы, тонкой кишки, ЗНО сердца и глаза и другим редким опухолям, встречающимся среди детского населения (0–14 лет) и подростков (15–17 лет) [12–19].

Важно отметить, что наши разработки, наряду с изучением закономерностей распространенности ЗНО, включают анализ эффективности проводимых противораковых мероприятий, т. е. расчеты показателей выживаемости больных опухолями всех локализаций с учетом пола, возраста, стадии заболевания, гистологических форм и других параметров, включенных в регистрационную карту.

В 2017 г. было завершено исследование, проведенное по заданию Минздрава России по теме «Разработка методологических основ создания ДПРР на основе международных стандартов». Опыт работы ПРР Санкт-Петербурга выявил ряд существенных пробелов в формировании БД ДПРР [6].

Разработанная новая информационная система сбора, накопления и анализа данных (ДПРР) могла бы существенно улучшить учет детей, больных ЗНО, и получить более точные материалы для дальнейшего улучшения оказания специализированной помощи детям и подросткам. Силами одной административной территории это осуществить невозможно.

Детальная характеристика проведенной работы была изложена нами в ряде публикаций.

Отчет по теме одобрен Минздравом России, но о внедрении ДПРР на уровне федерального округа вопрос так и не был поставлен.

Нами накоплены обширные материалы ДПРР, раскрывающие состояние онкологической помощи на современном этапе, ранее на БД ПРР Санкт-Петербурга, а последние годы на уровне СЗФО.

В табл. 1 представлены данные по 3 группам детей и подростков с расчетами стандартизованных показателей. Совершенно очевидно, что происходит постоянный рост заболеваемости ЗНО среди детского населения. Ее уровень уже близок к средневропейскому (15,5%₀₀₀) [13].

Рассмотрим особенности распространенности ЗНО среди детского населения по административным территориям СЗФО РФ (табл. 2). Уровень стандарти-

Таблица 1. Динамика заболеваемости детей (0–14 лет) ЗНО в СЗФО РФ, С00–96 [15, 16, 20–22]

Table 1. Dynamic of morbidity of children (0–14 years old) with malignant tumors in Northwestern Federal District of the Russian Federation, C00–96 [15, 16, 20–22]

Возраст 0–14 лет Age 0–14			
Абсолютные числа Abs. no			
Годы Years	Оба пола Both genders	Мальчики Boys	Девочки Girls
2010	197	118	79
2015	293	161	132
2017	281	142	139
2018	315	190	125
2019	338	174	164
Стандартизованные показатели (на 100 000) Standardized rates (per 100,000)			
Годы Years	Оба пола Both genders	Мальчики Boys	Девочки Girls
2010	10,83	12,92	8,96
2015	13,92	14,89	12,90
2017	12,69	12,48	12,91
2018	14,03	16,43	11,50
2019	15,26	15,24	15,28

зованных показателей заболеваемости среди детского населения (0–14 лет) колеблется от 7,37 в Ленинградской области, до 19,14‰ в Санкт-Петербурге, что еще раз свидетельствует о необходимости формирования отдельного ДППР на уровне федерального округа, работающего в тесной связи со всеми существующими

территориями, всеми раковыми регистрами и лечебно-профилактическими учреждениями (ЛПУ), включая НИИ и центры онкологии столичных городов, на полных правах ПРР.

На рис. 1 и 2 представлена динамика изменения онкологической заболеваемости детского населения СЗФО РФ за 2 периода наблюдений – 2010–2014 гг. и 2015–2019 гг., отдельно для мальчиков и девочек. Несмотря на увеличение числа первично учтенных больных, локализационная структура ЗНО среди детского населения остается стабильной и близка к среднеевропейской.

В табл. 3 это распределение представлено по обоим полам по всем учтенным детям СЗФО за период с 2015 по 2019 г. Обобщение данных за 3 года повышает надежность структуры заболеваемости на популяционном уровне, объединяя все 10 административных территорий СЗФО РФ (БД ПРР СЗФО РФ).

Достоверность учета

Достоверность учета оценивается при помощи ИДУ, т. е. отношением числа умерших к числу первично учтенных больных. Для взрослого населения это соотношение в настоящее время составляет 0,5, близкое к среднеевропейскому показателю [19, 20]. Для локализаций с высоким уровнем летальности (печень, поджелудочная железа, легкие, желудок, пищевод) на ряде территорий ее величина превышает 1,0, т. е. число зарегистрированных умерших больше числа первично учтенных больных, хотя положение

Таблица 2. Заболеваемость детского населения (0–14 лет) ЗНО в СЗФО РФ в 2019 г. [7, 8, 16]

Table 2. Morbidity in children (0–14 years old) with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2019 [7, 8, 16]

Республика, край, область Republic, region	Оба пола Both genders			Мальчики Boys			Девочки Girls		
	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate
Россия <i>Russia</i>	3182	12,27	12,59	1736	13,04	13,33	1446	11,45	11,80
СЗФО <i>Northwestern Federal District</i>	338	14,91	15,26	174	14,94	15,24	164	14,88	15,28
Архангельская область <i>Arkhangelsk region</i>	24	12,48	13,62	9	9,07	10,13	15	16,11	17,34
Вологодская область <i>Vologda region</i>	30	14,04	15,04	15	13,74	14,33	15	14,35	15,77
Калининградская область <i>Kaliningrad region</i>	26	15,35	15,91	16	18,37	19,06	10	12,16	12,59
Санкт-Петербург <i>St. Petersburg</i>	157	19,27	19,14	89	21,24	21,09	68	17,18	17,07
Ленинградская область <i>Leningrad region</i>	20	7,35	7,37	9	6,44	6,24	11	8,3	8,58
Мурманская область <i>Murmansk region</i>	22	16,74	17,68	9	13,31	13,85	13	20,39	21,73
Новгородская область <i>Novgorod region</i>	10	9,97	10,74	8	15,38	16,12	2	4,14	4,95
Псковская область <i>Pskov region</i>	19	19,28	20,32	5	9,84	10,03	14	29,33	31,29
Республика Карелия <i>Republic of Karelia</i>	10	9,37	9,3	4	7,3	6,55	6	11,55	12,17
Республика Коми <i>Komi Republic</i>	19	12,08	12,65	10	12,46	13,91	9	11,69	11,33

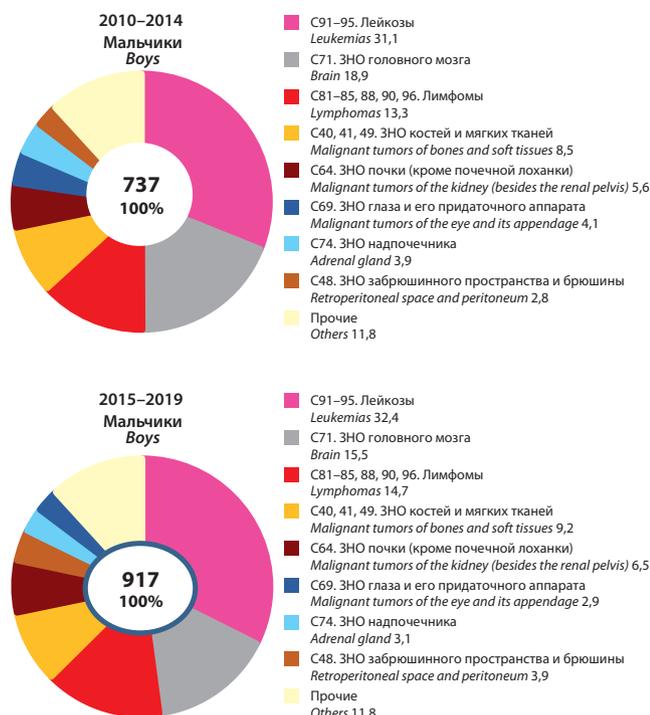


Рис. 1. Структура онкологической заболеваемости детей (0–14 лет) в СЗФО РФ, мальчики. БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 1. Structure of childrens' oncology morbidity (0–14 years old) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, boys. Database of the population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

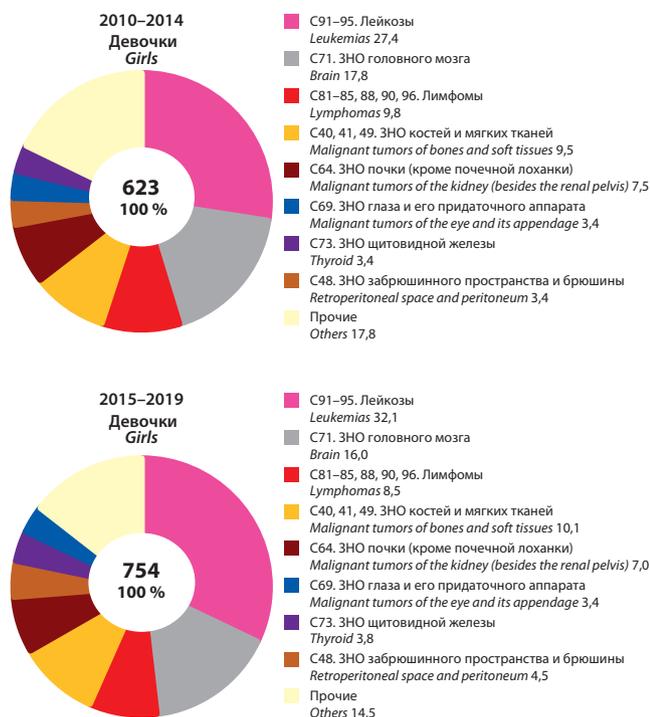


Рис. 2. Структура онкологической заболеваемости детей (0–14 лет) в СЗФО РФ, девочки. БД ПРР СЗФО РФ

Fig. 2. Structure of childrens' oncology morbidity (0–14 years old) in the Northwestern Federal District of the Russian Federation, girls. Database of the population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Таблица 3. Структура заболеваемости детей (0–14 лет) ЗНО в СЗФО РФ за период с 2015 по 2019 г.

Table 3. Morbidity structure in children (0–14 years old) with malignant tumors in the Northwestern Federal District of the Russian Federation for the period from 2015 to 2019

Локализация Localization	МКБ-10 ICD-10	Абс. число Abs. no	%
Костный мозг Bone marrow	С91–95	539	32,9
Головной мозг Brain	С71	263	16,0
Лимфомы Lymphomas	С81–85	168	10,2
Кости и суставные хрящи, в том числе: Bones and articular cartilage, including:	С40, 41, 49	160	9,8
конечности limb	С40	48	2,9
другие локализации other localizations	С41	27	1,6
другие типы соединительной и мягкой ткани other types of connective and soft tissues	С49	85	5,2
Почка Kidney	С64	113	6,9
Забрюшинное пространство и брюшина Retroperitoneal space and peritoneum	С48	70	4,3
Глаз The eye	С69	53	3,2
Надпочечник Adrenal gland	С74	49	3,0
Щитовидная железа Thyroid	С73	44	2,7
Печень Liver	С22	32	2,0
Сердце Heart	С38	24	1,5
Яичник Ovary	С56	23	1,4
Яичко Testicle	С62	21	1,3
Спинальный мозг Spinal cord	С72	16	1,0
Периферические нервы Peripheral nerves	С47	13	0,8
Прочие Others	—	52	3,2
Всего Total	С00–96	1640	100

постоянно улучшается. Что касается детского населения, то по России в среднем этот показатель с 2002 по 2019 г. снизился с 0,49 до 0,22 %, т. е. более чем в 2 раза, как и в Санкт-Петербурге (с 0,56 до 0,23 %) [16, 23]. В СЗФО РФ ИДУ также сократился до 0,21. На рис. 3 все эти процессы представлены отдельно для мальчиков и девочек. Явное существенное снижение величин ИДУ свидетельствует о значительных успехах в первичном учете больных и повышении качества оказания лечебной помощи.

Что касается отдельных территорий России, то самая высокая величина ИДУ (0,53) зафиксирована

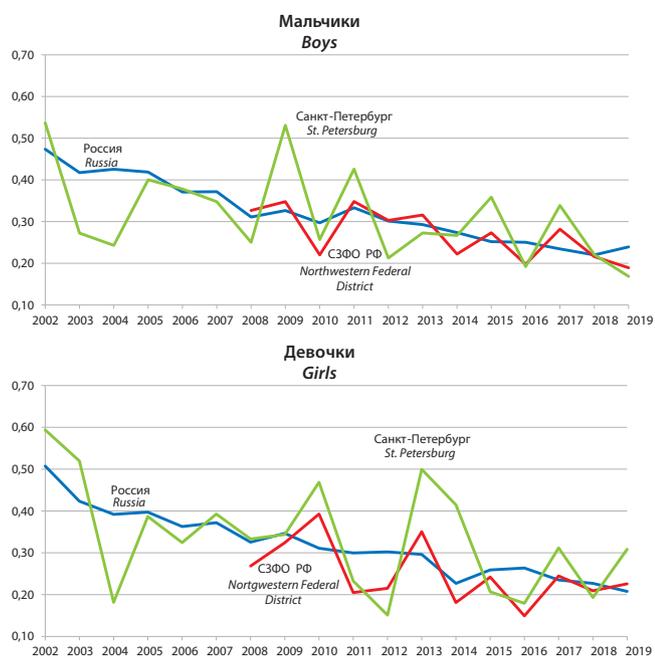


Рис. 3. ИДУ среди детского населения России, Санкт-Петербурга и СЗФО РФ [15, 16, 20–22]

Fig. 3. Index of accuracy among the children's population of the Russia, St. Petersburg and the Northwestern Federal District of the Russian Federation [15, 16, 20–22]

в Москве, что в первую очередь связано не с плохим качеством первичного учета, а со спецификой регистрации погибших детей. Ведь Москва сегодня – главный центр по оказанию специализированной онкологической помощи детскому населению России, так как в большинстве административных территорий невозможно оказать качественную специализированную помощь этой группе населения из-за крайне малого числа возникающих случаев заболеваний или из-за полного их отсутствия.

Смертность детей от злокачественных новообразований

В табл. 4 представлены сравнительные данные смертности детского населения (0–14 лет) от ЗНО. Высокие показатели в Санкт-Петербурге можно объяснить не только более качественным первичным уч-

том больных, но и спецификой регистрации причин смерти. В соответствии с положением о регистрации умерших, дети, как и взрослые, приехавшие лечиться в национальные и федеральные центры города, в случае гибели регистрируются по месту смерти. Подобные закономерности характерны и для Москвы.

В табл. 5 представлены данные о смертности детского населения СЗФО РФ от ЗНО. Ежегодно в данном федеральном округе от ЗНО погибают 80–90 детей. Среди детского населения (0–14 лет) около 70 больных, среди подростков – 15–20 [15].

На 1-м месте в структуре смертности находятся ЗНО головного мозга (С70–72) – на их долю пришлось 32,91 % всех случаев, на 2-м месте – ЗНО лимфатиче-

Таблица 5. Структура смертности детей (0–14 лет) от ЗНО в СЗФО РФ за период с 2015 по 2019 г.

Table 5. Structure of children's mortality (0–14 years old) in Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2015–2019

Локализация Localization	МКБ-10 ICD-10	Абс. число Abs. no	Показатели Indicators	
			на 100 000 per 100,000	%
Все ЗНО All malignant tumors	C00–96	714	2,8	100
Лимфатическая и кроветворная ткань, в том числе: Lymphatic and hematopoietic tissue, including:	C81–96	223	0,87	31,23
лимфомы lymphomas	C81–86	27	0,1	3,78
лейкозы leukemias	C91–95	195	0,77	27,31
Головной мозг Brain	C70–72	235	0,91	32,91
Мезотелиальные и мягкие ткани Mesothelial and soft tissues	C45–49	110	0,44	15,41
Кости и суставные хрящи Bones and articular cartilage	C40, 41	43	0,16	6,02
Почка Kidney	C64	18	0,07	2,52
Другие органы дыхания Other respiratory organs	C30, 31, 37–39	16	0,06	2,24
Печень Liver	C22	12	0,05	1,68
Прочие Others	–	57	0,22	7,98

Таблица 4. Смертность детей (0–14 лет) от ЗНО в России, СЗФО РФ и Санкт-Петербурге в 2019 г. [22]

Table 4. Children's mortality (0–14 years old) in Russia, Northwestern Federal District of the Russian Federation and St. Petersburg in 2019 [22]

Территория Territory	Оба пола Both genders			Мальчики Boys			Девочки Girls		
	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate	Абс. число Abs. no	Грубый показатель "Crude" rate	Стандартизованный показатель Standardized rate
Россия Russia	715	2,80	2,80	415	3,13	3,13	300	2,45	2,45
СЗФО Northwestern Federal District	70	3,09	3,10	33	2,83	2,83	37	3,36	3,38
Москва Moscow	113	6,14	6,17	73	7,7	7,71	40	4,47	4,53
Санкт-Петербург St. Petersburg	36	4,42	4,45	15	3,58	3,64	21	5,30	5,32

ской и кроветворной тканей (С81–96) – 31,23 %, из них лейкозов (С91–95) – 27,31 %, на 3-м месте ЗНО мезотелиальных и мягких тканей (С45–49) – 15,41 %, на долю остальных опухолей пришлось значительно меньше смертей.

Стандартизованные показатели смертности детей (0–14 лет) на оба пола удерживаются в пределах 3,0‰, среди подростков на более высоком уровне – в пределах 4,0‰.

В табл. 6 представлена динамика смертности детей (0–14 лет), погибших от ЗНО в СЗФО РФ.

Таблица 6. Динамика смертности детского населения (0–14 лет) в СЗФО РФ, С00–96 [15, 16, 20–22]

Table 6. Dynamic of children's mortality (0–14 years old) in Northwestern Federal District of the Russian Federation, С00–96 [15, 16, 20–22]

Абсолютные числа Abs. no			
Годы Years	Оба пола Both genders	Мальчики Boys	Девочки Girls
2010	57	26	31
2015	76	44	32
2017	74	40	34
2018	67	41	26
2019	70	33	37
Стандартизованные показатели (на 100 000) Standardized rates (per 100,000)			
Годы Years	Оба пола Both genders	Мальчики Boys	Девочки Girls
2010	3,13	2,81	3,48
2015	3,61	4,07	3,12
2017	3,33	3,51	3,15
2018	2,99	3,56	2,39
2019	3,10	2,83	3,38

Погодичная летальность

БД ПРР на уровне федерального округа позволяет изучить закономерность гибели больных на каждом этапе из 10 лет нахождения под диспансерным наблюдением [1, 10, 11, 23].

Для этой цели мы отобрали из БД ПРР СЗФО РФ 4956 первичных больных, учтенных за период с 2000 по 2009 г., в том числе 2700 мальчиков и 2256 девочек.

Таблица 7. Погодичная летальность детей (0–14 лет), больных ЗНО, в СЗФО РФ в 2000–2009 гг. БД ПРР СЗФО РФ

Table 7. Year-by-year lethality of children (0–14 years old) with malignant tumors in Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2000–2009. Database of the population cancer registry of the Northwestern Federal District of the Russian Federation

Период наблюдения, годы Observation period, years	Оба пола Both genders		Мальчики Boys		Девочки Girls	
	Абс. число Abs. no	Летальность Lethality	Абс. число Abs. no	Летальность Lethality	Абс. число Abs. no	Летальность Lethality
1	2700	13,0	2256	12,4	4956	12,8
2	2080	8,5	1698	6,7	3778	7,7
3	1697	3,9	1404	4,6	3101	4,2
4	1469	2,9	1201	3,2	2670	3,0
5	1280	2,5	1055	1,7	2335	2,2
6	1135	2,0	933	0,7	2068	1,4
7	979	2,2	829	1,4	1808	1,8
8	851	1,1	725	0,7	1576	0,9
9	750	0,9	640	0,3	1390	0,6
10	655	1,1	575	0,4	1230	0,8

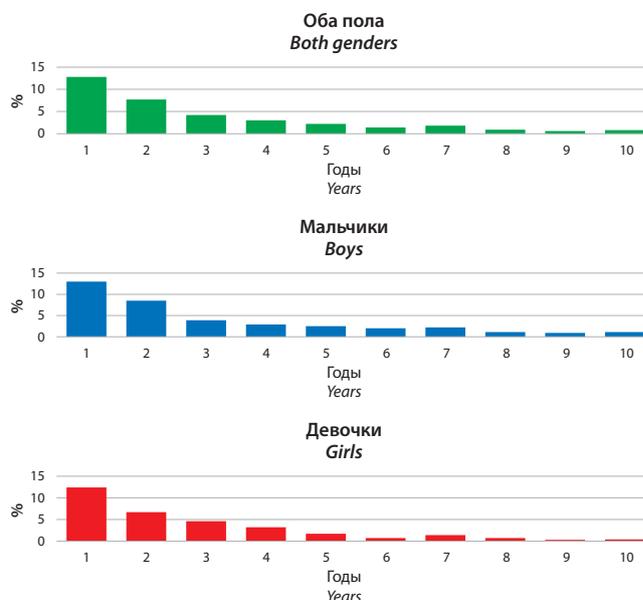


Рис. 4. Погодичная летальность детей (0–14 лет), больных ЗНО, в СЗФО РФ в 2000–2009 гг.

Fig. 4. Year-by-year lethality of children (0–14 years old) with malignant tumors in Northwestern Federal District of the Russian Federation in 2000–2009

На первом году погибли 12,8 % детей, из оставшихся в живых на 2-м году – 7,7 %, на 3-м – 4,2 % и т. д. Отмечено 2 всплеска уровня летальности на 7-м году наблюдения и на 10-м. К концу изучаемого периода в живых остались 24,3 % мальчиков и 25,5 % девочек, хотя к 5-му году наблюдения их было соответственно 47,4 % и 46,8 % (рис. 4). В табл. 7 представлена развернутая информация из рис. 4.

В последующие периоды показатели погодичной летальности на каждом году наблюдения значительно снизились, однако возможность проследить этот процесс для заболевших, например, в 2015–2019 гг. появится не ранее 2030–2032 гг.

Важно отметить, что к 2018 г. летальность больных на первом году наблюдения в СЗФО РФ снизилась с 16,5 % в 2000 г. до 9,6 % или на 41,8 %.

Выводы

Таким образом, проведенное исследование выявило в СЗФО РФ продолжающийся рост заболеваемости детей ЗНО, стабильный уровень смертности, снижение уровня летальности больных на каждом году наблюдения, значительное улучшение качества

учета первичных больных и проводимых лечебных мероприятий.

Детальный анализ выживаемости детей, заболевших ЗНО, с учетом пола, стадии заболевания (для стадии ЗНО) и по отдельным локализациям опухоли будет представлен в следующей нашей работе.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Пунанов Ю.А., Малинин А.П., Сафонова С.А. Детская онкологическая служба в Ленинграде – Санкт-Петербурге. Исторический очерк. СПб., 2014. 52 с. [Punanov Yu.A., Malinin A.P., Safonova S.A. Children's oncology service in Leningrad – St. Petersburg. History essay. St. Petersburg, 2014. 52 p. (In Russ.).]
2. Анализ деятельности онкологической службы. Методические рекомендации. Составители: В.М. Мерабишвили, Л.С. Серовой. Л., 1981. 22 с. [Analysis of the activities of the oncology service. Methodology recommendations. Compiled by V.M. Merabishvili, L.S. Serova. L., 1981. 22 p. (In Russ.).]
3. Злокачественные новообразования в Ленинграде. Ред. Р.И. Вагнер, В.М. Мерабишвили. СПб., 1991. 158 с. [Malignant tumors in Leningrad. Ed. R.I. Wagner, V.M. Merabishvili. St. Petersburg, 1991. 158 p. (In Russ.).]
4. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10). В 3 т. ВОЗ, Женева, 1995. 698 с. [International statistical classification of diseases and health-related problems (ICD-10). In 3 volumes. WHO, Geneva, 1995. 698 p. (In Russ.).]
5. Мерабишвили В.М. Аналитические показатели индекса достоверности учета. Вопросы онкологии. 2018;64(3):445–52. doi: 10.37469/0507-3758-2018-64-3. [Merabishvili V.M. Analytical indicators of index of accuracy. Voprosy onkologii = Questions of Oncology. 2018;64(3):445–52. (In Russ.).]
6. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге 1970–2006. В кн.: Мерабишвили В.М., Дьяченко О.Т., Апалькова И.В. Злокачественные опухоли у детей (0–14 лет). Заболеваемость, выживаемость. СПб., 2007. 424 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in St. Petersburg 1970–2006. In: Merabishvili V.M., Dyatchenko O.T., Apalkova I.V. Malignant tumors in children (0–14 years). Morbidity, survival. St. Petersburg, 2007. 424 p. (In Russ.).]
7. Мерабишвили В.М. Индекс достоверности учета – важнейший критерий объективной оценки деятельности онкологической службы для всех локализаций злокачественных новообразований, независимо от уровня летальности больных. Вопросы онкологии. 2019;65(4):510–5. doi: 10.37469/0507-3758-2019-65-5. [Merabishvili V.M. The index of accuracy is the most important criterion for an objective assessment of the activity of the oncological service for all localization of malignant tumors, regardless of the level of lethality of patients. Voprosy onkologii = Questions of Oncology. 2019;65(4):510–5. (In Russ.).]
8. Мерабишвили В.М. Коронавирусы и рак в России. Вопросы онкологии. 2022;68(4):381–92. doi: 10.37469/0507-3758-2022-68-4. [Merabishvili V.M. Coronaviruses and cancer in Russia. Voprosy onkologii = Questions of Oncology. 2022;68(4):381–92. (In Russ.).]
9. Организация и эксплуатация популяционного ракового регистра. Методические рекомендации. Ред. А.В. Елисева. Л.: 2001. 14 с. [Organization and operation of the population cancer registry. Methodological recommendations. Ed. A.V. Eliseeva. L., 2001. 14 p. (In Russ.).]
10. Регистрация рака. Принципы и методы. Ред. О.М. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. Таллин, 1997. 95 с. [Cancer registration. Principles and methods. Ed. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. Tallin, 1997. 95 p. (In Russ.).]
11. Cancer Incidence in Five Continents. Volume X. IARC Scientific Publication No. 164. Edited by Forman D., Bray F., Brewster D.H., Gombe Mbalawa C., Kohler B., Piñeros M., Steliarova-Foucher E., Swaminathan R., Ferlay J. Lyon, 2014.
12. Cancer Incidence in Five Continents. Volume XI. IARC Cancer Base No. 14. Edited by Bray F., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Zanetti R., Ferlay J. Lyon, 2018.
13. Parkin D.M., Stiller C.A., Draper G.J. The international incidence of Childhood Cancer. Int J Cancer. 1988;42(4):511–20.
14. Качанов Д.Ю., Абдуллаев Р.Т., Добренков К.В., Варфоломеева С.Р. Методология работы детского популяционного канцер-регистра. Онкогематология. 2009;4:51–60. doi:10.17650/1818-8346-2009-0-4. [Kachanov D.Yu., Abdullaev R.T., Dobrenkov K.V., Varfolomeeva S.R. Methodology of the work of the children's population cancer registry. Onkogematologiya = Oncohematology. 2009;4:51–60. (In Russ.).]
15. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 214 с. [Malignant tumors in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “SMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2020. 214 p. (In Russ.).]
16. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с. [Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “SMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2021. 252 p. (In Russ.).]
17. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Экспресс-информация. Выпуск 4-й. Пособие для врачей. Под ред. проф. А.М. Беляева. СПб.: Издательские технологии, 2018. 444 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. Fours Issue. Manual for doctors. Ed. Prof. Belyaev A.M. St. Petersburg: Publishing technologies, 2018. 444 p. (In Russ.).]

- А.М. Belyaev. St. Petersburg: Publishing Technologies, 2018. 444 p. (In Russ.).
18. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования сердца – редко встречающаяся, но опасная опухоль (на материалах Северо-Западного федерального округа России). *Формулы Фармации*. 2020;2(3):30–9. doi: 10.17816/phf_23. [Merabishvili V.M. Malignant tumors of the heart – a rare but dangerous tumor (based on the materials of the North-Western Federal District of Russia). *Formuly Farmatsii = Pharmacy Formulas*. 2020;2(3):30–9. (In Russ.).]
19. Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Часть I. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания „КОСТА“», 2011. 221 с. [Merabishvili V.M. *Oncology statistics (traditional methods, new information technologies): a guide for doctors*. Part I. St. Petersburg: LLC Publishing and printing company „COSTA“, 2011. 221 p. (In Russ.).]
20. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2012. 260 с. [Malignant tumors in Russia in 2010 (morbidity and mortality). Ed. by V.I. Chissov, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow State Research Institute, 2012. 260 p. (In Russ.).]
21. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen MRIO – “SMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2017. 250 p. (In Russ.).]
22. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow State Medical Research Institute – Branch of the Federal State Budgetary Institution “SMRC of Radiology”, Ministry of Health of Russia, 2018. 250 p. (In Russ.).]
23. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных). *Экспресс-информация*. Выпуск 5-й. Под ред. проф. А.М. Беляева, проф. А.М. Щербакоева. СПб.: «Издательские технологии», 2020. 236 с. [Merabishvili V.M. Malignant tumors in the North-West Federal Region of Russia (morbidity, mortality, index of accuracy, survival). *Express-information*. Fifth Issue. Eds: Prof. A.M. Belyaev, Prof. A.M. Shcherbakov. St. Petersburg: “Publishing technologies”, 2020. 236 p. (In Russ.).]

Статья поступила в редакцию: 04.06.2022. Принята в печать: 10.02.2023.

Article was received by the editorial staff: 04.06.2022. Accepted for publication: 10.02.2023.

Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований печени у детей с помощью метода количественной оценки данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии

Е.А. Петраш¹, М.А. Шориков², Е.В. Михайлова¹, Т.Р. Панферова¹, А.Л. Никулина¹, А.А. Петраш³

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» ФМБА России; 117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Екатерина Александровна Петраш e.a.petrash@gmail.com

Введение. Опухоли печени составляют 1,1 % всех впервые выявленных новообразований у детей. Редкость данной патологии обуславливает трудности дифференциальной диагностики. В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным и самым перспективным методом диагностики заболеваний печени. В нашей работе мы решили провести количественную оценку данных этого исследования.

Цель исследования — определение возможностей количественной оценки данных мультипараметрической МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных новообразований (ЗНО) печени у детей.

Материалы и методы. Обследованы 133 пациента с 307 образованиями печени в возрасте от 5 месяцев до 20 лет. Всем больным проводилась МРТ на высокопольных МР-аппаратах с использованием внеклеточного контрастного препарата, включавшая T2-взвешенные изображения с подавлением и без подавления сигнала от жировой ткани, диффузионно-взвешенные изображения с автоматическим расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии, T1-взвешенные изображения с подавлением сигнала от жировой ткани до и после введения контрастного препарата (в артериальную, портальную, венозную и отсроченную фазы).

Были получены количественные характеристики изменения интенсивности сигнала в очаге поражения, интактной паренхиме печени, селезенке, почке, аорте, нижней полой вене (НПВ).

Для нивелирования влияния внешних факторов пользовались не абсолютными значениями интенсивности сигнала, а соотношениями: очаг/интактная паренхима печени, очаг/почка, очаг/аорта, очаг/селезенка, очаг/НПВ. Для каждого очага рассчитывалось 5 коэффициентов в каждой из последовательностей, за исключением пациентов ($n = 4$) после спленэктомии, у которых рассчитывали 4 коэффициента. Кроме того, для изображений, полученных после введения контрастного препарата, вычисляли отношения сигнала на постконтрастных изображениях к нативной фазе. В подсчет были включены такие количественные параметры, как максимальный размер опухоли, ее объем и возраст пациента.

Опухоли были представлены доброкачественными ($n = 139$) и злокачественными ($n = 169$) образованиями.

Диагноз всех ЗНО и части доброкачественных подтвержден морфологически, доброкачественных — с помощью МРТ с внутривенным контрастированием и динамического наблюдения.

Результаты. Была построена математическая модель:

$$A = 1/(1+e^{-Z}), \text{ где}$$

$$Z = 6,25019 + 1,03132 \times S + 1,30077 \times P_{2le/li} - 0,00459 \times DC_{le} + 4,01375 \times P_{1le/a} - 2,05533 \times P_{art\ le/li} - 2,55823 \times P_{port\ le/k} + 7,56980 \times P_{del5\ le/k} - 15,91047 \times P_{del5\ le/a}$$

Модель информативна и статистически достоверна ($p < 0,001$). При значении $A > 0,5$ следует считать, что исследуемый очаг имеет злокачественную природу, если $A \leq 0,5$ — образование доброкачественное. Чувствительность и специфичность модели составили 0,947 и 0,917 соответственно.

Выводы. Математическая модель позволяет с высокой степенью информативности дифференцировать злокачественные и доброкачественные образования, что является приоритетной задачей при выявлении объемного образования в печени.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, онкология, педиатрия, образования печени, лучевая диагностика, гепатобластома, гемангиома, гепатоцеллюлярная карцинома, фокальная нодулярная гиперплазия

Для цитирования: Петраш Е.А., Шориков М.А., Михайлова Е.В., Панферова Т.Р., Никулина А.Л., Петраш А.А. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных образований печени у детей с помощью метода количественной оценки данных мультипараметрической магнитно-резонансной томографии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):63–70.

Информация об авторах

Е.А. Петраш: к.м.н., врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: e.a.petrash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6572-5369>, SPIN-код: 6910-8890

М.А. Шориков: врач-рентгенолог отделения рентгенологии, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии НИИ радиологии и клинической физиологии ФЦМН ФМБА, e-mail: mshorikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>, SPIN-код: 1393-1437

Е.В. Михайлова: к.м.н., заведующая детским отделением рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-код: 2880-1263

Т.Р. Панферова: к.м.н., старший научный сотрудник детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-код: 3869-7993
 А.Л. Никулина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: almich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9318-5785>, SPIN-код: 7245-1485
 А.А. Петраш: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: petrashalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0212-5806>, SPIN-код: 6764-9086

Вклад авторов

Е.А. Петраш: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ данных
 М.А. Шориков: разработка дизайна исследования, анализ данных
 Е.В. Михайлова: разработка дизайна исследования, работа с выводами, литературное и научное редактирование статьи
 Т.Р. Панферова: работа с выводами, литературное и научное редактирование статьи
 А.Л. Никулина, А.А. Петраш: получение данных для анализа

Differential diagnosis of benign and malignant liver tumors in children using the method of quantitative assessment of multiparametric magnetic resonance imaging data

E.A. Petrash¹, M.A. Shorikov², E.V. Mikhailova¹, T.R. Panferova¹, A.L. Nikulina¹, A.A. Petrash³

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ²Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia; Bld. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117513, Russia; ³Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Introduction. Liver tumors account for 1.1 % of all newly diagnosed neoplasms in children. The rarity of this pathology causes difficulties in differential diagnosis. Currently, magnetic resonance imaging (MRI) is the main and most promising method for diagnosing liver diseases. In our work, we decided to quantify the data from this study.

Purpose of the study – determination of the possibilities of quantitative assessment of multiparametric MRI data in the differential diagnosis of benign and malignant liver tumors in children.

Material and methods. 133 patients with 307 liver lesions aged from 5 months to 20 years were examined. All patients underwent MRI on high-field MRI machines using an extracellular contrast agent, which included T2 weighted images with and without suppression of the signal from adipose tissue, diffusion-weighted images with automatic calculation of maps of the apparent diffusion coefficient (ADC), T1 weighted images with suppression of the signal from adipose tissue before and after the introduction of a contrast agent (in the arterial, portal, venous and delayed phases).

Quantitative characteristics of changes in signal intensity in the lesion, intact liver parenchyma, spleen, kidney, aorta, and inferior vena cava (IVC) were obtained.

To level the influence of external factors, we used not the absolute values of the signal intensity, but the ratios: lesion/intact liver parenchyma, lesion/kidney, lesion/aorta, lesion/spleen, lesion/IVC. For each lesion, 5 coefficients were calculated in each of the sequences, with the exception of patients ($n = 4$) after splenectomy, in whom 4 coefficients were calculated. In addition, for images obtained after the injection of a contrast agent, the ratios of the signal on post-contrast images to the native phase were calculated. Quantitative parameters such as the maximum size of the tumor, its volume and the age of the patient were included in the calculation.

Tumors were represented by benign ($n = 139$) and malignant ($n = 169$) formations.

The diagnosis of all malignant neoplasms and some benign ones was confirmed morphologically, benign ones – using MRI with intravenous contrast and dynamic observation.

Results. A mathematical model was built:

$$A = 1/(1+e^{-Z}), \text{ where}$$

$$Z = 6,25019 + 1,03132 \times S + 1,30077 \times P_{2le/li} - 0,00459 \times DC_{le} + 4,01375 \times P_{1le/a} - 2,05533 \times P_{art\ le/li} - 2,55823 \times P_{port\ le/k} + 7,56980 \times P_{del\ 15\ le/k} - 15,91047 \times P_{del\ 15\ le/a}$$

The model is informative and statistically significant ($p < 0.001$). If $A > 0.5$, it should be considered that the studied focus is of a malignant nature, if $A \leq 0.5$, the formation is benign. Model sensitivity and specificity were, respectively, 0.947 and 0.917.

Conclusion. The mathematical model makes it possible to differentiate between malignant and benign formations with a high degree of informativeness, which is a priority task in detecting a mass formation in the liver.

Key words: magnetic resonance imaging, oncology, pediatric, liver lesions, radiodiagnosis, hepatoblastoma, haemangioma, hepatocellular carcinoma, focal nodular hyperplasia

For citation: Petrash E.A., Shorikov M.A., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Nikulina A.L., Petrash A.A. Differential diagnosis of benign and malignant liver tumors in children using the method of quantitative assessment of multiparametric magnetic resonance imaging data. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):63–70.

Information about the authors

E.A. Petrash: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: e.a.petrash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6572-5369>, SPIN-code: 6910-8890
 M.A. Shorikov: Radiologist Department of Radiology, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging of the Research Institute of Radiology and Clinical Physiology at Federal Center for Brain and Neurotechnologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, e-mail: mshorikov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3813-5608>, SPIN-code: 1393-1437
 E.V. Mikhailova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: elena_1357@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7630-7496>, SPIN-code: 2880-1263

T.R. Panferova: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tizmailova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2240-069X>, SPIN-code: 3869-7993

A.L. Nikulina: Radiologist Pediatric Radiology Department of Consultative and Diagnostic Center at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: almich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9318-5785>, SPIN-code: 7245-1485

A.A. Petrash: Anesthesiologist-resuscitator Resuscitation and Intensive Care Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: petrashalex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0212-5806>, SPIN-code: 6764-9086

Authors' contributions

E.A. Petrash: research design development, review of publications on the topic of the article, data acquisition for analysis, data analysis

M.A. Shorikov: research design development, data analysis

E.V. Mikhailova: research design development, work with conclusions, literary and scientific edition of the article

T.R. Panferova: work with conclusions, literary and scientific edition of the article

A.L. Nikulina, A.A. Petrash: obtaining data for analysis

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.

Информированное согласие. Родители пациентов подписали информированные согласия на проведение исследований. / **Informed consent.** The patient's parents signed informed consents to conduct the research.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется 175 тыс. новых случаев злокачественных новообразований (ЗНО) у детей в возрасте от 0 до 15 лет. Среди них опухоли печени составляют 1,1 % всех впервые выявленных новообразований [1–3]. Наиболее часто встречающиеся злокачественные опухоли печени у детей – гепатобластома, гепатоцеллюлярный рак, среди доброкачественных – гемангиома, фокальная нодулярная гиперплазия [2, 4–6].

Редкость данной патологии обуславливает трудности дифференциальной диагностики. Мало встречающиеся с данной патологией врачи зачастую не могут правильно определить природу заболевания, что приводит к дополнительным исследованиям и даже ненужным оперативным вмешательствам [7]. Все это не только ухудшает здоровье пациента, но и в отдельных случаях приводит к дополнительным финансовым затратам.

В настоящее время магнитно-резонансная томография (МРТ) является основным и самым перспективным методом диагностики заболеваний печени [8, 9]. Совокупность современных методик МР-исследования позволяет не только выявить опухоль и отдаленные метастазы, но и оценить структуру опухоли (наличие продуктов биодеградации гемоглобина, жировых включений и т. д.), уточнить взаимоотношения с соседними структурами, судить о типе кровоснабжения образования и др.

Несмотря на активное развитие современных методов диагностики, нередко сложно правильно поставить диагноз, используя только качественные МР-признаки [10]. Поэтому в нашей работе мы решили провести количественную оценку данных МР-исследования.

Многие авторы подчеркивают значение именно количественной оценки данных для опухолей различных локализаций, однако в большинстве исследований оценивают лишь количественные показатели

контрастных изображений или измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) [11, 12]. Используемая некоторыми авторами методика измерения количественных показателей во всех режимах МР-исследования печени позволила нам разработать более объективный метод дифференциальной диагностики для педиатрических пациентов [8, 13, 14].

По нашему мнению, использование математической модели позволит проводить точную диагностику образований печени у детей даже специалистам без достаточного опыта работы в этой области.

Цель исследования – определение возможностей количественной оценки данных мультипараметрической МРТ в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований печени у детей.

Материалы и методы

В основу работы легли данные обследования 133 пациентов (мальчиков – 73, девочек – 60) с 307 очагами в печени, проходивших обследование в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) с 2013 по 2018 г. Возраст пациентов варьировал от 3 месяцев до 20 лет и в среднем составил $6,1 \pm 6$ лет.

Критериями включения в исследование был возраст младше 20 лет, наличие впервые выявленного образования в печени.

Среди изученных очагов ($n = 307$) преобладали злокачественные поражения (169 очагов, 55 %). Доброкачественные очаги ($n = 138$) выявлялись в 45 % случаев. У 1 пациента одновременно определялись как злокачественный очаг, так и доброкачественные очаги. У 1 больного в разные периоды времени выявлялись доброкачественные и злокачественные поражения печени.

Наиболее часто среди доброкачественных образований встречались гемангиомы ($n = 83$), среди злока-

чественных – гепатобластомы ($n = 74$). Распределение очагов по морфологическим диагнозам представлено в табл. 1.

Таблица 1. Распределение очаговых поражений печени по гистологическим группам

Table 1. Liver lesions histological types

Нозология <i>Nosology</i>	Количество очагов, n (%) <i>Number of lesions, n (%)</i>	Число пациен- тов, n (%) <i>Number of patients, n (%)</i>
Первичные злокачественные новообразования <i>Primary malignant neoplasms</i>		
Гепатобластома <i>Hepatoblastoma</i>	74 (24,1)	50 (37,6)
Лимфома Беркитта <i>Burkitt's lymphoma</i>	14 (4,6)	2 (1,5)
Гепатоцеллюлярная карцинома <i>Hepatocellular carcinoma</i>	11 (3,6)	5 (3,7)
Фиброламеллярная карцинома <i>Fibrolamellar carcinoma</i>	4 (1,3)	4 (3,1)
Эпителиоидная гемангиоэндо- телиома <i>Epithelioid hemangioendothelioma</i>	4 (1,3)	1 (0,7)
Эмбриональная саркома <i>Embryonic sarcoma</i>	3 (1,0)	3 (2,2)
Холангиокарцинома <i>Cholangiocarcinoma</i>	2 (0,7)	1 (0,7)
Рабдомиосаркома (РМС) <i>Rhabdomyosarcoma</i>	1 (0,3)	1 (0,7)
ПЭКома <i>PEComa</i>	1 (0,3)	1 (0,7)
Тератома <i>Teratoma</i>	1 (0,3)	1 (0,7)
Вторичные злокачественные новообразования <i>Secondary malignant neoplasms</i>		
Метастазы солидных опухолей <i>Metastases from solid tumors</i>	54 (17,6)	15 (11,3)
Доброкачественные опухолевые образования <i>Benign lesions</i>		
Гемангиома <i>Hemangioma</i>	83 (27,0)	18 (13,5)
Узловая регенерация печени <i>Nodular liver regeneration</i>	36 (11,8)	12 (9,1)
Фокальная нодулярная гипер- плазия <i>Focal nodular hyperplasia</i>	17 (5,5)	17 (12,7)
Мезенхимальная гамартома <i>Mesenchymal hamartoma</i>	1 (0,3)	1 (0,7)
Аденома <i>Adenoma</i>	1 (0,3)	1 (0,7)
Всего Total	308 (100)	133 (100)

Диагноз всех ЗНО был подтвержден морфологически, доброкачественных – с помощью контрастного МРТ-исследования и динамического наблюдения (через 1, 6 мес, далее – каждый год).

Сканирование выполняли на высокопольных МР-томографах Espree (1,5T) и Skyra (3T) Siemens (Германия). Исследование проводили с использованием натальной катушки, которая укладывалась на живот пациента, затем фиксировалась к столу с помощью специальных креплений для уменьшения артефактов и предотвращения непроизвольного смещения катушки во время исследования. Для лучшей

визуализации одновременно подключали сегменты встроенной в стол пациента матричной катушки. Сочетанное использование катушек улучшало качество используемых изображений.

Исследование проводилось в положении пациента на столе лежа на спине, головой в сторону изоцентра магнита, руки расположены вдоль туловища.

Пациенты младше 3 лет проходили исследование под глубокой седацией. Специальная подготовка остальных больных не проводилась, однако рекомендовалось по возможности воздержаться от приема пищи за 2 ч до исследования.

Комплексное МРТ-исследование пациентов с очаговым поражением печени включало в себя методику стандартной МРТ живота (с выполнением последовательностей с подавлением МР-сигнала от жировой ткани), мультифазное контрастирование, диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ). Параметры сканирования представлены в табл. 2.

Нами были получены количественные характеристики изменения интенсивности сигнала в очаге поражения, интактной паренхиме печени, селезенке, почке, аорте, нижней полой вене (НПВ). Для этого в соответствующей области на томограммах в аксиальной проекции с помощью программного обеспечения томографа выбирали зоны интереса округлой или овальной формы (около 1 см в диаметре), коронарная проекция использовалась только для корректировки расположения меток. Исследуемые зоны должны были быть максимально однородными и не включать в себя расположенных вблизи других тканей. При оценке данных очага избегали крупных участков некроза и кровоизлияний. Область интереса в интактной паренхиме печени располагали максимально близко к очагу для снижения влияния неоднородности магнитного поля и чувствительности катушки (рис. 1). Для расчетов использовали среднее значение интенсивности сигнала в выделенной зоне.

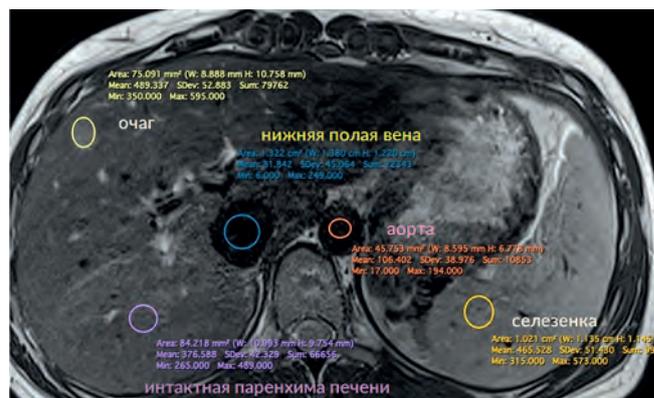


Рис. 1. Измерение интенсивности сигнала в очаге, интактной паренхиме печени, НПВ, аорте, селезенке

Fig. 1. Signal intensity measurement in lesion, intact liver parenchyma, inferior vena cava, aorta, spleen

Для нивелирования влияния различных факторов (удаленность от изоцентра аппарата, неоднородность магнитного поля, влияние физических характеристик

Таблица 2. Технические параметры сканирования МРТ печени, используемые в НИИ ДОуГ

Table 2. Technical parameters of the liver MRI scan used in the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology

Параметры Parameters	TR	TE	Матрица Matrix	Поле обзора Field of view (FOV)	Толщина среза Slice thickness
T2 в корональной плоскости T2 cor	1500	79	384	300	3 мм 3 mm
T2 в корональной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани T2fs cor	1530	79	384	300	3 мм 3 mm
T2 в аксиальной плоскости T2 axial	1500	79	384	230/279*	3 мм 3 mm
T2 в аксиальной плоскости с подавлением сигнала от жировой ткани T2fs axial	1610	79	384	230/279*	3 мм 3 mm
T1vibe в корональной плоскости T1vibe cor	4,3	1,89	320	380	3 мм 3 mm
T1vibe в аксиальной плоскости T1vibe axial	4,3	1,89	320	380	3 мм 3 mm
ДВИ (b-value – 100 мм ² /с, 400 мм ² /с, 800 мм ² /с) DWI (b-value – 100 mm ² /s, 400 mm ² /s, 800 mm ² /s)	2047	50	128	380	3 мм 3 mm

Примечание. * – размер FOV зависит от размеров пациента.

Note. * – FOV size depended on patient size.

соседних тканей и др.) пользовались не абсолютными значениями интенсивности сигнала, а коэффициентами: очаг/интактная паренхима печени, очаг/почка, очаг/аорта, очаг/селезенка, очаг/НПВ [8, 9].

Для каждого очага рассчитывалось 5 коэффициентов в каждой из последовательностей. Исключение составили пациенты после спленэктомии, для них рассчитывалось 4 коэффициента.

Значение ИКД явилось исключением в данном случае, поскольку он рассчитывается на основании ряда импульсных последовательностей и конечная величина относительна.

Дополнительно для очагов в последовательностях, полученных после введения контрастного препарата, были сделаны нормировки к нативной серии (натив/артериальная, натив/портальная и т. д.), в качестве дополнительных количественных параметров применялись максимальный размер очага, его объем и возраст пациента.

Результаты всех качественных и количественных характеристик очагов в виде кода заносились в специально разработанную базу данных в программе Microsoft Excel из пакета Microsoft Office 2016.

Для проведения статистического анализа и моделирования использовался персональный компьютер. В исследовании применяли пакеты прикладных программ StatSoft Statistica for Windows, Microsoft Office 2016 с дополнением XLStat.

Для выявления достоверности различий между параметрами применялся t-критерий Стьюдента с учетом поправки Бонферрони, для составления диагностической модели – пошаговый обратный дискриминантный анализ для выявления наиболее значимых из всей совокупности достоверно отличных параметров для злокачественных и доброкачественных образований, далее модель строилась с помощью бинарной логистической регрессии. Десять образований (3 доброкачественных и 7 злокачественных) были исключены из построения модели и применены для ее подтверждения.

Результаты

Первоначально была оценена достоверность различий количественных параметров между доброкачественными и злокачественными образованиями (табл. 3–5), достоверность отличий была скорректирована с учетом поправки Бонферрони.

В результате пошагового обратного дискриминантного анализа для выявления наиболее значимых из всей совокупности параметров были выбраны такие, далее с помощью бинарной логистической регрессии [15] была построена следующая математическая модель:

$$A = 1/(1+e^{-Z}), \text{ где}$$

$$Z = 6,25019 + 1,03132 \times S + 1,30077 \times P_{2le/li} - 0,00459 \times DC_{le} + 4,01375 \times P_{1le/a} - 2,05533 \times P_{artle/li} - 2,55823 \times P_{portle/k} + 7,56980 \times P_{del5 le/k} - 15,91047 \times P_{del5 le/a}, \text{ где экспонента } - e, \text{ размер в наибольшем измерении } - S \text{ (в см), T2-ВИ параметр очаг/печень } - P_{2le/li}, \text{ ИКД в очаге } - DC_{le}, \text{ параметр T1-ВИ очаг/аорта } - P_{1le/a}, \text{ T1-ВИ артериальная фаза параметр очаг/печень } - P_{art le/li}, \text{ T1-ВИ портальная фаза параметр очаг/почка } - P_{port le/k}, \text{ T1-ВИ отсроченная (5 мин) фаза параметр очаг/почка } - P_{del5 le/k}, \text{ T1-ВИ отсроченная (5 мин) фаза параметр очаг/аорта } - P_{del5 le/a}.$$

При значении $A > 0,5$ следует считать, что исследуемый очаг имеет злокачественную природу. Если $A \leq 0,5$ – образование доброкачественное.

Модель информативна и статистически достоверна ($p < 0,001$), имеет высокие показатели чувствительности и специфичности – 94,7 % и 91,7 % соответственно (рис. 2, табл. 6), в табл. 6 дополнительно приведены другие параметры, указывающие на высокую диагностическую точность модели.

Результаты были подтверждены на 10 образцах, исключенных из построения.

Ниже приведены примеры расчета коэффициентов.

Пациентка № 1 (рис. 3), 16 лет. РМС влагалища, специальное лечение окончено год назад. В правой

Таблица 3. Достоверность различий доброкачественных и злокачественных образований в печени с использованием коэффициентов, скорректированных по поправке Бонферрони

Table 3. Significance of differences between benign and malignant liver lesions using Bonferroni-corrected coefficients

Последовательность/коэффициент Subsequence/coefficient	Очаг/печень Lesion/liver	Очаг/селезенка Lesion/spleen	Очаг/почка Lesion/kidney	Очаг/аорта Lesion/aorta	Очаг/НПВ Lesion/IVC
T2-взвешенные изображения (ВИ) T2 weighted images (WI)	$p < 0,000001$	$p > 0,05$	$p = 0,0001$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$
T2fs-ВИ T2fs WI	$p > 0,05$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$
T1vibe	$p > 0,05$	$p = 0,04$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
T1vibe артериальная T1vibe arterial	$p > 0,05$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
T1vibe портальная T1vibe portal	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,000001$	$p > 0,05$
T1vibe венозная T1vibe venous	$p > 0,05$				
T1vibe отсроченная, 5 мин T1vibe delay, 5 min	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p = 0,0002$	$p = 0,007$

Примечание (здесь и в табл. 4, 5). Жирным шрифтом отмечены коэффициенты, значения которых достоверно различаются для доброкачественных и ЗНО.

Note (here and in Tables 4, 5). Bold font indicates the coefficients, the values of which are significantly different for benign and malignant neoplasms.

Таблица 4. Достоверность различий доброкачественных и злокачественных образований в печени с использованием динамического контрастного усиления, скорректированная по поправке Бонферрони

Table 4. Significance of differences between benign and malignant lesions in the liver using dynamic contrast enhancement, corrected for Bonferroni correction

Коэффициенты Coefficients	Очаг Lesion	Очаг/печень Lesion/liver	Очаг/селезенка Lesion/spleen	Очаг/почка Lesion/kidney	Очаг/аорта Lesion/aorta	Очаг/НПВ Lesion/IVC
Нативная/артериальная Native/arterial	$p > 0,05$	$p = 0,0006$	$p > 0,05$	$p = 0,0001$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
Нативная/портальная Native/portal	$p = 0,005$	$p < 0,000001$	$p > 0,05$	$p < 0,000001$	$p < 0,000001$	$p > 0,05$
Нативная/венозная Native/venous	$p = 0,04$	$p = 0,0003$	$p > 0,05$	$p = 0,0002$	$p < 0,000001$	$p > 0,05$
Нативная/отсроченная, 5 мин Native/delay, 5 min	$p = 0,04$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

Таблица 5. Достоверность различий по другим количественным параметрам + значения, скорректированные по поправке Бонферрони

Table 5. Significance of differences for other quantitative parameters + Bonferroni adjusted values

Параметр Parameter	Значение p P-value	Скорректированное по поправке Бонферрони значение p Bonferroni-adjusted p-value
Возраст Age	$> 0,05$	
Размер в наибольшем измерении Size in largest dimension	$< 0,000001$	$< 0,000001$
Объем опухоли Tumor volume	$0,000002$	$0,0002$
Сигнал ИКД в очаге ADC signal in the focus	$< 0,000001$	$< 0,000001$

доле печени очаг 1 см в диаметре, слабо гиперинтенсивный на T2-ВИ, не имеющий ограничения диффузии, активно накапливающий контрастный препарат в артериальную фазу.

$$Z = 6,25019 + 1,03132 \times 1 + 1,30077 \times 1,64 - 0,00459 \times 1320 + 4,01375 \times 0,82 - 2,05533 \times 2,13 - 2,55823 \times 0,71 + 7,56980 \times 0,66 - 15,91047 \times 0,78 = -6,961232$$

$$A = 1/(1 + e^{6,961232}) = 0,0094703$$

$A < 0,5$, следовательно образование имеет доброкачественную природу. С учетом отсутствия динамики

ROC Curve (AUC=0,967)

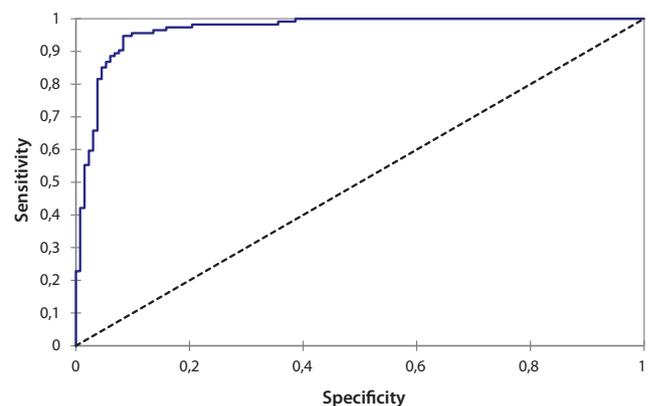


Рис. 2. Общая ROC-кривая функции полученных МР-данных дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных образований

Fig. 2. Overall ROC-curve of the function of the obtained MR data for the differential diagnosis of malignant and benign lesions

на протяжении 3 лет данное образование, вероятно, является узлом регенерации.

Пациент № 2 (рис. 4), 13 лет. Впервые выявленное образование. В левой доле печени очаг 1 см в диаметре, слабо гиперинтенсивный на T2-ВИ, имеющий ограничения диффузии, слабо накапливающий контрастный препарат в венозную фазу.

Таблица 6. Информативность модели дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных поражений печени с использованием внеклеточного контрастного препарата

Table 6. Informativeness of the model of differential diagnosis of benign and malignant liver lesions using an extracellular contrast agent

Параметр Parameter	Значение Value	Нижняя граница, 95 % Lower limit, 95 %	Верхняя граница, 95 % Upper limit, 95 %
Чувствительность Sensitivity	0,947	0,887	0,978
Специфичность Specificity	0,917	0,855	0,954
Ложноположительные результаты False positive	0,083	0,037	0,130
Ложноотрицательные результаты False negative	0,053	0,012	0,093

$$Z = 6,25019 + 1,03132 \times 1 + 1,30077 \times 1,72 - 0,00459 \times 719 + 4,01375 \times 0,87 - 2,05533 \times 0,46 - 2,55823 \times 0,44 + 7,56980 \times 0,5 - 15,91047 \times 0,64 = 2,21342232$$

$$A = 1/(1 + e^{-2,21342232}) = 0,91430243$$

$A > 0,5$, следовательно, образование имеет злокачественную природу. Опухоль была верифицирована морфологически: гистологическое заключение — холангиокарцинома.

Обсуждение результатов и заключение

Дифференциальная диагностика образований печени у детей является действительно важной и актуальной проблемой [16–18]. С развитием технического оснащения клиник все больше работ авторы посвящают наиболее актуальным методикам МРТ: ДВИ, динамическое контрастирование, спектроскопия [8, 9, 19].

В современном мире широкое распространение получают программы искусственного интеллекта, которые позволяют не только минимизировать субъективность в постановке диагноза, но и сократить время анализа изображений [20].

Полученная нами математическая модель имеет высокие показатели чувствительности и специфичности (94,7 % и 91,7 % соответственно) и может стать помощником в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных опухолей печени у детей.

Однако использование данной формулы требует больших временных затрат и в повседневной практике применяться не может. Решением данной проблемы, на наш взгляд, является создание соответствующего программного обеспечения для рабочей станции, что позволит осуществлять вычисления автоматически.

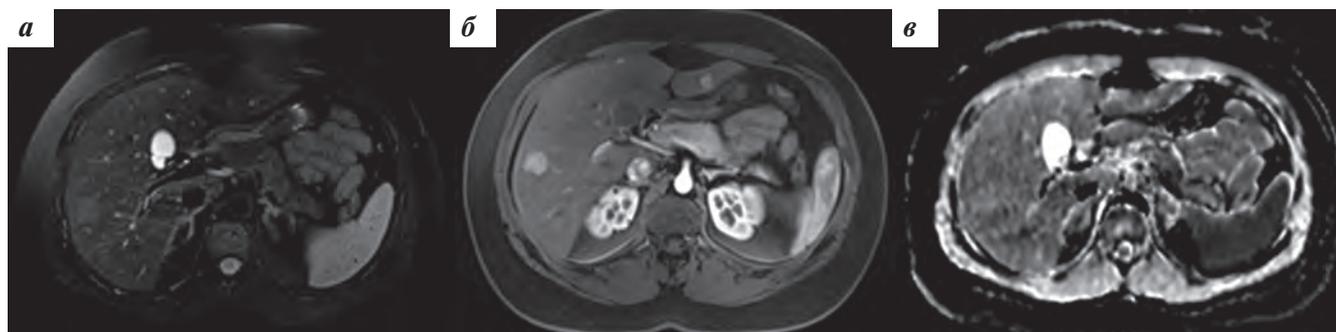


Рис. 3. Пациентка № 1, 16 лет. РМС влагалища, узел регенерации в печени. МРТ в аксиальной проекции: а — T2-ВИ; б — T1-ВИ, артериальная фаза; в — ИКД-карта. В правой доле печени очаг слабо гиперинтенсивный на T2-ВИ, не имеющий ограничения диффузии, активно накапливающий контрастный препарат в артериальную фазу

Fig. 3. Patient № 1, 16 years old. Vaginal rhabdomyosarcoma, regenerative nodule. Axial MRI: а — T2WI; б — T1WI, arterial phase; в — ADC-map. In the right liver lobe there is a lesion, which is mildly hyperintense on T2WI, have active with contrast enhancement in arterial phase and no diffusion restriction

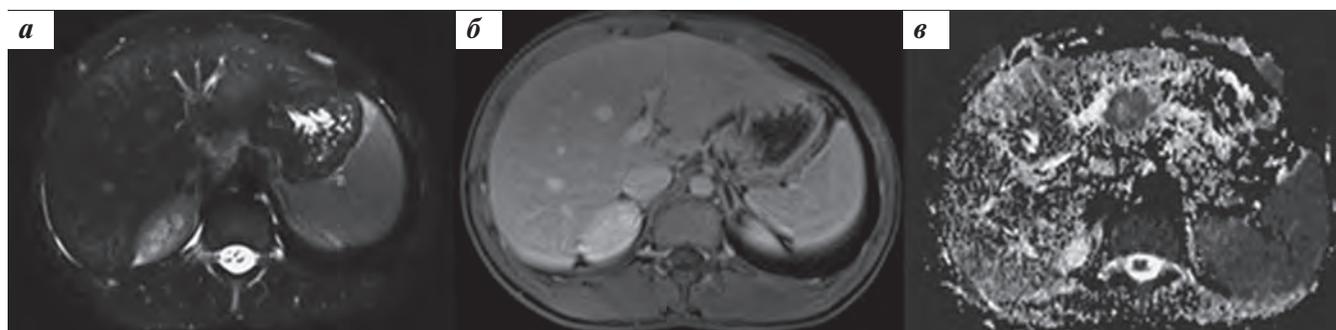


Рис. 4. Пациент № 2, 13 лет, холангиокарцинома. МРТ в аксиальной проекции: а — T2-ВИ; б — T1-ВИ, венозная фаза; в — ИКД-карта. В левой доле печени очаг слабо гиперинтенсивный на T2-ВИ, имеющий ограничения диффузии, слабо накапливающий контрастный препарат в венозную фазу

Fig. 4. Patient № 1, 13 years old, cholangiocarcinoma. Axial MRI: а — T2WI; б — T1WI, venous phase; в — ADC-map. In the left liver lobe there is a lesion, which is mildly hyperintense on T2WI, have contrast enhancement in venous phase and diffusion restriction

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Litten J.B., Tomlinson G.E. Liver tumors in children. *Oncologist*. 2008;13(7):812–20. doi: 10.1634/theoncologist.2008-0011.
- Никулина А.Л., Петраш Е.А., Панфёрова Т.Р., Михайлова Е.В., Кошечкина Н.А., Захарова Е.В. Комплексная лучевая диагностика опухолей печени у детей. *Онкопедиатрия*. 2015;2(3):313. [Nikulina A.L., Petrash E.A., Panferova T.R., Mikhailova E.V., Koshechkina N.A., Zakharova E.V. Complex visualization of pediatric liver tumors. *Onkopediatriya = Oncopediatria*. 2015;2(3):313. (In Russ.)].
- Никулина А.Л., Петраш Е.А., Михайлова Е.В., Панфёрова Т.Р., Близиуков О.П. Комплексная лучевая диагностика недифференцированной эмбриональной саркомы печени у детей: собственный опыт и обзор литературы. *Онкопедиатрия*. 2017;4(1):68–73. doi: 10.15690/onco.v4i1.1686. [Nikulina A.L., Petrash E.A., Mikhailova E.V., Panferova T.R., Bliznyukov O.P. The Complex Imaging Diagnosis of Undifferentiated Embryonal Sarcoma of the Liver in Children: The Own Experience and Literature Review. *Onkopediatriya = Oncopediatria*. 2017;4(1):68–73. (In Russ.)].
- Высоцкий Ю.Б., Пашков Ю.В., Турабов И.А. Первичные опухоли печени у детей. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1992;3(2):25–30. [Vysotsky Yu.B., Pashkov Yu.V., Turabov I.A. Primary liver tumors in children. *Bulletin of the Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin Russian Cancer Scientific Center" = Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 1992;3(2):25–30. (In Russ.)].
- Близиуков О.П., Шабанов М.А., Перевозчиков А.Г. Эмбриональная саркома печени у детей: вопросы морфологической диагностики. *Архив патологии*. 2007;69(1):40–7. [Bliznyukov O.P., Shabanov M.A., Perevozchikov A.G. Embryonic liver sarcoma in children: questions of morphological diagnostics. *Arkhiv patologii = Pathology Archive*. 2007;69(1):40–7. (In Russ.)].
- Пименов Р.И., Никулина А.Л., Рыбакова Д.В., Петраш Е.А., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Керимов П.А., Казанцев А.П., Рябов А.Б. Результаты лечения детей с гепатобластомой: анализ опыта одного центра. *Материалы IV Международного онкологического форума «Белые ночи 2018»*. С. 84. [Pimenov R.I., Nikulina A.L., Rybakova D.V., Petrash E.A., Rubanskiy M.A., Rubanskaya M.V., Kerimov P.A., Kazantsev A.P., Ryabov A.B. The results of the treatment of children with hepatoblastoma: an analysis of the experience of one center. *Materials of the IV International Oncological Forum "White Nights 2018"*. P. 84. (In Russ.)].
- Петраш Е.А., Михайлова Е.В., Сергеева О.Н., Никулина А.Л., Севрюков Д.Д., Шеланкова А.В. Лучевая диагностика фасциолеза печени у детей. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018;8(4):269–81. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-269-281. [Petrash E.A., Mikhailova E.V., Sergeeva O.N., Nikulina A.L., Sevrukov D.D., Shelankova A.V. Imaging of liver fascioliasis in children. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(4):269–81. (In Russ.)].
- Багненко С.С. Комплексное магнитно-резонансное исследование в выявлении и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени. *Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.13*. СПб., 2014. 310 с. [Bagnenko S.S. Comprehensive magnetic resonance imaging in the detection and differential diagnosis of focal lesions of the liver. *Dis. ... Dr. of Sci. (Med.)*: 14.01.13. S.-Petersburg, 2014. 310 p. (In Russ.)].
- Петраш Е.А., Шориков М.А., Михайлова Е.В., Никулина А.Л. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных опухолей печени у детей методом количественной МРТ с внутривенным контрастирующим препаратом. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2021;4(3):56–63. doi: 10.37174/2587-7593-2021-4-3-56-63. [Petrash E.A., Shorikov M.A., Mikhailova E.V., Nikulina A.L. Quantitative Assessment Of Multiparametric MRI (mpMRI) With GD-EOB-DTPA In Differential Diagnosis Of Benign And Malignant Focal Liver Lesions (FLL) In Pediatric Patients. *Onkologicheskij zhurnal: lucheovaya diagnostika, lucheovaya terapiya = Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2021;4(3):56–63. (In Russ.)].
- Caseiro-Alves F., Brito J., Eiras Araujo A., Belo-Soares P., Rodrigues H., Cipriano A., Sousa D., Mathieu D. Liver haemangioma: common and uncommon findings and how to improve the differential diagnosis. *Euro Radiol*. 2007;17(6):1544–54. doi: 10.1007/s00330-006-0503-z.
- Тарачкова Е.В., Шориков М.А., Логунова Т.А., Коссов Ф.А., Панов В.О., Тюрин И.Е. Возможности динамической МРТ с контрастным усилением в определении гистологического типа рака шейки матки. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2016;4:29–35. [Tarachkova E.V., Shorikov M.A., Logunova T.A., Kossov F.A., Panov V.O., Tyurin I.E. Features of Multiparametric Magnetic-resonance Imaging in Diagnostics of Cervical Cancer Progression After Chemoradiotherapy. *Vestnik Rossiyskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Russian State Medical University*. 2016;4:29–35. (In Russ.)].
- Лаптева М.Г., Сергеева О.Н., Шориков М.А., Францев Д.Ю., Любимова Н.В., Тарачкова Е.В., Виршке Э.Р., Долгушин Б.И. Диффузионно-взвешенные МР-изображения в оценке эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2018;8(4):103–10. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-4-103-110. [Lapteva M.G., Sergeeva O.N., Shorikov M.A., Frantsev D.Yu., Lyubimova N.V., Tarachkova E.V., Virshke E.R., Dolgushin B.I. Diffusion-weighted imaging with ADC-maps in assessment of liver transarterial chemoembolization response in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Rossiyskiy elektronnyy zhurnal luchevoy diagnostiki = Russian Electronic Journal of Radiology*. 2018;8(4):103–10. (In Russ.)].
- Ахвердиева Г.И., Санай Э.Б., Панов В.О., Тюрин И.Е., Губский И.Л., Камолов Б.Ш., Хачатурян А.В. Роль мультипараметрической МРТ в выявлении и локализации раннего рака предстательной железы. *Онкоурология*. 2013;4:25–36. [Akhverdieva G.I., Sanay E.B., Panov V.O., Tyurin I.E., Gubsky I.L., Kamolov B.Sh., Khachatryan A.V. Role of multiparametric MRI in the detection and localization of early-stage prostate cancer. *Onkourologiya = Oncourology*. 2013;4:25–36. (In Russ.)].
- Тарачкова Е.В., Шориков М.А., Панов В.О., Кузнецов В.В., Усманова Л.Ш., Тюрин И.Е. Возможности мультипараметрической магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике гистологического типа рака шейки матки на дооперационном этапе. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2016;12(2):60–9. doi: 10.17650/1994-4098-2016-12-2-60-69. [Tarachkova E.V., Shorikov M.A., Panov V.O., Kuznetsov V.V., Usmanova L.Sh., Tyurin I.E. Features of Multiparametric Magnetic-resonance Imaging in Diagnostics of Cervical Cancer Progression After Chemoradiotherapy. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System*. 2016;12(2):60–9. (In Russ.)].
- Preisser J.S., Das K., Benecha H., Stamm J.W. Logistic regression for dichotomized counts. *Stat Methods Med Res*. 2016;25(6):3038–56. doi: 10.1177/0962280214536893.
- Топоркова Д.И., Спичак И.И. Неинфекционная патология печени в практике врача онкогематологического отделения. *Педиатрический вестник Южного Урала*. 2018;1:70–81. [Toporkova D.I., Spichak I.I. Non-infectious liver pathology in practice of a doctor onkologist and hematologist. *Pediatricheskij vestnik Yuzhnogo Urala = Pediatric Bulletin of the South Urals*. 2018;1:70–81. (In Russ.)].
- Kelgeri C., Sharif K., Baumann U. Liver Tumours and Nodular Lesions. In: *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation*. D'Antiga L. (eds). Springer, Cham, 2019. doi: 10.1007/978-3-319-96400-3_21.
- Chavhan G.B., Siddiqui I., Ingley K.M., Gupta A.A. Rare malignant liver tumors in children. *Pediatr Radiol*. 2019;49(11):1404–21. doi: 10.1007/s00247-019-04402-8.
- Chavhan G.B., Humphries P.D. Functional MRI: DWI and DCE-MRI. In: *Imaging in Pediatric Oncology*. Voss S., McHugh K. (eds). Springer, Cham, 2019. doi: 10.1007/978-3-030-03777-2_6.
- Daldrup-Link H. Artificial intelligence applications for pediatric oncology imaging. *Pediatr Radiology*. 2019;49(11):1384–90. doi: 10.1007/s00247-019-04360-1.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-71-76>

Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии

М.В. Рыжова¹, Л.В. Ольхова², Л.В. Шишкина¹, А.В. Голанов¹, О.Г. Желудкова^{3,4}, Э.В. Кумирова⁵⁻⁷, А.Н. Кисляков⁵, Д.А. Скобеев⁵, М.Б. Белогурова^{8,9}, Ю.В. Диникина⁸, Ю.М. Забродская¹⁰, В.А. Григоренко⁷, А.Е. Друй¹¹, Л.И. Папуша¹¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

²ОСП РДКБ ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

⁴ООО «Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем имени Сергея Березина»; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп. 3;

⁵ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119049, Москва, 4-й Добрынский пер., 1/9;

⁶ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; Россия, 117977, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

⁷ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

⁹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова»; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68А;

¹⁰Российский нейрохирургический институт имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, 12;

¹¹ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Марина Владимировна Рыжова mrizhova@nsi.ru

В настоящий момент происходит постепенная рутинизация высокомолекулярных методов диагностики. Широкий коллектив авторов с позиций исследователей и клиницистов разъясняют методы, помогающие не только поставить диагноз у пациентов с опухолями мозга, но и найти возможные мишени для терапии.

Ключевые слова: детская нейроонкология, классификация Всемирной организации здравоохранения опухолей центральной нервной системы, ДНК-метилирование, РНК-секвенирование, машинное обучение, таргетная терапия

Для цитирования: Рыжова М.В., Ольхова Л.В., Шишкина Л.В., Голанов А.В., Желудкова О.Г., Кумирова Э.В., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Белогурова М.Б., Диникина Ю.В., Забродская Ю.М., Григоренко В.А., Друй А.Е., Папуша Л.И. Принципы современной диагностики опухолей головного мозга у детей, определяющие назначение лекарственной терапии. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):71–6.

Информация об авторах

М.В. Рыжова: д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-код: 2388-5809

Л.В. Ольхова: врач-детский онколог отделения трансплантации костного мозга РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-код: 3968-0470

Л.В. Шишкина: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-код: 6341-2050

А.В. Голанов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Golantov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

О.Г. Желудкова: д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ и ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: clelud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788

Э.В. Кумирова: д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии Морозовской ДГКБ, главный научный сотрудник РНЦРР, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

А.Н. Кисляков: заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

Д.А. Скобеев: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения Морозовской ДГКБ, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

М.Б. Белогурова: д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник Института гематологии НМИЦ им. В.А. Алмазова, заведующая отделением химиотерапии и комбинированного лечения опухолей у детей СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-код: 2627-4152

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikina_yuv@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

Ю.М. Забродская: д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: zabrodskaya_yum@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

В.А. Григоренко: врач-радиотерапевт, заведующий радиологическим отделением НИИ ДОИГ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: oncogrigorenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-код: 4263-1844

А.Е. Друй: к.м.н., заведующий лабораторией молекулярной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

Л.А. Папуша: к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Вклад авторов

М.В. Рыжова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Л.В. Ольхова, Л.В. Шишкина, А.В. Голанов, О.Г. Желудкова, Э.В. Кумирова, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев, М.Б. Белогурова, Ю.В. Диникина, Ю.М. Забродская, В.А. Григоренко, А.Е. Друй, Л.И. Папуша: разработка дизайна статьи, литературное редактирование

The principles of therapy for modern diagnosis of brain tumors in children, which determine the prescription of the drugs

M.V. Ryzhova¹, L.V. Olkhova², L.V. Shishkina¹, A.V. Golanov¹, O.G. Zheludkova^{3, 4}, E.V. Kumirova⁵⁻⁷, A.N. Kislyakov⁵, D.A. Skobeev⁵, M.B. Belogurova^{8, 9}, Yu.V. Dinikina⁸, Yu.M. Zabrodskaya¹⁰, V.A. Grigorenko⁷, A.E. Druy¹¹, L.A. Papusha¹¹

¹N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ²Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ³Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ⁴Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ⁵Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ⁶Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117977, Russia; ⁷N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁸Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ⁹Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological) named after N.P. Napalkov; 68A Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ¹⁰Polenov Russian Neurosurgery Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia; 12 Mayakovskiy St., S.-Petersburg, 119014, Russia; ¹¹Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Currently, the daily routine of a molecular pathologist is DNA methylation and RNA and DNA sequencing. The authors, from the standpoint of researchers and clinicians, explain the molecular methods used not only to diagnose brain tumors, but also to search for possible targets for therapy.

Key words: pediatric neurooncology, WHO classification of CNS tumors, DNA methylation, RNA sequencing, machine learning, targeted therapy

For citation: Ryzhova M.V., Olkhova L.V., Shishkina L.V., Golanov A.V., Zheludkova O.G., Kumirova E.V., Kislyakov A.N., Skobeev D.A., Belogurova M.B., Dinikina Yu.V., Zabrodskaya Yu.M., Grigorenko V.A., Druy A.E., Papusha L.A. The principles of therapy for modern diagnosis of brain tumors in children, which determine the prescription of the drugs. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):71–6.

Information about the authors

M.V. Ryzhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: mrizhova@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

L.V. Olkhova: Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

L.V. Shishkina: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Lshishkina@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7045-7223>, SPIN-code: 6341-2050

A.V. Golanov: Corresponding Member of the Russian Academy of Medical Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a Day Hospital at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Golanov@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin and Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: zheludkova@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

E.V. Kumirova: Dr. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Deputy Chief Physician for Oncology Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, Chief Lead Officer Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia, Scientific Consultant Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>

A.N. Kislyakov: Head of the Pathology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: alkislyakov@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8735-4909>

D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: dmitry.skobeev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6446-9201>

M.B. Belogurova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Collaborator of Institution of Hematology of Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Department of Chemotherapy and Combined Treatment of Tumors in Children at Saint-Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Special Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov, e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>, SPIN-code: 2627-4152

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

Yu.M. Zabrodskaya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory for Pathomorphology of the Nervous System at Polenov Russian Neurosurgery Institute – Branch of the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, Head of the Reference Center for Immunohistochemical, Pathological and Radiation Methods for Researching at Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: zabrodskaya_yum@almazovcentre.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6206-2133>

V.A. Grigorenko: Radiotherapist, Head of the Radiological Department of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: oncogrigenko@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2391-4142>, SPIN-code: 4263-1844

A.E. Druy: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: alexander.druy@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

L.A. Papusha: Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Head of the Department of Optimization of CNS Tumor Therapy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>

Authors' contributions

M.V. Ryzhova: choosing the subject of publication, article design development, writing the text of the article, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, composing a resume

L.V. Olkhova, L.V. Shishkina, A.V. Golanov, O.G. Zheludkova, E.V. Kumirova, A.N. Kislyakov, D.A. Skobeev, M.B. Belogurova, Yu.V. Dinikina, Yu.M. Zabrodskaia, V.A. Grigorenko, A.E. Druy, L.A. Papusha: article design development, 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

В настоящее время во многих областях общей онкологии достигнуты определенные успехи в лечении, особенно в области применения таргетной терапии и сохранении качества жизни и трудоспособности пациентов со злокачественными опухолями. Это стало возможным благодаря ряду причин, основной из которых является прорыв в изучении генетических особенностей опухолей, так называемая «молекулярная эра». Генетический и эпигенетический профиль опухолей, безусловно, нашел свое отражение и в серии «синих книг» классификаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) опухолей различной локализации. Вышедшие в последние годы (2021–2022 гг.) классификации из изначально гистологических и иммуногистохимических становятся все более и более молекулярными, что предъявляет новые требования к специалистам-диагностам, к оснащению лабораторий и используемым методикам [1].

В настоящий момент начинает формироваться новая профессия «молекулярного патолога» – профессионала, обладающего компетенциями патолога и биолога, необходимым специалистом становится и биоинформатик, способный анализировать массивы генетических данных, вычлняя из них прогностические, предиктивные и таргетные маркеры. Постепенно растут наши технические возможности и в рутину входят высокомолекулярные методы исследования опухолевой ткани и крови пациентов.

Метод ДНК-метилирования

Можно сказать, что нейроонкологии «повезло» чуть больше – еще в 2018 г. в результате международного мультицентрового исследования была предложена классификация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) на основе ДНК-метилирования и подробно разъяснено ее клиническое применение [2, 3]. Более того, исследователи из Хайдельберга любезно открыли легальный бесплатный доступ к метилиционному классификации, упростив анализ ДНК-метилирования для всех стран и континентов, что сделало возможным анализ профилей метилирования ДНК опухолей ЦНС в Российской Федерации [4]. В настоящий момент классификация ВОЗ опухолей ЦНС и классификация опухолей мозга на основе

метиляционного анализа приведены в полное соответствие [5]. Согласно диагностическим критериям текущей версии классификации ВОЗ опухолей ЦНС от 2021 г., ДНК-метилирование является обязательным исследованием для установления следующих диагнозов: диффузная астроцитома с нарушениями *MYB/MYBL*, G-34 глиобластома, диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа с диким типом *H3* и *IDH*, полушарная глиома младенческого типа, глиома высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями, астроцитома с нарушением *MNI*, ганглиоглиома (в сложных случаях), десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома (в сложных случаях), дизембриопластическая нейроэпителиальная опухоль (в сложных случаях), диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомо-подобными особенностями и ядерными кластерами, папиллярная глионейрональная опухоль (в сложных случаях), розетко-формирующая опухоль (в сложных случаях), диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль, центральная нейроцитома (в сложных случаях), экстравентрикулярная нейроцитома (в сложных случаях), липонейроцитома мозжечка (в сложных случаях), эпендимомы задней черепной ямки группы А и группы В, миксопапиллярная эпендимома (в сложных случаях), субэпендимома (в сложных случаях), медуллобластома группы WNT, медуллобластома группы SHH, медуллобластомы групп 3 и 4, атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (и для диагностики сложных случаев и для определения прогностической молекулярной группы), эмбриональная опухоль с многоядерными розетками, нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*, опухоль ЦНС *BCOR* с внутренней tandemной дубликацией, опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференцировки (в сложных случаях), папиллярная опухоль пинеальной области (в сложных случаях), десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией *SMARCB1*, меланотическая злокачественная опухоль оболочек нерва (в сложных случаях), злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (в сложных случаях), нейроэндокринная опухоль конечной нити (ранее называлась параганглиома) (в сложных случаях), менингиома (в сложных случаях), интракраниальная

саркома с мутацией *DICER1*; для большинства оставшихся опухолей ЦНС ДНК-метилирование относится к желательным или даже желанным (“desirable”) методам диагностики [1].

Удивительно, скольким из вышеперечисленных опухолей, диагностика которых, как нам ранее казалось, не представляет сложностей, требуется проведение ДНК-метилирования.

ДНК-метилирование – многообещающий метод, позволяющий и в настоящее время открывать новые типы опухолей [6, 7], некоторые из них еще даже не включены в классификацию ВОЗ. Повторим, что ряд опухолей ЦНС в настоящий момент могут быть диагностированы только на основе ДНК-метилирования.

Исследование метилиационного класса разработано и внедрено на сегодняшний день на единственной платформе Illumina с использованием набора Infinium MethylationEPIC BeadChip (Infinium HD Methylation assay) и приборов Nextseq550 или Nextseq550x. Уникальный метилиационный профиль опухоли складывается из исследования статуса метилирования 850 тыс. островков цитозин-фосфат-гуанин по всему геному. Начинается исследование с бисульфитной конверсии, которая превращает цитозин в цепи ДНК в урацил при условии, что цитозин неметилирован. После бисульфитной обработки исходная нуклеотидная последовательность сохраняется только в области с метилированными остатками цитозина. Следующим этапом проводится амплификация модифицированной геномной ДНК с последующими фрагментацией, осаждением, ресуспендированием, гибридизацией на чипах и сканированием чипов на приборе NextSeq.

Контролями качества исследования метилирования ДНК служат качественный и количественный контроль выделенной ДНК, автоматический контроль качества полученных обезличенных данных прибором с мечением образцов плохого качества, контроль качества метилиационного класса с помощью индекса соответствия, использование позитивных и негативных контролей и проведение подтверждающих исследований.

В результате благодаря ДНК-метилированию мы получаем информацию о метилиационном классе опухоли, совпадающем с перечнем нозологий в классификации ВОЗ опухолей ЦНС, наглядно видим количественные изменения на хромосомах: патогномоничные для тех или иных опухолей делеции и амплификации, можем оценить статус метилирования гена *MGMT*, позволяющий предполагать ответ на химиотерапию темозоломидом.

Метод высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования следующего поколения

К сожалению, даже классификация опухолей ЦНС на основе метилирования ДНК не всегда может с уверенностью диагностировать опухоль. Мы до сих пор сталкиваемся с так называемыми «неклассифицируемыми опухолями». Конечно, с каждой последующей обновленной версией метилиационного классифика-

тора нераспознанных опухолей становится чуть меньше и с появлением новой версии можно повторно исследовать ранее неизвестную опухоль. Тем не менее получение диагноза «неклассифицируемая опухоль» служит показанием к дальнейшему изучению опухоли путем высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования следующего поколения, позволяющего выявить не только патогномоничные для той или иной опухоли нарушения (мутации и слияния генов), но и найти мишени для таргетной терапии [8–10].

Высокопроизводительное секвенирование включает следующие этапы: выделение ДНК, конвертация РНК в ДНК, разделение последовательностей ДНК на фрагменты с их последующим прочтением, амплификацию, считывание фрагментов, их анализ и хранение с использованием специальных программ, биоинформатических методов, суперкомпьютеров и хранилища данных.

Контроль качества исследования ДНК- и РНК-секвенирования осуществляется через качественный и количественный контроль выделенных ДНК и РНК, контроль показателя целостности (степени деградации) ДНК и РНК, контроль качества полученных библиотек с оценкой концентрации и длины библиотек, контроль качества полученных данных с оценкой среднего покрытия, минимального покрытия любого целевого региона, минимального количества прочтений с мутацией и отсутствия непокрытых нуклеотидов в панели, использование позитивных и негативных контролей и проведение подтверждающих исследований.

Методы машинного обучения как помощники в диагностике опухолей

Искусственный интеллект помогает в диагностике опухолей мозга: с помощью цифровой патологии и написания специальных программ происходит обучение гистологических сканирующих микроскопов поиску признаков злокачественности опухолей (например, фигур митозов, в том числе патологических митозов) в оцифрованных гистологических образцах, для анализа данных ДНК-метилирования в открытом доступе имеется метилиационный классификатор, созданный на основе алгоритма *random forrest*, для графического анализа метилиационных данных активно используется *t-SNE/UMAP* ресурс, который также выполняет функции электронного классификатора. Все вышеописанные инструменты призваны помочь патологу поставить правильный диагноз, а значит, позволяют пациенту получить правильное лечение опухоли ЦНС [11].

Проблемы современной диагностики опухолей головного мозга и возможные пути решения

Часть приборов, расходных материалов, реагентов и реактивов для проведения современных высокомолекулярных методов диагностики опухолей ЦНС не имеет регистрационных удостоверений в Российской

Федерации, что делает исследования возможными только в научных целях и запрещает их применение в клинической практике. Несмотря на послабления в получении регистрационных удостоверений в условиях дефектуры, получить регистрационное удостоверение на расходные материалы в области нейроонкологии из-за ее относительной редкости по-прежнему дорого и непросто. К тому же мы живем в эпоху молекулярного прогресса с открытием все новых и новых и быстрым устареванием старых маркеров, что создает потребность в постоянной регистрации новых расходных материалов, что соответственно требует времени и финансовых вложений, при этом одновременно уже зарегистрированные расходные материалы выходят из рутинного употребления. Рационально ли это? Может быть, в текущей ситуации целесообразнее лицензировать лаборатории, занимающиеся диагностикой и исследованиями в области молекулярной патологии? Может быть, юридическая бюрократическая машина могла бы предложить поправки в действующие законодательные и нормативные акты по аналогии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 16 мая 2022 г. № 1180-р «О перечне заболеваний и состояний, при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению». Что, безусловно, уже облегчило и может еще облегчить и так непростую жизнь пациентов, страдающих новообразованиями с кодами C00–C97, D01–D30, D32–D48. Работа в этом направлении ведется группой по онкологии, онкогематологии и трансплантологии Комитета по охране здоровья Государственной Думы Российской Федерации, разрабатываются предложения по нормативному и финансовому урегулированию проведения молекулярно-генетических исследований, выполняемых для диагностики и обоснования назначения лекарственной терапии пациентам с онкологически-

ми заболеваниями в целях организации доступного и качественного оказания медицинской помощи.

Заключение

Кому же необходимы ДНК-метилирование и ДНК/РНК-секвенирование в сфере нейроонкологии?

Важны ли знания о молекулярных особенностях опухолей для нейрохирурга, ведь он планирует свою операцию по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), ориентируясь на доступность опухоли для резекции? В настоящее время появляется много работ, в которых авторы успешно предсказывают молекулярный/мутационный статус опухоли в зависимости от некоторых особенностей, выявленных на МРТ, создано даже отдельное направление – радиогеномика. Все больше секций на хирургических/нейрохирургических конгрессах посвящается изменениям в хирургической/нейрохирургической тактике в зависимости от метилиационного класса опухолей.

Для молекулярного патолога (морфолога, биолога, биоинформатика) знания о молекулярных особенностях позволяют поставить правильный диагноз.

Бросающие свой критический взгляд клинициста на каждое издание классификации ВОЗ опухолей ЦНС нейроонкологии [12, 13] благодаря правильному молекулярному диагнозу могут выбрать оптимальный протокол персонализированного лечения, в том числе с использованием таргетной терапии для каждого конкретного пациента, снизив неблагоприятные последствия адьювантного лечения.

И конечно, главный бенефициар современных высокомолекулярных методов диагностики опухолей ЦНС – это ребенок с опухолью ЦНС, и именно ради наших маленьких пациентов мы должны стремиться к рутинизации современных высокомолекулярных методов диагностики и освоению новых методов, которые откроют новые перспективы в диагностике и лечении онкологических заболеваний и улучшении качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Central nervous system tumours. [Electronic resource]: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/45>. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2021. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 6).
2. Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schrimpf D., Sturm D., Koelsche C., Sahm F., Chavez L., Reuss D.E., Kratz A., Wefers A.K., Huang K., Pajtler K.W., Schweizer L., Stichel D., Olar A., Engel N.W., Lindenberg K., Harter P.N., Braczynski A.K., Plate K.H., Dohmen H., Garvalov B.K., Coras R., Hölsken A., Hewer E., Bewerunge-Hudler M., Schick M., Fischer R., Beschorner R., Schittenhelm J., Staszewski O., Wani K., Varlet P., Pages M., Temming P., Lohmann D., Selt F., Witt H., Milde T., Witt O., Aronica E., Giangaspero F., Rushing E., Scheurlen W., Geisenberger C., Rodriguez F.J., Becker A., Preusser M., Haberler S., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Tsigirigou M., Brück W., Hofer S., Brehmer S., Seiz-Rosenhagen M., Hänggi D., Hans V., Rozsnoki S., Hansford J.R., Kohlhof P., Kristensen B.W., Lechner M., Lopes B., Mawrin C., Ketter R., Kulozik A., Khatib Z., Heppner F., Koch A., Jouvet A., Keohane C., Mühleisen H., Mueller W., Pohl U., Prinz M., Benner A., Zapatka M., Gottardo N.G., Driever P.H., Kramm C.M., Müller H.L., Rutkowski S., von Hoff K., Frühwald M.C., Gnekow A., Fleischhack G., Tippelt S., Calaminus G., Monoranu C.M., Perry A., Jones C., Jacques T.S., Radlwimmer B., Gessi M., Pietsch T., Schramm J., Schackert G., Westphal M., Reifenberger G., Wesseling P., Weller M., Collins V.P., Blümcke I., Bendszus M., Debus J., Huang A., Jabado N., Northcott P.A., Paulus W., Gajjar A., Robinson G.W., Taylor M.D., Jaunmuktane Z., Ryzhova M., Platten M., Unterberg A., Wick W., Karajannis M.A., Mittelbronn M., Acker T., Hartmann C., Aldape K., Schüller U., Buslei R., Lichter P., Kool M., Herold-Mende C., Ellison D.W., Hasselblatt M., Snuderl M., Brandner S., Korshunov A., von Deimling A., Pfister S.M. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature*. 2018;555(7697):469–74. doi: 10.1038/nature26000.

3. Capper D., Stichel D., Sahm F., Jones D.T.W., Schrimpf D., Sill M., Schmid S., Hovestadt V., Reuss D.E., Koelsche C., Reinhardt A., Wefers A.K., Huang K., Sievers P., Ebrahimi A., Schöler A., Teichmann D., Koch A., Hänggi D., Unterberg A., Platten M., Wick W., Witt O., Milde T., Korshunov A., Pfister S.M., von Deimling A. Practical implementation of DNA methylation and copynumber-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y.
4. Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., Старовойтов Д.В., Котельникова А.О., Галстян С.А., Оконеchnikov К.В. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2021;85(6):98–101. doi: 10.17116/neiro20218506198. [Ryzhova M.V., Telysheva E.N., Shaikhaev E.G., Starovoitov D.V., Kotelnikova A.O., Galstyan S.A., Okonechnikov K.V. Current diagnostic methods in molecular classification of brain tumors at the Burdenko Neurosurgical Center. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2021;85(6):98–101. (In Russ.)].
5. Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н. Значение оценки метилирования ДНК в морфологической диагностике опухолей ЦНС. Архив патологии. 2022;84(3):65–75. doi: 10.17116/patol20228403165. [Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Significance of DNA methylation assessment in the morphological diagnosis of brain tumours. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(3):65–75. (In Russ.)].
6. Sievers P., Henneken S.C., Blume C., Sill M., Schrimpf D., Stichel D., Okonechnikov O., Reuss D.E., Benz J., Maa K.K., Kool M., Sturm D., Zheng T., Ghasemi D.R., Kohlhof-Meinecke P., Cruz O., Suol M., Lavarino C., Ruf V., Boldt H.B., Pags M., Pouget C., Schweizer L., Kranendonk M.E.G., Akhtar N., Bunkowski S., Stadelmann C., Schüller U., Mueller W.C., Dohmen H., Acker T., Harter P.N., Mawrin C., Beschorner R., Brandner S., Snuderl M., Abdullaev Z., Aldape K., Gilbert M.R., Armstrong T.S., Ellison D.W., Capper D., Ichimura K., Reifenberger G., Grundy R.G., Jabado N., Krskova L., Zapotocky M., Vicha A., Varlet P., Wesseling P., Rutkowski S., Korshunov A., Wick W., Pfister S.M., Jones D.T.W., von Deimling A., Pajtler K.W., Sahm F. Recurrent fusions in *PLAGL1* define a distinct subset of pediatric-type supratentorial neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol.* 2021;142:827–39. doi: 10.1007/s00401-021-02356-6.
7. Alhalabi K.T., Stichel D., Sievers P., Peterzie H., Sommerkamp A.C., Sturm D., Wittmann A., Sill M., Jager N., Beck P., Pajtler K.W., Snuderl M., Jour G., Delorenzo M., Martin A.M., Levy A., Dalvi N., Hansford J.R., Gottardo N.G., Uro-Coste E., Maurage C.-A., Godfraind C., Fanny Vandenbos F., Pietsch T., Kramm C., Filippidou M., Kattamis A., Jones C., Ora I., Mikkelsen T.S., Zapotocky M., Sumerauer D., Scheie D., McCabe M., Wesseling P., Tops B.B.J., Kranendonk M.E.G., Karajannis M.A., Bouvier N., Papaemmanuil E., Dohmen H., Acker T., von Hoff K., Schmid S., Miele E., Filipinski K., Kitanovski L., Krskova L., Gojo J., Haberler C., Alvaro F., Ecker J., Selt F., Milde T., Witt O., Oehme I., Kool M., von Deimling A., Korshunov A., Pfister S.M., Sahm F., Jones D.T.W. *PATZ1* fusions define a novel molecularly distinct neuroepithelial tumor entity with a broad histological spectrum. *Acta Neuropathol.* 2021;142:841–57. doi: 10.1007/s00401-021-02354-8.
8. Roosen M., Odé Z., Bunt J., Kool M. The oncogenic fusion landscape in pediatric CNS neoplasms. *Acta Neuropathol.* 2022;143(4):427–51. doi: 10.1007/s00401-022-02405-8.
9. Оконеchnikov К.В., Рыжова М.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н. Применение технологий секвенирования в педиатрической нейроонкологии. Архив патологии. 2022;84(2):58–63. doi: 10.17116/patol20228402158. [Okonechnikov K.V., Ryzhova M.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N. Application of high throughput sequencing in pediatric neurooncology. *Arkhiv patologii = Pathology Archive.* 2022;84(2):58–63. (In Russ.)].
10. Capper D., Reifenberger G., French P.J., Schweizer L., Weller M., Touat M., Niclou S.P., Euskirchen P., Haberler C., Hegi M.E., Brandner S., Le Rhun E., Rudà R., Sanson M., Tabatabai G., Sahm F., Wen P.Y., Wesseling P., Preusser M., van den Bent M.J. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol.* 2023;25(5):813–26. doi: 10.1093/neuonc/noad008.
11. Петрова Е.И., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Рыжова М.В. Визуализация результатов анализа структуры метилирования ДНК как инструмент контроля качества молекулярной классификации опухолей ЦНС. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2022;14(4):64–70. doi: 10.56618/20712693_2022_14_4_64. [Petrova E.I., Galstyan S.A., Telysheva E.N., Ryzhova M.V. Visualization of DNA methylation profiling data as a quality control tool for molecular classification of CNS tumors. *Rossiiskii neurokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov.* 2022;14(4):64–70. (In Russ.)].
12. Кобяков Г.Л., Абсалимова О.В., Поддубский А.А., Лодыгина К.С., Кобякова Е.А. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста. Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. 2018;88(3):88–96. doi: 10.17116/neiro201882388. [Kobiakov G.L., Absaliyeva O.V., Poddubskiy A.A., Lodygina K.S., Kobyakova E.A. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko = Burdenko's Journal of Neurosurgery.* 2018;88(3):88–96. (In Russ.)].
13. Диникина Ю.В., Белогурова М.Б. Особенности новой классификации опухолей центральной нервной системы ВОЗ 2021: взгляд клинициста. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(4):77–90. doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-4-77-90. [Dinikina Yu.V., Belogurova M.B. Major features of the 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: clinician's view. *Rossiiskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny = Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022;2(4):77–90. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 15.04.2023. Принята в печать: 02.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 15.04.2023. Accepted for publication: 02.05.2023.

Химиоиммуноterapia нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения

Н.С. Иванов, Д.Ю. Качанов, Т.В. Шаманская

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

Контактные данные: Николай Сергеевич Иванов greatinsmd@gmail.com

Нейробластома (НБ) является наиболее частой экстракраниальной солидной опухолью у детей в возрасте от 0 до 14 лет. Несмотря на достижения современной мультимодальной риск-адаптированной терапии, прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска остается неблагоприятным. Многочисленными исследовательскими группами было показано, что хороший ответ, достигнутый на момент завершения индукционного этапа терапии у данной подгруппы пациентов, коррелирует с показателями выживаемости. Таким образом, улучшение ответа на индукционную терапию может являться потенциальным механизмом повышения показателей долгосрочной выживаемости. За последние несколько десятилетий традиционные подходы к терапии онкологических заболеваний претерпели кардинальную революцию, во многом за счет разработки и внедрения метода иммунотерапии. Известно, что комбинированная противоопухолевая терапия превосходит монотерапию и является одним из инструментов преодоления гетерогенной лекарственной резистентности. Плядой доклинических исследований было показано, что GD2-направленные моноклональные антитела (mAb) способны усиливать цитостатические эффекты химиотерапевтических препаратов, что стало многообещающей моделью для клинических исследований различных режимов химиоиммунотерапии (ХИТ), которые продемонстрировали убедительные доказательства безопасности и приемлемого профиля токсичности с обнадеживающим влиянием на показатели частоты объективных ответов, общей и бессобытийной выживаемости как у пациентов с рецидивирующей, рефрактерной НБ, так и у первичных больных группы высокого риска.

В статье рассмотрены фундаментальные представления о синергическом взаимодействии GD2-направленных mAb в комбинации с цитостатическими агентами, роли ответа на индукционный этап терапии и перспективах применения индукционной ХИТ как метода улучшения постиндукционного ответа, бессобытийной и общей выживаемости у пациентов с НБ.

Ключевые слова: дети, нейробластома, дисialogанглиозид GD2, химиоиммуноterapia, моноклональные антитела

Для цитирования: Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Шаманская Т.В. Химиоиммуноterapia нейробластомы: текущие результаты и перспективы применения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):77–91.

Информация об авторах

Н.С. Иванов: врач-детский онколог отделения клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: greatinsmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

Д.Ю. Качанов: д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: clononcology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540

Т.В. Шаманская: к.м.н., врач-детский онколог, руководитель отдела изучения эмбриональных опухолей Института онкологии, радиологии и ядерной медицины НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

Neuroblastoma chemoimmunotherapy: current results and application prospects

N.S. Ivanov, D. Yu. Kachanov, T. V. Shamanskaya

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

Neuroblastoma (NB) is the most common extracranial solid tumor of childhood affecting children from 0 to 14 years old. Despite the achievements of modern multimodal risk-adapted therapy, the prognosis in patients with high-risk NB remains unfavorable. Numerous research groups have shown that a good response achieved at the time of completion of the induction stage of therapy in this subgroup of patients correlates with survival rates. Thus, improving the response to induction therapy may be a potential mechanism for improving long-term survival rates. Over the past few decades, traditional approaches to cancer therapy have undergone a radical revolution, largely due to the development and implementation of the immunotherapy method. It is known that combined antitumor therapy is superior to monotherapy and is one of the tools for overcoming heterogeneous drug resistance. A vast number of preclinical studies has shown that GD2-directed monoclonal antibodies (mAbs) are able to enhance the cytostatic effects of chemotherapeutic drugs, which has become a promising model for clinical studies of various chemoimmunotherapy regimens, which have demonstrated convincing evidence of safety and an acceptable toxicity profile with an encouraging effect on objective response rates, overall and event-free survival in both patients with recurrent, refractory NB, and primary patients of the high-risk group.

The article discusses fundamental ideas about the synergistic interaction of GD2-directed mAbs in combination with cytostatic agents, the role of response to the induction stage of therapy and prospects for the use of induction chemoimmunotherapy as a method of improving post-induction response, event-free and overall survival in patients with NB.

Key words: children, neuroblastoma, disialoganglioside GD2, chemoimmunotherapy, monoclonal antibodies

For citation: Ivanov N.S., Kachanov D. Yu., Shamanskaya T.V. Neuroblastoma chemoimmunotherapy: current results and application prospects. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):77–91.

Information about the authors

N.S. Ivanov: Pediatric Oncologist Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: greatinsmd@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9927-8445>

D.Yu. Kachanov: Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of the Institute of Oncology, Radiology and Nuclear Medicine & Head of the Department of Clinical Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: clinoncology@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-code: 9878-5540

T.V. Shamanskaya: Cand. of Sci. (Med.), Children Oncologist, Head of the Department of Embryonic Tumors Research 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: shamanskaya.tatyana@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3767-4477>

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

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.

Нейробластома (НБ) – злокачественное новообразование (ЗНО) симпатической нервной системы [1]. Показатель заболеваемости НБ составляет 1,2 на 100 тыс. населения в возрасте 0–18 лет [2]. Несмотря на относительную редкость, на долю НБ в структуре заболеваемости экстракраниальными ЗНО детского возраста приходится 6–10 %, а в структуре смертности – 12–15 % [1], таким образом, НБ является наиболее распространенной и потенциально летальной злокачественной опухолью детского возраста [3].

На сегодняшний день в основе лечения пациентов с НБ лежит риск-адаптированная концепция терапии [2, 4]. В Российской Федерации (РФ) в большинстве клиник для стратификации пациентов на группы риска применяются критерии протокола Немецкого общества детской онкологии и гематологии (German Society for Pediatric Oncology and Hematology, GPOH) – версия NB-2004 (руководитель исследования – профессор F. Berthold), предусматривающие подразделение пациентов на группы наблюдения, промежуточного и высокого риска на основе следующих показателей: возраст на момент установления диагноза, распространенность опухолевого процесса по Международной системе стадирования НБ (International Neuroblastoma Staging System, INSS) [5] и генетические маркеры (статусы гена *MYCN* и локуса 1р36) [6, 7].

Наиболее неблагоприятной в отношении долгосрочной выживаемости подгруппой являются больные, стратифицированные в группу высокого риска. Современная стратегия терапии пациентов с НБ группы высокого риска в РФ реализуется в рамках клинических рекомендаций, утвержденных на заседании научно-клинического совета Министерства здравоохранения РФ (протокол от 14.04.2020 № 16/2-3-4), представляющих собой модифицированный протокол NB-2004, и предусматривает 3 этапа терапии – индукционный, этап консолидации и постконсолидационную терапию.

Этап индукционной терапии предусматривает проведение 6 курсов химиотерапии (ХТ) по схемам N5 и N6, хирургическое лечение, аферез гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Этап консолидации включает проведение радиоизотопной ¹³¹I-метайодбензилгуанидин (МЙБГ) терапии и применение высокодозной ХТ с аутоло-

гичной трансплантацией ГСК (ауто-ТГСК). На этапе постконсолидации применяется 9 курсов 13-цис-Ретиноевой кислоты (13-цис-РК) с опциональным выполнением дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) (при наличии показаний). С 2021 г. пациенты, достигшие хорошего ответа на индукционную терапию (не менее частичного ответа (ЧО) в соответствии с международными критериями), получали постконсолидационную иммунотерапию (ИТ) динутуксимабом бета в сочетании с 13-цис-РК за счет средств фонда поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими заболеваниями, в том числе редкими (орфанными) заболеваниями, «Круг добра».

Основными недостатками текущей практики оказания медицинской помощи пациентам с НБ группы высокого риска являются относительно низкие показатели частоты объективных ответов (ЧОО), общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости [8].

Несмотря на интенсивную мультимодальную терапию, а также дополнительные терапевтические опции, применяемые у ряда больных, имеющих показания к проведению радиотаргетной ¹³¹I-МЙБГ-терапии [9] и постконсолидационной ИТ на основе анти-GD2 моноклональных антител (mAb) [10], отдаленные показатели эффективности терапии остаются неудовлетворительными.

В настоящее время различные исследовательские группы выделяют несколько факторов, оказывающих влияние на отдаленный прогноз у пациентов с НБ группы высокого риска, предпринимая попытки интенсификации терапии, т. е. включения новых терапевтических опций в целях нивелирования неблагоприятного влияния на прогноз заболевания.

Кроме биологических факторов, таких как возраст пациентов на момент постановки диагноза и стадия заболевания, одним из значимых прогностических факторов, оказывающих влияние на ОВ и БСВ, является ответ на индукционный этап терапии [11, 12].

Исследование группы N. Pinto et al. показало, что наилучшие ответы, достигнутые на момент завершения индукционной ХТ у пациентов с НБ, коррелируют с показателями долгосрочной выживаемости [11]. Согласно результатам отечественного метаанализа, опубликованного в 2022 г., включившего 12 международных исследований (суммарно 3431 пациент), становится очевидно, что больные с хорошим ответом

(полный ответ (ПО) и очень хороший ЧО (ОХЧО) ($n = 1702$)) имеют меньший относительный риск (ОР) рецидива/прогрессии (на 28 %) и ОР летального исхода (меньше на 31 %) по сравнению с группой пациентов, достигших неудовлетворительного ответа (ЧО/смешанный ответ (СО)/стабилизация ответа ($n = 1729$)) [12].

Таким образом, улучшение индукционного ответа за счет интенсификации данного этапа терапии может являться потенциальным механизмом оптимизации и улучшения показателей долгосрочной выживаемости у пациентов группы высокого риска.

На сегодняшний день единые стандарты проведения индукционной ХТ для пациентов с НБ отсутствуют, различные исследовательские группы используют отличные комбинации цитостатических препаратов для максимального сокращения массы опухоли перед этапом консолидации [2]. При этом предпринимаются активные попытки модификации существующих стандартных дозовых режимов индукционной терапии, в частности, посредством проведения коротких дозоинтенсивных курсов с интервалом в 10 дней, переноса сроков проведения афереза и хирургического лечения после завершения этапа индукционной терапии, а также отказа от антрациклинов (доксорубицин) в протоколе rapid COJEC европейской группы SIOPEN (International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma – Международная европейская педиатрическая онкологическая группа по изучению НБ) [13], однако интенсификация дозовых режимов за счет сокращения длительности интервалов между курсами, по-видимому, также не приводит к значительному увеличению ни показателей ЧОО, ни выживаемости [14].

При сравнении европейского режима индукции группы SIOPEN rapid COJEC с североамериканским режимом N5, разработанным специалистами из Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC-N5) (США, Нью-Йорк) [15], авторы показали, что частота ПО со стороны метастатических очагов не различалась между двумя группами (32 % при rapid COJEC и 35 % при MSKCC-N5, $p = 0,368$), кроме того, отсутствовали различия в показателях 3-летней БСВ и ОВ. При этом негематологическая токсичность III–IV степени встречалась чаще у пациентов, рандомизированных на режим MSKCC-N5, что позволило рассматривать rapid COJEC как стандартный режим в последующих исследованиях группы SIOPEN [15].

Попытка немецкой группы (открытое рандомизированное исследование GPOH NB2004-HR (NCT 03042429)) интенсификации индукции за счет добавления 2 дополнительных курсов с топотеканом (схема N8) пациентам с НБ высокого риска ($n = 422$), бинарно рандомизированным на экспериментальную группу, не показало статистически значимого увеличения показателей ОВ и БСВ. Трехлетняя БСВ составила 34 % против 32 % ($p = 0,258$), 3-летняя ОВ – 54 % против 48 % ($p = 0,558$) в экспериментальной (добавление 2 курсов N8) и кон-

трольной (стандартная индукционная терапия – курсы N5/N6) группах соответственно, при этом медианное число токсичностей на 1 пациента превалировало в экспериментальной группе [16].

Поиск наиболее оптимальных режимов индукционной ХТ в настоящее время продолжается в рамках проспективного рандомизированного клинического исследования HR-NBL2 (NCT04221035), в котором планируется сравнительная оценка эффективности и безопасности режимов индукционной терапии европейской группы rapid COJEC и немецкого подхода GPOH на основе курсов N5/N6.

Несмотря на то, что большинство пациентов достигают удовлетворительного ответа после завершения индукционного этапа терапии, порядка 20–30 % из них характеризуются плохим ответом, включая ранние прогрессии заболевания в 7–15 % случаев [17]. Результаты немецкого исследования GPOH-NB2004-HR убедительно свидетельствуют о том, что интенсификация индукционной терапии путем добавления цитостатических препаратов не оказывает значимого влияния на улучшение долгосрочных результатов лечения пациентов группы высокого риска [16]. Данный факт обосновывает необходимость переноса новых методов лечения, в частности ИТ, продемонстрировавшей свою эффективность в других фазах лечения (постконсолидация), в индукционную терапию.

За последние несколько десятилетий традиционные подходы к терапии онкологических заболеваний претерпели кардинальную революцию, во многом за счет разработки и внедрения метода ИТ [18]. Известно, что комбинированная противоопухолевая терапия превосходит монотерапию и является одним из инструментов преодоления гетерогенной лекарственной резистентности, реализуя свой потенциал посредством синергического взаимодействия лекарственных веществ [19]. Потенциальные механизмы синергизма комбинации химиотерапевтических препаратов и иммунобиологических агентов характеризуются широким диапазоном и включают иммуноопосредованную гибель опухолевых клеток, антиангиогенез, селективное истощение миелоидных иммуносупрессивных клеток и лимфопению, которая уменьшает количество регуляторных Т-клеток и освобождает место для пролиферации эффекторных Т-клеток [20]. Кроме того, результаты многочисленных исследований отмечают способность mAb усиливать цитостатические эффекты ряда химиотерапевтических препаратов [21, 22].

Дисиалоганглиозид GD2 – один из наиболее изученных антигенов НБ, представляет собой привлекательную модель для разработки и внедрения в клиническую практику новых иммунотерапевтических и диагностических подходов. На сегодняшний день концентрации циркулирующего GD2 исследуются в качестве прогностического маркера в сыворотке крови [23], в то время как экспрессированный на поверхности опухолевых клеток GD2

является терапевтической мишенью для мышиных (m3F8, 14.G2a и др.), химерных (ch14.18/SP2/0, ch14.18/CHOидр.) и гуманизированных (hu14.18K322A и др.) анти-GD2 мАТ [10]. Современные достижения в понимании структурной и функциональной организации гликофинголипидов в контексте формирования липидных рафтов продемонстрировали возможность участия GD2 в ингибирующем и активирующем влиянии на важные белковые рецепторы, ответственные за пролиферацию, дифференцировку и гибель клеток. Так, циркулирующие и экспрессированные на поверхности клеток НБ GD2 могут усиливать злокачественный потенциал клеток [24–26], опосредованно ослабляя действие цитостатических агентов, что в значительной мере актуализирует проблему изучения сочетанного применения цитостатической и GD2-направленной ИТ.

Так, S. Yoshida et al. в эксперименте на GD2-оверэкспрессирующей клеточной линии мелкоклеточного рака легкого показали, что применение ряда химиопрепаратов в комбинации с анти-GD2 мАТ приводит к усилению их цитотоксического эффекта в 2,4–7,8 раза. Молекулярный механизм проапоптотической активности комбинации был связан с синергическим фосфорилированием киназы c-Jun, роль которой в индукции апоптоза была подтверждена в эксперименте с ингибированием куркумином [21]. Таким образом, комбинация противоопухолевых препаратов с анти-GD2 мАТ представляется чрезвычайно многообещающей моделью для лечения GD2-позитивных опухолей, в том числе НБ. Исследования группы A. Kowalczyk et al. в эксперименте с клоном НБ человека (IMR-32) показали, что анти-GD2 мАТ обладают синергичным и аддитивным эффектами в комбинации с доксорубицином, топотеканом и карбоплатином соответственно [22].

Убедительная демонстрация синергического взаимодействия цитостатических и иммунобиологических лекарственных средств в доклинической фазе экспериментальных исследований определяет комбинацию анти-GD2 мАТ с химиотерапевтическими препаратами как привлекательную модель для клинических исследований.

R. Mody et al. проанализировали эффективность химиоиммунотерапевтического режима иринотекан/темозолomid в комбинации с ch14.18/SP2/0 (динутуксимабом) или темсиролимусом у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ (идентификатор исследования NCT01767194). Иринотекан вводился в дозе 50 мг/м² внутривенно (в/в), темозоломид в дозе 100 мг/м² перорально в дни 1–5. Из 35 пациентов, включенных в исследование, 18 согласно рандомизации получали иринотекан/темозолomid/темсиролимус, 17 – иринотекан/темозолomid/динутуксимаб в сочетании с гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором (ГМ-КСФ). Все пациенты с интервалом в 21 день получали до 17 курсов вышеуказанной терапии. Динутуксимаб вводили в дозе 17,5 мг/м²/сут в/в 10-часовой инфузией в дни

2–5. Кумулятивная доза динутуксимаба в 1 курсе составляла 70 мг/м². В группе пациентов, получавших иринотекан/темозолomid/темсиролимус, только у 1 (6 %) больного был достигнут ЧО, при этом в группе пациентов, получавших иринотекан/темозолomid/динутуксимаб, у 9 (53 %) наблюдался объективный ответ, в том числе у 4 – ЧО и у 5 – ПО. Таким образом, комбинация иринотекан/темозолomid/динутуксимаб продемонстрировала заметную противоопухолевую активность у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной НБ [27] (таблица).

Согласно обновленным результатам исследования группы R. Mody et al., опубликованным позднее в 2020 г., в группу пациентов, получавших иринотекан/темозолomid/динутуксимаб, дополнительно были включены 36 больных в целях более точной оценки частоты ответа и токсичности. Объективные ответы наблюдались у 13 (36,1 %) пациентов в дополнительной группе и у 22 (41,5 %) из 53 больных в объединенной группе, при этом у 22 (41,5 %) из 53 пациентов наблюдалась стабилизация болезни. Показатели однолетней выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ в объединенной группе составили 67,9 ± 6,4 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 55,4 ± 80,5) и 84,9 ± 4,9 % (95 % ДИ 75,3 ± 94,6) соответственно. В структуре токсичности (≥ III степени) – 51 пациент – преобладали лихорадка/инфекция – у 18 (35,3 %), нейтропения – у 17 (3,3 %), анти-GD2 мАТ-индуцированная боль – у 15 (29,4 %) и диарея – у 10 (19,6 %) больных. У 1 пациента была гипоксия IV степени, соответствовавшая критериями неприемлемой токсичности, однако летальных исходов выявлено не было [28] (см. таблицу).

Резюмируя преимущества применения химиоиммунотерапии (ХИТ) в режиме иринотекан/темозолomid/динутуксимаб в сравнении с моноХТ в качестве исторического контроля, приводим результаты исследования режима иринотекан/темозолomid у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ. R. Vagatell et al. показали, что объективные ответы в группе иринотекан/темозолomid были установлены только у 8/55 (15 %) пациентов, при этом показатели 2-летней БСВ и ОВ составили 13 ± 9 % и 30 ± 10 % соответственно [29].

Международными группами исследовалась эффективность комбинации мАТ и с другими химиотерапевтическими режимами. Так, группа исследователей S. Federico et al. проанализировала эффективность химиоиммунотерапевтического режима, состоящего из 6 курсов – циклофосфамид/топотекан (курсы 1–2), иринотекан/темозолomid (курсы 3–4), ифосфамид/карбоплатин/этопозид (курсы 5–6) в комбинации с анти-GD2 мАТ hu14.18K322A, разработанного в Детском исследовательском госпитале Святого Иуды (St. Jude Children's Research Hospital, Мемфис, США), у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ (идентификатор исследования NCT01576692). Все больные с интервалом в 21 день суммарно получали 6 курсов цитостатической

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (начало)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (beginning)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
R. Mody, Lancet Oncol., 2017	<p>Дизайн: рандомизированное исследование II фазы (COG ANBL1221)</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ</p> <p>Количество курсов: до 17</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Иринотекан/темозолomid/динутуксимаб (n = 17) Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Динутуксимаб (ch14.18) 17,5 мг/м²/сут (первоначально 25 мг/м²/сут) в/в (дни 2–5) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Иринотекан/темозолomid/темсиролимус (n = 18) Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Темсиролимус 35 мг/м²/сут (дни 1, 8) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Design: randomized phase II trial (COG ANBL1221)</p> <p>Target group: relapses and refractory NB</p> <p>Number of courses: up to 17</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab (n = 17) Irinotecan 50 mg/m²/day intravenously (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Dinutuximab (ch 14.18) 17.5 mg/m²/day (initially 25 mg/m²/day) i.v. (days 2–5) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p> <p>Irinotecan/temozolomide/temsirolimus (n = 18) Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Temsirolimus 35 mg/m²/day (days 1–8) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p>	<p>Иринотекан/темозолomid/динутуксимаб ЧОО: 9/17 (53 %), из них 5 – ПО, 4 – ЧО</p> <p>Иринотекан/темозолomid/темсиролимус ЧОО: 1/18 (6 %), ЧО</p> <p>Сведения о токсичности в группе иринотекан/темозолomid/динутуксимаб (n = 16) Боль: 7/16 (44 %) Гипокалиемия: 6/16 (38 %) Нейтропения: 4/16 (25 %) Анемия: 4/16 (25 %) Тромбоцитопения: 4/16 (25 %) Инфекции и лихорадка: 4/16 (25 %)</p> <p>У 1 пациента наблюдалась гипоксия IV степени, соответствовавшая критериям неприемлемой токсичности</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab ORR: 9/17 (53 %), 5 of which had a complete response, 4 – partial response</p> <p>Irinotecan/temozolomide/temsirolimus ORR: 1/18 (6 %), partial response</p> <p>Information about toxicity in the irinotecan/temozolomide/dinutuximab group (n = 16) Pain: 7/16 (44 %) Hypokalemia: 6/16 (38 %) Neutropenia: 4/16 (25 %) Anemia: 4/16 (25 %) Thrombocytopenia: 4/16 (25 %) Infections and fever: 4/16 (25 %)</p> <p>One patient had grade IV hypoxia that met the criteria of unacceptable toxicity</p>
R. Mody, J Clin Oncol., 2020	<p>Дизайн: расширенная когорта пациентов, получавших терапию по протоколу COG ANBL1221</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ (n = 53), 17 рандомизированных и 36 дополнительно включенных пациентов</p> <p>Количество курсов: до 17</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Иринотекан/темозолomid/динутуксимаб Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут per os (дни 1–5) Динутуксимаб (ch14.18) 17,5 мг/м²/сут (первоначально 25 мг/м²/сут) в/в (дни 2–5) ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (дни 6–12)</p> <p>Design: an expanded cohort of patients treated with the COG ANBL1221 protocol</p> <p>Target group: relapses and refractory NB (n = 53), 17 randomized and 36 additionally included patients</p> <p>Number of courses: up to 17</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Irinotecan/temozolomide/dinutuximab Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) Dinutuximab (ch 14.18) 17.5 mg/m²/day (initially 25 mg/m²/day) i.v. (days 2–5) GM-CSF 250 mcg/m²/day (days 6–12)</p>	<p>Экспериментальная группа ЧОО: 22/53 (41,5 %), из них 11 – ПО, 11 – ЧО, 22/53 – стабилизация Однолетняя ВВП: 67,9 ± 6,4 % Однолетняя ОВ: 84,9 ± 4,9 %</p> <p>Сведения о токсичности (n = 51) Инфекционная лихорадка: 18/51 (35,3 %) Нейтропения: 17/51 (33,3 %) Боль: 15/51 (29,4 %) Диарея: 10/51 (19,6 %) Тромбоцитопения: 5/51 (9,8 %) Рвота: 4/51 (7,8 %)</p> <p>У 1 пациента из рандомизированной когорты отмечена гипоксия IV степени, соответствовавшая критериям неприемлемой токсичности</p> <p>Experimental group ORR: 22/53 (41.5 %), 11 of which had a complete response, 11 – partial response, 22/53 – stabilization 1-year PFS: 67.9 ± 6.4 % 1-year OS: 84.9 ± 4.9 %</p> <p>Information about toxicity (n = 51) Infectious fever: 18/51 (35.3 %) Neutropenia: 17/51 (33.3 %) Pain: 15/51 (29.4 %) Diarrhea: 10/51 (19.6 %) Thrombocytopenia: 5/51 (9.8 %) Vomiting: 4/51 (7.8 %)</p> <p>One patient from a randomized cohort had grade IV hypoxia that met the criteria of unacceptable toxicity</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (продолжение)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (continuation)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
S.M. Federico, Clin Cancer Res., 2017	<p>Дизайн: пилотное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 13$)</p> <p>Количество курсов: 6</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>• Курсы 1–2 (СусТ)</p> <p>Циклофосфамид 400 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Топотекан 1,2 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 2-го курса)</p> <p>• Курсы 3–4 (IT)</p> <p>Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 150 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 4-го курса)</p> <p>• Курсы 5–6 (ICE)</p> <p>Ифосфамид 2 г/м²/сут в/в (дни 1–3) Карбоплатин (AUC 8) в/в (день 1) Этопозид 100 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 ± НК-клетки (после 6-го курса)</p> <p>К каждому курсу добавлялись hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5), вводимые за 4 ч в зависимости от переносимости с ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ, начиная с 7–8-го дня, в дозе 250 мкг/м²/сут (до АЧН > 2000/мм³) и ИЛ-2 1 млн Ед/м² (через день до 6 доз)</p> <p>Design: pilot study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 13$)</p> <p>Number of courses: 6</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>• Courses 1–2 (CycT)</p> <p>Cyclophosphamide 400 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Topotecan 1.2 mg/m²/day i.v. (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 2nd course)</p> <p>• Courses 3–4 (IT)</p> <p>Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 150 mg/m²/day per os (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 4th course)</p> <p>• Courses 5–6 (ICE)</p> <p>Ifosfamide 2 g/m²/day i.v. (days 1–3) Carboplatin (AUC 8) i.v. (day 1) Etoposide 100 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 ± NK cells (after the 6th course)</p> <p>hu14.18K322A 40 mcg/m²/day (days 2–5) were added to each course, administered in 4 hours, depending on tolerability, with daily subcutaneous administration of GM-CSF, starting from 7–8 days, at a dose of 250 mcg/m²/day (up to ANC > 2000/mm³) and IL-2 1 million units/m² (up to six doses every other day)</p>	<p>Экспериментальная группа</p> <p>ЧОО: 8/13 (61,5 %), из них 4 – ПО, 1 – ОХЧО, 3 – ЧО Однолетняя ОВ: 10/13 (77 %)</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Миелосупрессия III–IV степени: 13/13 (100 %) Тромбоцитопения IV степени > 35 дней: 1/13 (7,6 %), расценено как неприемлемая токсичность</p> <p>Боль I–II степени: 13/13</p> <p>Четыре пациента прервали лечение по следующим причинам: аллергическая реакция на hu14.18K322A, вирусная инфекция, хирургическая смерть, вторая опухоль</p> <p>Experimental group</p> <p>ORR: 8/13 (61.5 %), 4 of which had a complete response, 1 – very good partial response, 3 – partial response 1-year OS: 10/13 (77%)</p> <p>Information about toxicity</p> <p>Grade III–IV myelosuppression: 13/13 (100 %) Thrombocytopenia grade IV > 35 days: 1/13 (7.6 %), regarded as unacceptable toxicity</p> <p>Pain grade I–II: 13/13</p> <p>4 patients interrupted treatment: allergic reaction to hu14.18K322A, viral infection, surgical death, secondary tumour</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (продолжение)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (continuation)

Автор, журнал, год Author, journal, year	Дизайн исследования Study design	Краткая характеристика основных показателей Brief description of the main indicators
S.M. Federico, Clin Cancer Res., 2017	<p>Дизайн: проспективное исследование II фазы</p> <p>Целевая группа: первичные пациенты с НБ группы высокого риска</p> <p>Количество курсов индукции: 6</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Этап индукции</p> <ul style="list-style-type: none"> • Курсы 1–2 (CycT) Циклофосфамид 400 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Топотекан 1,2 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 • Курсы 3 и 5 (CisEto) Цисплатин 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–4) Этопозид 200 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 • Курсы 4–6 (VDC) Циклофосфамид 2,1 г/м²/сут в/в (дни 1–2) Доксорубин 25 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) Винкристин 0,67 мг/м²/сут в/в (дни 1–3) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5) + ГМ-КСФ + ИЛ-2 К каждому курсу добавлялись hu14.18K322A 40 мг/м²/сут (дни 2–5), вводимые за 4 ч в зависимости от переносимости с ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ 250 мкг/м²/сут (до АЧН > 2000/мм³) и ИЛ-2 106 Ед/м² (через день до 6 доз) <p>Этап консолидации Bu/Mel с ауто-ТГСК hu14.18K322A + ГМ-КСФ + ИЛ-2 (с +2-го до +5-го дня) ± НК-клетки (с +4-го дня) ± ДЛТ (по показаниям)</p> <p>Этап постконсолидации Изотретиноин (6 курсов) hu14.18K322A 40 мг/м²/сут в течение 4 дней + ГМ-КСФ + ИЛ-2 (5 курсов)</p> <p>Design: prospective phase II study</p> <p>Target group: primary patients with high-risk NB</p> <p>Number of induction courses: 6</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Induction phase</p> <ul style="list-style-type: none"> • Courses 1–2 (CycT) Cyclophosphamide 400 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Topotecan 1.2 mg/m²/day i.v. (days 1–5) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 • Courses 3 and 5 (CisEto) Cisplatin 50 mg/m²/day i.v. (days 1–4) Etoposide 200 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 • Courses 4–6 (VDC) Cyclophosphamide 2.1 g/m²/day i.v. (days 1–2) Doxorubicin 25 mg/m²/day i.v. (days 1–3) Vincristine 0.67 mg/m²/day i.v. (days 1–3) hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) + GM-CSF + IL-2 hu14.18K322A 40 mg/m²/day (days 2–5) were added to each course, administered in 4 hours depending on tolerability, with daily subcutaneous administration of GM-CSF 250 mcg/m²/day (up to ANC > 2000/mm³) and IL-2 106 units/m² (up to six doses every other day) <p>Consolidation phase Bu/Mel with auto-HSCT hu14.18K322A + GM-CSF + IL-2 (from +2 to +5 days) ± NK cells (from +4 days) ± EBRT (according to indications)</p> <p>Post-consolidation phase Isotretinoin (6 courses) hu14.18K322A 40 mg/m²/day for 4 days + GM-CSF + IL-2 (5 courses)</p>	<p>Экспериментальная группа</p> <p>ЧОО после 2 курсов терапии: 42/63 (66,7 %)</p> <p>ЧОО перед ауто-ТГСК: 60/62 (97 %), из них 21 – ПО, 21 – ОХЧО, 18 – ЧО; полный метастатический ответ – 40 (65 %)</p> <p>Трехлетняя БСВ: 73,7 %</p> <p>Трехлетняя ОВ: 86,0 %</p> <p>Experimental group</p> <p>ORR after 2 courses of therapy: 42/63 (66.7 %)</p> <p>ORR before auto-HSCT: 60/62 (97 %), 21 of which had a complete response, 21 – very good partial response, 18 – partial response; a complete metastatic response – 40 (65 %)</p> <p>3-year EFS: 73.7 %</p> <p>3-year OS: 86.0 %</p>

Интегральная характеристика основных клинических исследований режимов ХИТ при рецидивирующей/рефрактерной НБ и у первичных пациентов с НБ (окончание)

Integral characteristics of the main clinical studies of chemoimmunotherapy regimens in recurrent/refractory NB and in primary patients with NB (end)

Автор, журнал, год <i>Author, journal, year</i>	Дизайн исследования <i>Study design</i>	Краткая характеристика основных показателей <i>Brief description of the main indicators</i>
N. Olgun, Front Oncol., 2022	<p>Дизайн: пилотное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 19$)</p> <p>Количество курсов: до 14</p> <p>Межкурсовой интервал: 28 дней</p> <p>Основной режим¹: Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 0–4) Темозоломид 100 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 0–4) Динутуксимаб бета (ch14.18/CHO) 10 мг/м²/сут (дни 1–10)</p> <p>Design: pilot study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 19$)</p> <p>Number of courses: up to 14</p> <p>Inter-course interval: 28 days</p> <p>Main regimen¹: Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 0–4) Temozolomide 100 mg/m²/day per os (days 0–4) Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) 10 mg/m²/day (days 1–10)</p>	<p>ЧОО: 12/19 (63 %), из них 6 – ПО, 6 – ЧО</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Явлений непереносимой токсичности зарегистрировано не было. Токсичность динутуксимаба бета соответствовала ранее описанной. У 1 пациента была отмечена аллергическая реакция в виде зуда > III степени, что привело к остановке инфузии в течение первых 6 курсов. У 2 больных наблюдалась экстравазация, однако все пациенты получили 100 % кумулятивную дозу динутуксимаба бета, даже если период введения превышал 10 сут.</p> <p>ORR: 12/19 (63 %), of which 6 is a complete response, 6 is a partial response.</p> <p>Information about toxicity</p> <p>No phenomena of intolerable toxicity were registered. The toxicity of dinutuximab beta corresponded to the previously described in literature. One patient had an allergic reaction in the form of itching > III grade, which led to stopping the infusion during the first six courses. Extravasation was observed in two patients, but all patients received a 100 % cumulative dose of dinutuximab beta, even if the administration period exceeded 10 days</p>
A. Wiczorek, Front Oncol., 2023	<p>Дизайн: ретроспективное исследование</p> <p>Целевая группа: рецидивы и рефрактерное течение НБ ($n = 25$)</p> <p>Межкурсовой интервал: 21 день</p> <p>Основной режим²: Иринотекан 50 мг/м²/сут в/в (дни 1–5) Темозоломид 100 мг/м²/сут <i>per os</i> (дни 1–5) Динутуксимаб бета (ch14.18/CHO) 10 мг/м²/сут (дни 2–6)</p> <p>Design: retrospective study</p> <p>Target group: relapses and refractory NB ($n = 25$)</p> <p>Inter-course interval: 21 days</p> <p>Main regimen²: Irinotecan 50 mg/m²/day i.v. (days 1–5) Temozolomide 100 mg/m²/day per os (days 1–5) Dinutuximab beta (ch14.18/CHO) 10 mg/m²/day (days 2–6)</p>	<p>ЧОО: 16/25 (63 %), из них 8 – ПО, 8 – ЧО</p> <p>Трехлетняя ВВП: 36 %</p> <p>Трехлетняя ОВ: 35 %</p> <p>Сведения о токсичности</p> <p>Явления токсичности ≥ IV степени относились к гематологическому профилю. Среди явлений токсичности III степени наблюдались синдром повышенной проницаемости капилляров – 4/25 (16 %), аллергические реакции – 4/25 (16 %), диарея – 1/25 (4 %). Случаев непереносимой токсичности зарегистрировано не было. В большинстве случаев пациенты получили полную дозу динутуксимаба бета</p> <p>ORR: 16/25 (63 %), of which 8 is a complete response, 8 is a partial response</p> <p>3-year PFS: 36 %</p> <p>3-year OS: 35 %</p> <p>Information about toxicity</p> <p>The phenomena of toxicity ≥ IV grade were related to the hematological profile. Among the toxicity phenomena of the III degree, the capillary leak syndrome was observed – 4/25 (16 %), allergic reactions – 4/25 (16 %), diarrhea – 1/25 (4 %). No cases of intolerable toxicity have been reported. In most cases, patients received a full dose of dinutuximab beta</p>

Примечание. IT – схема ХТ с применением иринотекана + темозоломида; АЧН – абсолютное число нейтрофилов; СусТ – курс ХТ, включающий циклофосфамид и топотекан; ICE – курс ХТ, включающий ифосфамид, карбоплатин и этопозид; АUC – площадь под кривой; NK – естественные киллеры; VDC – курс ХТ, включающий винкристин, доксорубин и циклофосфамид; CisEto – курс ХТ, включающий цисплатин и этопозид; Bu/Mel – схема кондиционирования, включающая бусульфан и мелфалан; ¹ – помимо основного режима сочетанно с динутуксимабом бета в ряде случаев применялись следующие комбинации цитостатических агентов: топотекан/темозоломид/винкристин, ифосфамид/карбоплатин/этопозид, топотекан/этопозид/темозоломид и топотекан/винкристин/доксорубин; ² – помимо основного режима сочетанно с динутуксимабом бета в 1 случае применялся топотекан 1,5 мг/м²/сут, поскольку в период применения режима иринотекан/темозоломид/бевацизумаб у пациента была констатирована прогрессия заболевания.

Note. IT – the regimen of chemotherapy with the use of irinotecan + temozolomide; ORR – objective response rate; EFS – event free survival; OS – overall survival; PFS – progression free survival; ANC – absolute neutrophil count, СусТ – a course of chemotherapy, including cyclophosphamide and topotecan; ICE – a course of chemotherapy, including ifosfamide, carboplatin and etoposide; AUC – the area under the curve; NK – natural killers; EBRT – external beam radiotherapy; VDC – a course of chemotherapy, including vincristine, doxorubicin and cyclophosphamide; CisEto – a course of chemotherapy, including cisplatin and etoposide; Bu/Mel – conditioning regimen, including busulfan and melphalan; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL-2 – interleukin-2; ¹ – in addition to the main regimen, the following combinations of cytostatic agents were used with dinutuximab beta in some cases: topotecan/temozolomide/vincristine, ifosfamide/carboplatin/etoposide, topotecan/etoposide/temozolomide and topotecan/vincristine/doxorubicin; ² – in addition to the main regimen, topotecan 1.5 mg/m²/day was used in one case in combination with dinutuximab beta, since during the period of the irinotecan/temozolomide/bevacizumab regimen the patient was diagnosed with disease progression.

ХТ одновременно с hu14.18K322A в дозе 40 мг/м²/сут (дни 2–5) с ГМ-КСФ и интерлейкином-2 (ИЛ-2). На 2, 4 и 6 курсах пациенты также могли получать инфузию гапloidентичных НК-клеток (дни 7 или 8). Из 13, включенных в исследование больных, ЧОО составила 61,5 %, в том числе 4/13 (30,7 %) ПО, 1/13 (7,6 %) ОХЧО и 3/13 (23 %) ЧО. У 5/13 (38,4 %) пациентов установлена стабилизация заболевания. Медиана времени до прогрессирования составила 274 дня (разброс – 239–568 дней), при этом 10/13 (77 %) пациентов прожили 1 год. В структуре профиля токсичности (\geq III степени) преобладала миелосупрессия – 13/13 (100 %). У 1 больного, получившего 9 линий предшествующей терапии, развилась неприемлемая токсичность (тромбоцитопения IV степени > 35 дней), при этом 4 пациента прекратили лечение из-за нежелательных явлений (аллергическая реакция на hu14.18K322A, вирусная инфекция, хирургическая смерть, второе ЗНО) [30] (см. таблицу).

Таким образом, режимы ХИТ, основанные на различных комбинациях цитостатических препаратов с иммунобиологическими агентами мАт (ch14.18, hu14.18K322A), выполнимы и обеспечивают клинически значимые ответы у больных рефрактерной/рецидивирующей НБ, что наряду с важностью ответа на индукционный этап терапии актуализирует потребность исследования этого подхода не только у пациентов с рецидивами заболевания, но также у больных с впервые диагностированной НБ на этапе индукционной терапии.

В 2019 г. группа исследователей из Детского исследовательского госпиталя Святого Иуды опубликовала результаты проспективного нерандомизированного клинического исследования II фазы, в которое были включены пациенты с впервые диагностированной НБ, стратифицированные в группу высокого риска в соответствии с критериями Детской онкологической группы США (Children's Oncology Group, COG). В рамках 6 курсов индукции пациенты получали циклофосфамид, топотекан, цисплатин, этопозид, доксорубин и винкристин в альтернирующем режиме [31], при этом к каждому курсу, начиная с первого, добавлялись hu14.18K322A мАт в дозе 40 мг/м²/сут (2–5-й дни курса) с последующим ежедневным подкожным введением ГМ-КСФ (250 мкг/м²/сут) и 6-ю введениями ИЛ-2 в дозе 10⁶ Ед/м². Аферез ГСК проводился после 2-го или 4-го курса индукции. Первичные опухоли были удалены инициально или во время индукции. Этап консолидации включал кондиционирование по схеме бусульфан/мелфалан с возможным дополнительным 4-дневным курсом hu14.18K322A, начинавшимся на +2-е сутки от ауто-ТГСК и инфузией донорских НК-клеток в интервале между +2–5-ми сутками [32]. После восстановления кроветворения пациенты получали локальную лучевую терапию. Этап постконсолидации предусматривал применение 6 циклов изотретиноина и 5 курсов hu14.18K322A/

ГМ-КСФ/ИЛ-2. Согласно результатам исследования из 42 пациентов, получивших ХИТ на основе hu14.18K322A мАт, после первых 2 курсов ЧО или лучше достигли 32/42 (76,2 %) пациента (95 % ДИ 60,6–88,0), что сопровождалось уменьшением объема первичной опухоли на 76 %. Не было отмечено ни одного случая прогрессии заболевания на фоне индукционной терапии. Двухлетняя БСВ составила 85,7 % (95 % ДИ 70,9–93,3) [33] (см. таблицу).

Согласно обновленным результатам исследований той же группы, опубликованным в Journal of Clinical Oncology в 2022 г., из 64 пациентов, получивших индукционную ХИТ на основе hu14.18K322A мАт, после первых 2 курсов ЧО и лучше достигли 42/63 (66,7 %) пациента, при этом медиана сокращения объема первичной опухоли составила 75 %. У 60/62 (97 %) больных наблюдались ПО/ОХЧО/ЧО в конце индукции. Ни у одного пациента не отмечено прогрессирования заболевания во время индукционной терапии. Трехлетняя БСВ и ОВ составили 73,7 % (95 % ДИ 60,0–83,4) и 86,0 % (95 % ДИ 73,8–92,8) соответственно. Кроме того, исследователи подчеркнули, что медиана пиковых концентраций hu14.18K322A мАт в сыворотке крови, оцененная при проведении первого курса ХИТ, коррелировала с ранним ответом на терапию ($p = 0,0154$) [34] (см. таблицу).

Таким образом, добавление мАт hu14.18K322A к индукционной ХТ первичных пациентов с НБ группы высокого риска приводило к улучшению ранних объективных ответов, уменьшению объема опухоли у большинства из них и улучшению показателей объективного ответа в конце индукции, обеспечивая впечатляющие показатели выживаемости. Резюмируя преимущества применения рассмотренного режима ХИТ в сравнении с моноХТ в качестве исторического контроля, приводим результаты исследования у пациентов с первичной НБ группы высокого риска. J. Park et al. показали, что у больных, получавших аналогичный режим индукционной ХТ, кондиционирование по схеме СЕМ (карбоплатин/этопозид/мелфалан) и 13-цис-РК, показатели 3-летней БСВ и ОВ составили 37,8 ± 9,4 % и 57,1 ± 9,4 % соответственно. ЧОО на индукционную терапию была равна 84 % (26/31) [31].

Подводя итоги необходимости проведения ХИТ на индукционном этапе лечения у первичных больных, стоит подчеркнуть, что приведенные клинические исследования предоставляют убедительные доказательства того, что сочетанное применение анти-GD2 мАт в комбинации с цитостатиками характеризуется безопасностью, приемлемым профилем токсичности и обнадеживающим влиянием на показатели ЧОО, БСВ и ОВ у пациентов с НБ группы высокого риска.

Исследования в области оптимизации индукционного этапа терапии продолжаются с различными видами мАт и химиотерапевтическими режимами. В 2019 г. группа COG инициировала клиническое

исследование II фазы ANBL17P1 (NCT03786783) по оценке безопасности и эффективности применения мАт ch14.18/SP2/0 (динутуксимаб) в сочетании с индукционной ХТ и ГМ-КСФ у пациентов с впервые диагностированной НБ группы высокого риска [35]. В рамках 5 курсов индукции больные будут получать циклофосфамид, топотекан (курсы 1–2), цисплатин, этопозид (курс 3), винкристин, доксорубин и циклофосфамид (курс 5), при этом в курсах 3–5 предполагается применение ch14.18 мАт (динутуксимаб) в дозе 17,5 мг/м²/сут в виде 10-часовой инфузии в дни 2–5 с подкожным введением ГМ-КСФ, начиная с 6-го дня каждого курса. Аферез ГСК будет проводиться после 2-го курса индукции, хирургическое вмешательство – после 4-го курса. В последующем пациентам будет рекомендована тандемная ауто-ТГСК и стандартная для протоколов COG постконсолидационная терапия [36]. Результаты пилотного исследования были представлены на Конгрессе Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2022 г. В исследование были включены 42 пациента. Наиболее частыми видами токсичности III степени, ассоциированными с динутуксимабом, являлись лихорадка (31 %) и боль (9,5 %). При этом случаев неприемлемой токсичности и токсических смертей отмечено не было. Была показана выполнимость проведения параллельной индукционной ХТ, пациенты получили 97,4–101,8 % предписанной дозы динутуксимаба. ПО/ЧО/СО на момент завершения индукции составили 86,8 %, при этом ПО был документирован у 11, ЧО – у 22 пациентов. В 2 случаях отмечалось прогрессирование заболевания. Авторы, констатируют выполнимость, безопасность и эффективность данного режима индукционной терапии и планируют проведение проспективного рандомизированного исследования III фазы для выполнения сравнительного анализа со стандартной индукционной полихимиотерапией.

Еще одним GD2-специфическим антителом, исследованным в комбинации с цитостатическими агентами, является Nu3F8 мАт (накситамаб). В 2017 г. группа исследователей из Memorial Sloan Kettering Cancer Center и Hospital Sant Joan de Déu (Барселона, Испания) инициировала клиническое исследование II фазы NITS (NCT03189706) по оценке безопасности и эффективности комбинации накситамаба в сочетании с ХТ и ГМ-КСФ у пациентов с рефрактерной НБ группы высокого риска. Дизайном исследования предусматривалось применение иринотекана/темозолонида в комбинации с накситамабом в дозе 2,25 мг/кг/сут в/в продленной инфузией в дни 2, 4, 8 и 10 и ГМ-КСФ в дозе 250 мг/м²/сут подкожно в дни 6–10 с межкурсовым интервалом 3–5 нед. Необходимо отметить, что доза темозоломида составляла 150 мг/м²/сут в течение 5 дней.

Согласно результатам исследования, из 90 пациентов, включенных в исследование, ПО достигли 26 %, ЧО – 11 %, СО – 9 %, стабилизация заболе-

вания отмечена у 27 %, при этом у 27 % больных была зарегистрирована прогрессия заболевания. Основные виды токсичности были представлены миелосупрессией, диареей, артериальной гипертензией и фебрильной нейтропенией, при этом других токсических явлений > II степени не наблюдалось. Авторы исследования делают акцент на том, что режим ХИТ на основе Nu3F8 мАт характеризовался безопасностью при рефрактерных формах НБ, даже у пациентов с множественными рецидивами в анамнезе, при этом проводимая терапия может осуществляться амбулаторно [37].

Наиболее широко применяемым в Европе и доступным в РФ GD2-специфическим препаратом мАт является ch14.18/СНО (динутуксимаб бета). Результатом целого ряда клинических исследований стала демонстрация высокой эффективности ch14.18/СНО мАт в качестве элемента постконсолидационной терапии у пациентов с НБ группы высокого риска, достигших как минимум ЧО на индукционном этапе терапии, при этом были разработаны оригинальные подходы к выбору режимов дозирования и введения препарата [10, 38].

Несмотря на доказанный в исследованиях I–II фазы I. Mueller et al. сниженный профиль токсичности при применении пролонгированной инфузии динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 суток [39], подтвержденный позднее группой исследователей R. Ladenstein et al. в исследованиях III фазы [40], использование пролонгированного 10-дневного режима в рамках комбинированной ХИТ представляется затруднительным, поскольку окончание инфузии анти-GD2 мАт будет приходиться на период выраженной индуцированной аплазии кроветворения, что может стать причиной непредсказуемой или неуправляемой токсичности. В связи с этим применение пролонгированного введения препарата в течение 5–7 суток в дозе составляющей 50–70 % от стандартной, представляется крайне привлекательным режимом в контексте сочетания с цитостатическими агентами в рамках комбинированной ХИТ.

H. Lode et al. исследовали комбинацию индукционной ХТ GPOH (курсы N5/N6) в сочетании с непрерывной инфузией динутуксимаба бета на небольшой когорте пациентов ($n = 16$) с рецидивами, рефрактерным течением и прогрессированием НБ. Все больные были пролечены чередующимися курсами N5/N6 в сочетании с непрерывной инфузией ch14.18/СНО в дозе 50 мг/м²/курс в течение 5 сут, при этом инфузия ch14.18/СНО в цикле N5 инициировалась на 5–6-й дни курса, в цикле N6 – на 6–7-й дни курса. Согласно результатам исследования, наилучшего ответа достигли 50 % пациентов (ПО – 2/16, ЧО – 6/16). В профиле токсичности > III–IV степени превалировали гематологическая токсичность (100 %), почечная дисфункция и болевой синдром (25 %), лихорадка и центральная нейротоксичность

(12 %), сердечная дисфункция (8 %) и синдром повышенной проницаемости капилляров (6 %), при этом синдрома высвобождения цитокинов, реакций гиперчувствительности \geq III–IV степени или летальных исходов выявлено не было. Средние кумулятивные дозы морфина в циклах 1, 2, 3 и 4 составили 1,45, 0,56, 0,68 и 0,43 мг/кг/цикл соответственно, что указывало на устойчивое снижение интенсивности болевого синдрома от курса к курсу [41].

Комбинированная ХИТ на основе ch14.18/СНО мАт также была изучена в клиническом исследовании II фазы BEACON (NCT02308527), в котором приняли участие пациенты в возрасте от 1 до 21 года с рефрактерной/рецидивирующей формой НБ группы высокого риска [42]. Дизайном исследования была предусмотрена рандомизация на группы ХТ ($n = 22$) и ХИТ ($n = 43$) с применением динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в виде 7-дневной непрерывной инфузии в дни 1–7 с межкурсовым интервалом в 4 нед в течение 6 курсов или до прогрессирования. Цитостатические агенты, применявшиеся в обеих группах, были представлены темозоломидом или темозоломидом с топотеканом. ЧОО в группах ХТ и ХИТ составила 18 % против 3 % ($p = 0,19$), при этом показатель однолетней ВБП составил 27 % против 57 % ($p = 0,19$) соответственно. Показатели ОВ между группами также статистически значимо не различались ($p = 0,99$). В группе ХТ у 41 % пациентов ($n = 9$) была зарегистрирована токсичность \geq III степени против 30 % ($n = 13$) в группе ХИТ, при этом нейротоксичность I–II степени и III степени чаще наблюдались в группе ХИТ – 67,4 % против 13,6 % для I–II степени и 9,3 % против 0 для III степени [42]. Авторы делают вывод о том, что ЧОО достигла значений, позволяющих продолжать исследовать комбинированную ХИТ у пациентов с НБ [42].

На сегодняшний день клинические исследования комбинированной ХИТ, основанной на применении анти-GD2 мАт, стремительно набирают популярность. Так, в 2022 г. в Ягеллонском университете (Краков, Польша) был инициирован рекрутинг пациентов в клиническое исследование фазы IIa (NCT05272371) по оценке безопасности и эффективности применения динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут путем непрерывной инфузии в течение 5 дней в комбинации с иринотеканом/темозоломидом, топотеканом/темозоломидом или курсами N5/N6 GPOH. Исследование предлагает к включению пациентов с НБ группы высокого риска от 1 до 18 лет с рецидивирующей/прогрессирующей формами заболевания или НБ, резистентной к терапии 1-й линии [43].

Ретроспективный анализ пациентов, получавших ХИТ при рецидивах и рефрактерном течении НБ, был представлен исследовательской группой из Ягеллонского университета (Краков, Польша) в 2023 г. [44]. На группе из 25 больных, которым проводилась преимущественно ХТ по схеме иринотекан/темо-

золомид ($n = 24$) с параллельным введением динутуксимаба бета в дозе 10 мг/м²/сут в виде 5-дневной непрерывной инфузии в дни 2–6, была достигнута ЧОО, равная 64 %, при этом в 32 % случаев был констатирован ПО. Интересным является то, что из 14 пациентов, которым ранее проводилась терапия динутуксимабом бета, объективный ответ был документирован у 10 (71 %), включая ПО у 4 и ЧО у 6. Следует подчеркнуть, что авторы использовали аналогичный исследованиям R. Mody [27, 28] дозовый режим иринотекана/темозоломида, получив при этом сопоставимую ЧОО в отсутствие применения ГМ-КСФ [44] (см. таблицу).

Группа турецких исследователей проанализировала эффективность и безопасность применения ХИТ на основе динутуксимаба бета у пациентов с рефрактерной/рецидивирующей НБ группы высокого риска в комбинации с другими цитостатическими препаратами. Динутуксимаб бета вводился путем непрерывной инфузии в дозе 10 мг/м²/сут в течение 10 дней в комбинации с различными режимами полихимиотерапии – иринотекан/темозоломид, топотекан/темозоломид/винкристин, ифосфамид/карбоплатин/этопозид, топотекан/этопозид/темозоломид и топотекан/винкристин/доксорубин. Пациенты получали от 2 до 14 последовательных циклов продолжительностью 28 дней, в общей сложности было проведено 125 курсов комбинированной ХИТ на основе динутуксимаба бета. Объективные ответы были достигнуты у 12/19 (63 %) пациентов, в том числе ПО – у 6/19, ЧО – у 6/19, при этом стабилизация и прогрессирование заболевания были отмечены только у 2/19 и 5/19 больных соответственно. Наиболее частыми проявлениями токсичности \geq III степени были лейкопения, тромбоцитопения, трансаминаземия, лихорадка, аллергическая сыпь и синдром повышенной проницаемости капилляров. Авторы исследования делают акцент на том, что комбинированная ХИТ на основе динутуксимаба бета характеризуется обнадеживающими показателями объективных ответов у пациентов с рецидивирующей/рефрактерной формой НБ группы высокого риска [45] (см. таблицу).

Сочетанное применение цитостатических агентов с анти-GD2 мАт закономерно актуализирует вопрос о месте применения стимуляторов гранулоцитопоза в период проведения индукционной ХИТ, что детерминировано не только известной способностью периферических миелоидных клеток к реализации антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, но и необходимостью уменьшения длительности периода нейтропении.

Еще в 2012 г. группой исследователей I. Cheung et al. было показано, что активация гранулоцитов периферической крови в ответ на стимуляцию ГМ-КСФ коррелирует с благоприятным исходом у пациентов, получавших анти-GD2 мАт [46], однако единомоментное применение ГМ-КСФ с цито-

статиками потенциально может усиливать миелосупрессию, что связано с большей чувствительностью стимулированных клеток к ХТ [47].

Высокая потребность в стимуляции гранулоцитопоеза на фоне потенциального риска усугубления миелосупрессии является краеугольным камнем планирования комбинированных режимов ХИТ.

В большинстве доступных для анализа клинических исследований, рассматривающих комбинированное применение цитостатиков с иммунобиологическими агентами (NCT 01767194, 01576692 и 01857934), ГМ-КСФ назначался ежедневно подкожно через 24–48 ч от введения последнего компонента специфической терапии и завершался за 24 ч до начала следующего курса либо по достижении АЧН > 2 тыс. кл/мкл. Случаев непереносимой токсичности у более чем 120 пациентов, получивших комбинированную ХИТ, выявлено не было.

На сегодняшний день доступ к ГМ-КСФ за пределами Северной Америки резко ограничен, что создает высокую клиническую потребность в альтернативном методе стимуляции гранулоцитопоеза.

В 2021 г. P.M. Sanz et al. отметили, что гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) столь же эффективен, как и ГМ-КСФ, в повышении способности нейтрофилов уничтожать клетки НБ [48]. В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* как ГМ-КСФ, так и Г-КСФ-стимулированные нейтрофилы опосредовали сопоставимый трогоцитоз опухолевого материала, что характеризует Г-КСФ как сопоставимое по эффективности лейкопоэтическое

средство, обладающее меньшим профилем побочных эффектов, подлежащее к применению в планировании режимов ХИТ на основе GD2-специфических мАт. Необходимо отметить, что данная точка зрения оспаривается рядом авторов [49].

Тем не менее, как уже отмечалось выше, ЧОО в ряде исследований, использующих идентичные по составу и дозовому режиму комбинации цитостатиков в сочетании с мАт динутуксимабом и динутуксимабом бета, была сопоставимой, что диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение места цитокинов при ХИТ.

Впечатляющие результаты доклинических исследований комбинаций цитостатических препаратов с иммунобиологическими агентами, результаты клинических исследований комбинаций анти-GD2 мАт (ch14.18/SP2/0, hu14.18K322A, ch14.18/CHO, Hu3F8) с различными цитостатиками в рамках 1-й и последующих линий терапии у больных с первичной, рецидивирующей/рефрактерной НБ дают надежду на улучшение результатов лечения у наиболее неблагоприятной в прогностическом плане подгруппе пациентов высокого риска.

Неоспоримые доказательства международных исследовательских групп, систематизированные отечественным метаанализом, о влиянии индукционного ответа на долгосрочную выживаемость закономерно актуализируют проблему улучшения индукционного ответа, что может быть достигнуто посредством интенсификации индукционного этапа терапии, в том числе комбинацией ХТ и ИТ мАт.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Johnsen J.I., Dyberg C., Wickström M. Neuroblastoma – A Neural Crest Derived Embryonal Malignancy. *Front Mol Neurosci.* 2019;12:9. doi: 10.3389/fnmol.2019.00009.
- Matthay K.K., Maris J.M., Schleiermacher G., Nakagawara A., Mackall C.L., Diller L., Weiss W.A. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16078. doi: 10.1038/nrdp.2016.78.
- Park J.R., Eggert A., Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):65–86. doi: 10.1016/j.hoc.2009.11.011.
- Maris J.M., Hogarty M.D., Bagatell R., Cohn S.L. Neuroblastoma. *Lancet.* 2007;369(9579):2106–20. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60983-0.
- Brodeur G.M., Pritchard J., Berthold F., Carlsen N.L., Castel V., Castelberry R.P., De Bernardi B., Evans A.E., Favrot M., Hedborg F. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466–77. doi: 10.1200/JCO.1993.11.8.1466.
- Spitz R., Betts D.R., Simon T., Boensch M., Oestreich J., Niggli F.K., Ernestus K., Berthold F., Hero B. Favorable outcome of triploid neuroblastomas: a contribution to the special oncogenesis of neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2006;167(1):51–6. doi: 10.1016/j.cancergencyto.2005.09.001.
- [Electronic resource]: https://nodgo.org/sites/default/files/protokol_neuroblastoma-1.pdf. NB 2004 Trial Protocol for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma. Berthold F. (principal investigator).
- Kachanov D., Shamanskaya T., Andreev E., Talypov S., Khismatullina R., Shevtsov D., Skorobogatova E., Kirgizov K., Hachatryan L., Roschin V., Olshanskaya Y., Kazakova A., Shcherbakov A., Tereschenko G., Nechesnyuk A., Grachev N., Fomin D., Maschan M., Likar Y., Varfolomeeva S. P-0503 Treatment of High-Risk Neuroblastoma: Experience of Russian Federal Centers. 48th Congress of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). 19–22 October, 2016. Dublin, Ireland. *Pediatric Blood Cancer.* 2016;63(Suppl. S3):197.
- Terpmongkol S., Heyman S. ¹³¹I-MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. *Med Pediatr Oncol.* 1999;32(6):427–31. doi: 10.1002/(sici)1096-911x(199906)32:6<427::aid-mpo6>3.0.co;2-t.
- Шаманская Т.В., Андреева Н.А., Уталиева Д.Т., Качанов Д.Ю. GD2-направленная иммунотерапия нейробластомы группы высокого риска с использованием химерных антител ch14.18. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2020;19(3):173–8. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-173-188. [Shamanskaya T.V., Andreeva N.A., Utalieva D.T., Kachanov D.Yu. Anti-GD2 immunotherapy with the chimeric antibody ch14.18 for high-risk neuroblastoma. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2020;19(3):173–8. (In Russ.)].
- Pinto N., Naranjo A., Hibbitts E., Kreissman S.G., Granger M.M., Irwin M.S., Bagatell R., London W.B., Greengard E.G., Park J.R., DuBois S.G. Predictors of differential response to induction therapy in high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group (COG). *Eur J Cancer.* 2019;112:66–79. doi: 10.1016/j.ejca.2019.02.003.
- Шаманская Т.В., Качанов Д.Ю., Ядгаров М.Я. Оценка влияния ответа на индукционный этап терапии у пациентов с нейробластомой группы высокого риска на бессобытийную и общую выживаемость: систематический обзор и метаанализ. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):141–56. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-141-156. [Shamanskaya T.V., Kachanov D.Yu., Yadgarov M.Ya. The impact of response to induction chemotherapy on the event-free and overall survival in patients with high-risk neuroblastoma: a systematic review and meta-analysis. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(2):141–56. (In Russ.)].
- Pearson A.D., Pinkerton C.R., Lewis I.J., Imeson J., Ellershaw C., Machin D., European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):247–56. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70069-X.
- Peinemann F., Tushabe D.A., van Dalen E.C., Berthold F. Rapid COJEC versus standard induction therapies for high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD010774. doi: 10.1002/14651858.CD010774.pub2.
- Garaventa A., Poetschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Elliott M., Ash S., Chan G.C.F., Laureys G., Beck-Popovic M., Vettenranta K., Balwierz W., Schroeder H., Owens C., Cesen M., Papadakis V., Trahair T., Schleiermacher G., Ambros P., Sorrentino S., Pearson A.D.J., Ladenstein R.L. Randomized Trial of Two Induction Therapy Regimens for High-Risk Neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Group Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2552–63. doi: 10.1200/JCO.20.03144.
- Berthold F., Faldum A., Ernst A., Boos J., Dilloo D., Eggert A., Fischer M., Frühwald M., Henze G., Klingebiel T., Kratz C., Kremens B., Krug B., Leuschner I., Schwid M., Schmidt R., Schumacher-Kuckelkorn R., von Schweinitz D., Schilling F.H., Theissen J., Volland R., Hero B., Simon T. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3):422–9. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.011.
- DuBois S.G., Bagatell R. Improving Outcomes in Children With High-Risk Neuroblastoma: The Role of Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2021;39(23):2525–7. doi: 10.1200/JCO.21.01066.
- Sharma P., Jhawar V., Mathur P., Dutt R. Innovation in cancer therapeutics and regulatory perspectives. *Med Oncol.* 2022;39(5):76. doi: 10.1007/s12032-022-01677-0.
- Plana D., Palmer A.C., Sorger P.K. Independent Drug Action in Combination Therapy: Implications for Precision Oncology. *Cancer Discov.* 2022;12(3):606–24. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0212.
- Salas-Benito D., Pérez-Gracia J.L., Ponz-Sarvisé M., Rodriguez-Ruiz M.E., Martínez-Forero I., Castañón E., López-Picazo J.M., Sanmamed M.F., Melero I. Paradigms on Immunotherapy Combinations with Chemotherapy. *Cancer Discov.* 2021;11(6):1353–67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-1312.
- Yoshida S., Kawaguchi H., Sato S., Ueda R., Furukawa K. An anti-GD2 monoclonal antibody enhances apoptotic effects of anti-cancer drugs against small cell lung cancer cells via JNK (c-Jun terminal kinase) activation. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93(7):816–24. doi: 10.1111/j.1349-7006.2002.tb01324.x.
- Kowalczyk A., Gil M., Horwacik I., Odrowaz Z., Kozbor D., Rokita H. The GD2-specific 14G2a monoclonal antibody induces apoptosis and enhances cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in IMR-32 human neuroblastoma cells. *Cancer Lett.* 2009;281(2):171–82. doi: 10.1016/j.canlet.2009.02.040.
- Иванов Н.С., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В. Роль GD2 как диагностического и прогностического опухолевого маркера при нейробластоме (обзор литературы). *Российский журнал детской гематологии и онкологии (РЖДГ и О).* 2021;8(4):47–59. doi: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-47-59. [Ivanov N.S., Kachanov D.Yu., Larin S.S., Mollaev M.D., Konovalov D.M., Shamanskaya T.V. The role of GD2 as a diagnostic and prognostic tumor marker in neuroblastoma (literature review). *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2021;8(4):47–59. (In Russ.)].
- Cazet A., Lefebvre J., Adriaenssens E., Julien S., Bobowski M., Grigoriadis A., Tutt A., Tulasne D., Le Bourhis X., Delannoy P. GD2 synthase expression enhances proliferation and tumor growth of

- MDA-MB-231 breast cancer cells through c-Met activation. *Mol Cancer Res.* 2010;8(11):1526–35. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0302.
25. Cazet A., Bobowski M., Rombouts Y., Lefebvre J., Steenackers A., Popa I., Guérardel Y., Le Bourhis X., Tulasne D., Delannoy P. The ganglioside G(D2) induces the constitutive activation of c-Met in MDA-MB-231 breast cancer cells expressing the G(D3) synthase. *Glycobiology.* 2012;22(6):806–16. doi: 10.1093/glycob/cws049.
 26. Иванов Н.С., Холоденко Р.В., Качанов Д.Ю., Ларин С.С., Моллаев М.Д., Шамаанка Т.В. Роль ганглиозидов в модуляции канцерогенеза. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(2):157–66. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-157-166. [Ivanov N.S., Kholodenko R.V., Kachanov D.Yu., Larin S.S., Mollaev M.D., Shamanskaya T.V. The role of gangliosides in the modulation of carcinogenesis. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(2):157–66. (In Russ.).]
 27. Mody R., Naranjo A., Van Ryn C., Yu A.L., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., Diccianni M.B., Sondel P.M., Bender J.G., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(7):946–57. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30355-8.
 28. Mody R., Yu A.L., Naranjo A., Zhang F.F., London W.B., Shulkin B.L., Parisi M.T., Servaes S.E., Diccianni M.B., Hank J.A., Felder M., Birstler J., Sondel P.M., Asgharzadeh S., Glade-Bender J., Katzenstein H., Maris J.M., Park J.R., Bagatell R. Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab With GM-CSF in Children With Refractory or Relapsed Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2020;38(19):2160–9. doi: 10.1200/JCO.20.00203.
 29. Bagatell R., London W.B., Wagner L.M., Voss S.D., Stewart C.F., Maris J.M., Kretschmar C., Cohn S.L. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(2):208–13. doi: 10.1200/JCO.2010.31.7107.
 30. Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Sondel P.M., Hank J.A., Hutson P., Meagher M., Shafer A., Ng C.Y., Leung W., Janssen W.E., Wu J., Mao S., Brennan R.C., Santana V.M., Pappo A.S., Furman W.L. A Pilot Trial of Humanized Anti-GD2 Monoclonal Antibody (hu14.18K322A) with Chemotherapy and Natural Killer Cells in Children with Recurrent/Refractory Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2017;23(21):6441–9. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0379.
 31. Park J.R., Scott J.R., Stewart C.F., London W.B., Naranjo A., Santana V.M., Shaw P.J., Cohn S.L., Matthay K.K. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(33):4351–7. doi: 10.1200/JCO.2010.34.3293.
 32. Talleur A.C., Triplett B.M., Federico S., Mamcarz E., Janssen W., Wu J., Shook D., Leung W., Furman W.L. Consolidation Therapy for Newly Diagnosed Pediatric Patients with High-Risk Neuroblastoma Using Busulfan/Melphalan, Autologous Hematopoietic Cell Transplantation, Anti-GD2 Antibody, Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interleukin-2, and Haploidentical Natural Killer Cells. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(11):1910–7. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.011.
 33. Furman W.L., Federico S.M., McCarville M.B., Shulkin B.L., Davidoff A.M., Krasin M.J., Sahr N., Sykes A., Wu J., Brennan R.C., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V.M., Bahrami A., Anthony G., Yu A.L., Hank J., Gillies S.D., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A.S. A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6320–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1452.
 34. Furman W.L., McCarville B., Shulkin B.L., Davidoff A., Krasin M., Hsu C.W., Pan H., Wu J., Brennan R., Bishop M.W., Helmig S., Stewart E., Navid F., Triplett B., Santana V., Santiago T., Hank J.A., Gillies S.D., Yu A., Sondel P.M., Leung W.H., Pappo A., Federico S.M. Improved Outcome in Children With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Treated With Chemoimmunotherapy: Updated Results of a Phase II Study Using hu14.18K322A. *J Clin Oncol.* 2022;40(4):335–44. doi: 10.1200/JCO.21.01375.
 35. Federico S.M., Naranjo A., Zhang F., Marachelian A., Desai A.V., Shimada H., Braunstein S.E., Tinkle C.L., Yanik G.A., Asgharzadeh S., Sondel P.M., Yu A.L., Acord M., Parisi M.T., Shulkin B.L., DuBois S.G., Bagatell R., Park J.R., Furman W.L., Shusterman S. A pilot induction regimen incorporating dinutuximab and sargramostim for the treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):10003. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10003.
 36. [Electronic resource]: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/83/NCT03786783/Prot_SAP_000.pdf. ANBL17P1 Trial Protocol for Pilot Induction Regimen Incorporating Chimeric 14.18 Antibody (ch14.18, dinutuximab) (NSC# 764038) and Sargramostim (GM-CSF) for the Treatment of Newly Diagnosed High Risk Neuroblastoma. S.M. Federico (study chair).
 37. Modak S., Kushner B.H., Mauguen A., Castañeda A., Varo A., Gorostegui M., Muñoz J.P., Santa-Maria V., Basu E.M., Iglesias Cardenas F., Pandit-Taskar N., Cheung N.K.V., Mora J. Naxitamab-based chemoimmunotherapy for resistant high-risk neuroblastoma: Results of “HITS” phase II study. *J Clin Oncol.* 2022;10028. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.10028.
 38. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Luksch R., Castel V., Ash S., Laureys G., Brock P., Michon J.M., Owens C., Trahair T., Chi Fung Chan G., Ruud E., Schroeder H., Beck-Popovic M., Schreier G., Loibner H., Ambros P., Holmes K., Castellani M.R., Gaze M.N., Garaventa A., Pearson A.D.J., Lode H.N. Investigation of the Role of Dinutuximab Beta-Based Immunotherapy in the SIOPEN High-Risk Neuroblastoma I Trial (HR-NBL1). *Cancers (Basel).* 2020;12(2):309. doi: 10.3390/cancers12020309.
 39. Mueller I., Ehlert K., Endres S., Pill L., Siebert N., Kietz S., Brock P., Garaventa A., Valteau-Couanet D., Janzek E., Hosten N., Zinke A., Barthlen W., Varol E., Loibner H., Ladenstein R., Lode H.N. Tolerability, response and outcome of high-risk neuroblastoma patients treated with long-term infusion of anti-GD2 antibody ch14.18/CHO. *MAbs.* 2018;10(1):55–61. doi: 10.1080/19420862.2017.1402997.
 40. Ladenstein R., Pötschger U., Valteau-Couanet D., Gray J., Luksch R., Balwierz W., Castel V., Ash S., Popovic M., Laureys G., Chan G., Ruud E., Vetterranta K., Owens C., Schroeder H., Loibner H., Ambros P., Sarnacki S., Boterberg T., Lode H. Randomization of dose-reduced subcutaneous interleukin-2 (scIL2) in maintenance immunotherapy (IT) with anti-GD2 antibody dinutuximab beta (DB) long-term infusion (LTI) in front-line high risk neuroblastoma patients: Early results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):10013. doi: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.10013.
 41. Lode H., Eggert A., Ladenstein R., Riesebeck S., Siebert N., Dworzak M., Arnardottir H., Hundsdoerfer P. Ch14.18/CHO and GPOH Induction Chemotherapy Cycles in Refractory Relapsed or Progressing High Risk Neuroblastoma Patients. *Abstract Book for the ANR2018 Conference.* P. 61.
 42. Gray J., Moreno L., Weston R., Barone G., Rubio A., Makin G., Vaidya S., Ng A., Castel V., Nysom K., Laureys G., Van Eijkelenburg N., Owens C., Gambart M., DJ Pearson A., Laidler J., Kearns P., Wheatley K. BEACON-Immuno: Results of the dinutuximab beta (dB) randomization of the BEACON-Neuroblastoma phase 2 trial – A European Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC – International Society of Paediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN) trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):10002.
 43. [Electronic resource]: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05272371>. ChIm-NB-PL Trial Protocol for Immunotherapy With Dinutuximab Beta in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Patients With Primary Neuroblastoma Refractory to Standard Therapy and With Relapsed or Progressive Disease. W. Balwierz., A. Wiecezorek.
 44. Wiecezorek A., Zaniewska-Tekieli A., Ehlert K., Pawinska-Wasikowska K., Balwierz W., Lode H. Dinutuximab beta combined with chemotherapy

- in patients with relapsed or refractory neuroblastoma. *Front Oncol.* 2023;13:1082771. doi: 10.3389/fonc.2023.1082771.
45. Olgun N., Cecen E., Ince D., Kizmazoglu D., Baysal B., Onal A., Ozdogan O., Guleryuz H., Cetingoz R., Demiral A., Olguner M., Celik A., Kamer S., Ozer E., Altun Z., Aktas S. Dinutuximab beta plus conventional chemotherapy for relapsed/refractory high-risk neuroblastoma: A single-center experience. *Front Oncol.* 2022;12:1041443. doi: 10.3389/fonc.2022.1041443.
46. Cheung I.Y., Hsu K., Cheung N.K. Activation of peripheral-blood granulocytes is strongly correlated with patient outcome after immunotherapy with anti-GD2 monoclonal antibody and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2012;30(4):426–32. doi: 10.1200/JCO.2011.37.6236.
47. Petros W.P., Crawford J. Safety of concomitant use of granulocyte colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor with cytotoxic chemotherapy agents. *Curr Opin Hematol.* 1997;4(3):213–6. doi: 10.1097/00062752-199704030-00010.
48. Martinez Sanz P., van Rees D.J., van Zogchel L.M.J., Klein B., Bouti P., Olsman H., Schornagel K., Kok I., Sunak A., Leeuwenburg K., Timmerman I., Dierselhuis M.P., Kholosy W.M., Molenaar J.J., van Bruggen R., van den Berg T.K., Kuijpers T.W., Matlung H.L., Tytgat G.A.M., Franke K. G-CSF as a suitable alternative to GM-CSF to boost dinutuximab-mediated neutrophil cytotoxicity in neuroblastoma treatment. *J Immunother Cancer.* 2021;9(5):e002259. doi: 10.1136/jitc-2020-002259.
49. Mora J., Chantada G.L. Correspondence on “G-CSF as a suitable alternative to GM-CSF to boost dinutuximab-mediated neutrophil cytotoxicity in neuroblastoma treatment” by Martinez Sanz et al. *J Immunother Cancer.* 2021;9(12):e003751. doi: 10.1136/jitc-2021-003751.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2023. Принята в печать: 29.03.2023.

Article was received by the editorial staff: 20.03.2023. Accepted for publication: 29.03.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-92-98>

Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы

М.С. Корнеева, Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев, К.И. Киргизов

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23

Контактные данные: Маргарита Сергеевна Корнеева margokorneeva@mail.ru

Несмотря на высокие результаты лечения больных с впервые установленным диагнозом гистиоцитоза из клеток Лангерганса (ГКЛ), рецидивы отмечены у 29,9 % пациентов. Общепринятых стандартов терапии рецидивов и рефрактерных форм (р/р) ГКЛ в настоящий момент не существует. Прогноз пациентов, страдающих данной патологией, остается неблагоприятным. Современные подходы к терапии р/р ГКЛ включают использование BRAF- и MEK-ингибиторов, применение клеточных технологий лечения. В статье приведен литературный обзор актуальных подходов к лечению р/р ГКЛ на сегодняшний день и определены перспективы дальнейших исследований.

Ключевые слова: гистиоцитоз из клеток Лангерганса, рецидив, рефрактерное течение, лечение, дети

Для цитирования: Корнеева М.С., Батманова Н.А., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Современные подходы к лечению рецидивов и рефрактерных форм гистиоцитоза из клеток Лангерганса. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):92–8.

Информация об авторах

М.С. Корнеева: врач-гематолог отделения детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: margokorneeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9805-9972>

Н.А. Батманова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 2 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Вклад авторов

М.С. Корнеева: обзор публикаций по теме статьи, анализ научного материала, написание текста статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Н.А. Батманова, Т.Т. Валиев: разработка дизайна статьи, анализ литературы, научное редактирование статьи

К.И. Киргизов: научное редактирование статьи

Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis.

Literature review

M.S. Korneeva, N.A. Batmanova, T.T. Valiev, K.I. Kirgizov

N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia

Despite of good outcomes in treatment of patients with newly diagnosed Langerhans cell histiocytosis (LCH), recurrences have been reported in 29.9 % of patients. There are currently no generally accepted standards for the treatment of recurrences and refractory forms of LCH. The prognosis of patients, suffering from this pathology, remains unfavorable. Current treatment approaches of recurrences and refractory forms of LCH include using of BRAF- and MEK-inhibitors and cellular treatment technologies. The article provides a literature review of current approaches to the treatment of recurrences and refractory forms of LCH and identifies the prospects for further research.

Key words: langerhans cell histiocytosis, relapse, refractory course, treatment, children

For citation: Korneeva M.S., Batmanova N.A., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Modern approaches to the treatment of relapses and refractory forms of Langerhans cell histiocytosis. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):92–8.

Information about the authors

M.S. Korneeva: Hematologist Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: margokorneeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9805-9972>

N.A. Batmanova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 2 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: batmanova_nataly@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3005-2085>

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

Authors' contributions

M.S. Korneeva: review of publications on the topic of the article, analysis of scientific material, writing the text of the article, preparation of the list of references, composing a resume

N.A. Batmanova, T.T. Valiev: article design development, literature analysis, scientific edition of the article

K.I. Kirgizov 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

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса (ГКЛ) – заболевание миелоидной природы, характеризующееся аномальной пролиферацией и накоплением в различных органах и тканях патологических клеток Лангерганса, фенотипически сходных с эпидермальными клетками Лангерганса. Этиология данного заболевания в настоящее время изучена не до конца. Частота встречаемости от 3 до 9 случаев на 1 млн детей в год. Соотношение мальчиков и девочек 2:1 [1]. ГКЛ регистрируется у пациентов любого возраста, но чаще всего у детей раннего возраста. Средний возраст на момент постановки диагноза – 3 года [2]. При ГКЛ может поражаться любой орган или система, но в большей степени в патологический процесс вовлекаются кости скелета (в 80 % случаев), кожные покровы (в 33 % случаев) и гипофиз (в 25 % случаев) [3]. Унифокальные дефекты костей являются наиболее встречаемым клиническим проявлением при ГКЛ. Поражение других органов, таких как печень, селезенка, костный мозг, легкие (15 %), лимфатические узлы (5–10 %) и центральная нервная система (2–4 %), за исключением гипофиза, встречается гораздо реже [3]. Клиническая картина заболевания весьма разнообразна и может варьировать от моносистемного поражения с доброкачественным течением, спонтанной ремиссией и благоприятным исходом, когда поражается только один орган или система в организме (костная система, кожа, лимфатические узлы, легкие, гипоталамо-гипофизарная система, центральная нервная система, щитовидная железа или тимус), до мультисистемного, быстро прогрессирующего заболевания, приводящего к летальному исходу, например, при поражении 2 органов или систем организма и более с/без вовлечения «органов риска» (ОР) [3]. К ОР относят костный мозг, селезенку, печень [4–6]. ГКЛ с поражением ОР чаще всего диагностируется у детей в возрасте до 2 лет [5, 6]. Локализация ГКЛ в ОР рассматривалась в качестве фактора неблагоприятного исхода [3], однако в последнее время неблагоприятное прогностическое значение поражения легочной ткани не подтверждается [7]. Негативное влияние на прогноз в большей степени обусловлено развивающимися осложнениями, такими как спонтанный пневмоторакс или хроническое эмфизематозное изменение легких [8]. Следует отметить, что изолированное

поражение легких у детей встречается крайне редко и составляет менее 1 % всех гистиоцитарных поражений. В структуре же мультисистемных гистиоцитозов поражение легких наблюдается приблизительно у 25 % пациентов [9].

Диагностика и дифференциальная диагностика

В случаях ГКЛ может поражаться любой орган или система организма, это заболевание следует заподозрить при возникновении предполагаемых клинических проявлений в виде поражения кожи, костей, легких, печени, центральной нервной системы и т. д. ГКЛ необходимо дифференцировать с большим количеством нозологий, в связи с чем у врачей различных специальностей могут возникнуть сложности. В таблице приведен перечень дифференциальных диагнозов, которые следует учитывать в зависимости от предъявляемых пациентом жалоб, а также симптомов возникшего заболевания [3].

Диагностические критерии: окончательный диагноз ГКЛ верифицируется на основании клинических проявлений, а также гистологического и иммуногистохимического исследований биопсийного материала пораженного органа [10, 11]. Биопсия должна быть выполнена из анатомически наиболее доступного места, например, кожи, в случае ее поражения. Если же имеются множественные поражения скелета, то для проведения биопсии следует выбирать наиболее доступный остеолитический очаг [11]. Одним из основных диагностических критериев является морфологическая идентификация характерных патологических клеток Лангерганса, но для установления окончательного диагноза требуется проведение иммуногистохимического исследования, при котором выявляется положительная реакция с антителами к CD1a, S100 и CD207 (лангерин) [11, 12].

Лабораторно-инструментальные исследования

Алгоритм обследования больного с подозрением на ГКЛ включает клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови (определение С-реактивного белка, электролитов сыворотки, креатинина, функциональных печеночных проб (например, сывороточного альбумина, общего белка, билирубина, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамил-

Дифференциальная диагностика ГКЛ [3]

Differential diagnosis of LCH [3]

Локализация поражения <i>Localization</i>	Клинические проявления <i>Manifestation</i>	Дифференциальный диагноз <i>Differential diagnosis</i>
Кожа <i>Skin</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Везикулярные и буллезные высыпания (наиболее часто встречаются в раннем младенчестве) <i>Vesicles and bullae (most common in early infancy)</i> 2. Распространенный дерматит (поражаются чаще всего волосистая часть кожи головы, паховые складки, подмышечные впадины), более характерен в позднем младенчестве <i>Dermatitis (most frequently scalp, inguinal folds, or axilla skin, may occur up to late infancy)</i> 3. Появление узелков <i>Nodules</i> 4. Зуд <i>Pruritus</i> 5. Петехии <i>Petechiae</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Токсическая эритема, простой герпес, ветряная оспа <i>Erythema toxicum, herpes simplex, varicella</i> 2. Себорейный дерматит (обычно без петехий и выраженного шелушения) <i>Seborrheic dermatitis (eczema; usually no petechiae and marked scaling)</i> 3. Мастоцитоз, ювенильная ксантогранулема, нейробластома, лейкоз <i>Mastocytosis, juvenile xanthogranuloma, neuroblastoma, leukemia</i> 4. Чесотка (может возникать и у других членов семьи) <i>Scabies (other family members may be affected)</i>
Кости <i>Bones</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Поражение позвонков <i>Vertebral involvement</i> 2. Поражение височной кости <i>Temporal bone affection</i> 3. Поражение орбиты <i>Orbital involvement</i> 4. Другие литические поражения костей <i>Other lytic bones lesions</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Саркома Юинга, септический остеомиелит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, лейкоз, лимфома, аневризматическая костная киста, ювенильная ксантогранулема, множественная миелома (встречается только у взрослых), остеопороз <i>Ewing sarcoma, septic osteomyelitis, chronic relapsing multifocal osteomyelitis, leukemia, lymphoma, aneurysmal bone cyst, juvenile xanthogranuloma, myeloma (only described in adults), osteoporosis</i> 2. Хронический средний отит, мастоидит, холестеатома, саркома мягких тканей <i>Chronic otitis media, mastoiditis, cholesteatoma, soft tissue sarcoma</i> 3. Острая инфекция (пресепаальный целлюлит), дермоидная киста, рабдомиосаркома, нейробластома, болезнь Эрджейма—Честера, псевдовоспалительная опухоль <i>Acute infection (presepal celluitis), dermoid cyst, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma, Erdheim—Chester disease, pseudoinflammatory tumor</i> 4. Септический остеомиелит, хронический рецидивирующий многоочаговый остеомиелит, аневризматическая костная киста, костный ангиоматоз (болезнь Горхэма), фиброзная дисплазия, атипичная микобактериальная инфекция, остеогенная саркома, саркома Юинга <i>Septic osteomyelitis, chronic recurrent multifocal osteomyelitis, aneurysmal bone cyst, bone angiomatosis (Gorham disease), fibrous dysplasia, atypical mycobacterial infection, osteogenic sarcoma, Ewing sarcoma</i>
Легкие <i>Lung</i>	<p>Системные проявления и поражение лимфатических узлов средостения, кашель, одышка <i>In particular general symptoms and pulmonary lymph nodes involvement, cough, dyspnea</i></p>	<p>Пневмоцистная пневмония, микобактериальные или другие легочные инфекции, саркоидоз, септическая эмболия <i>Pneumocystis jirovecii cavitated infection, mycobacterial or other pulmonary infections, sarcoidosis, septic emboli</i></p>
Печень <i>Liver</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Желтуха (гипербилирубинемия) <i>Jaundice with hyperbilirubinemia</i> 2. Гипоальбуминемия <i>Hypoalbuminemia</i> 	<p>Хронический деструктивный холангит, болезни обмена веществ, опухоль с обтурацией желчевыводящих путей, синдром Жильбера, синдром Рея, неонатальный гемохроматоз, цирроз печени, гепатиты <i>Chronic destructive cholangitis, metabolic disease, neoplasia obstructing biliary tract, inherited deficient conjugation of bilirubin, Reye syndrome, neonatal hemochromatosis, liver cirrhosis, hepatitis</i></p>
Эндокринная система <i>Endocrine</i>	<p>Несахарный диабет <i>Diabetes insipidus</i></p>	<p>Эмбриональные опухоли центральной нервной системы, гипофизит <i>Central nervous system germ cell tumor, hypophysitis</i></p>

трансферазы, щелочной фосфатазы)), коагулограмму [11, 12]. При подозрении на несахарный диабет следует назначить анализ на определение удельного веса и осмолярности мочи, тест на водную депривацию, пробу по Зимницкому, а также определить концентрацию антидиуретического гормона в крови [13].

Обязательным является морфо-иммунологическое исследование опухолевого субстрата при инициальной диагностике ГКЛ. Выполнение молекулярно-генетического исследования в целях определения мутаций гена *BRAF* у всех пациентов с подозрением на

ГКЛ в настоящее время является стандартом диагностики [14].

Минимальный инструментальный спектр исследований должен включать в себя рентгенографию органов грудной клетки и костей скелета, а также ультразвуковое исследование брюшной полости, особенно у детей раннего возраста. Магнитно-резонансную (МРТ) или компьютерную (КТ) томографию головного мозга следует проводить пациентам с дисфункцией гипофиза, неврологическими симптомами или поражениями черепа [11].

Стандартный подход к терапии впервые выявленного гистиоцитоза из клеток Лангерганса

Терапия впервые выявленного ГКЛ проводится преднизолоном и различными химиопрепаратами в соответствии с протоколом LCH-III и в настоящее время является стандартом лечения ГКЛ [15]. По данным различных авторов, 5-летняя общая выживаемость пациентов с ГКЛ с поражением ОР составляет 84 %, без поражения ОР – 99 % [15].

Терапия 2-й линии

Рецидивы ГКЛ после терапии 1-й линии регистрируются у 29,9 % пациентов [16]. Общепринятых стандартов терапии 2-й линии ГКЛ в настоящий момент не существует. Прогноз у пациентов, оказавшихся рефрактерными к стандартной химиотерапии (ХТ) 1-й линии, может быть улучшен только применением высокотоксичной комбинированной ХТ препаратами 2-й линии терапии [17] и/или трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [18]. В настоящее время комбинация высоких доз цитозин-арабинозида и 2-хлордезоксиденозина является основным режимом «терапии спасения» у детей с рефрактерным течением ГКЛ, что выражается увеличением показателя выживаемости среди пациентов с данным заболеванием [17].

Французское пилотное исследование F. Bernard et al. из Университетского госпиталя Монпелье в 2005 г. продемонстрировало эффективность применения комбинированной ХТ 2-хлордезоксиденозином и цитозин-арабинозидом у детей с рефрактерным течением ГКЛ. В исследование были включены 10 пациентов, 4 мальчика и 6 девочек, с медианой возраста на момент постановки диагноза 6 мес. Схема лечения включала не менее 2 курсов ХТ цитозин-арабинозидом 1000 мг/м²/сут и 2-хлордезоксиденозином 9 мг/м²/сут в течение 5 дней каждые 4 нед. После 2 курсов терапии проводилась оценка эффекта. В случае плохого ответа пациенты получали 3-й курс, в случае неудовлетворительного ответа решался вопрос о проведении 4-го курса. При хорошем ответе на лечение следующим этапом была поддерживающая терапия. Семь пациентов получили не менее 2 курсов ХТ в заявленном режиме. Всего в 3 случаях было проведено 4 курса ХТ, в 1 – 3 курса и еще 3 пациента получили 2 курса. Зарегистрировано 2 летальных исхода из-за сепсиса вскоре после получения 1-го курса ХТ и в 1 случае пациент был исключен из исследования и получил в качестве лечения другой режим ХТ с последующей аллогенной трансплантацией костного мозга, но впоследствии умер в посттрансплантационном периоде [19]. Таким образом, авторы демонстрируют хорошие результаты в улучшении выживаемости пациентов с рефрактерным ГКЛ с применением вышеуказанного режима ХТ, однако летальный исход от септических осложнений отмечался у 2 из 10 больных.

В 2013 г. группой исследователей во главе с А. Abraham были опубликованы данные, в которых описано применение клофарабина у детей с рефрактерным течением ГКЛ в качестве «терапии спасения». Клофарабин показал хорошую переносимость и эффективность в ходе многочисленных клинических исследований при лейкозах, рефрактерных к другим аналогам дезоксиаденозина [20, 21]. В ретроспективном исследовании приведены 6 клинических случаев рецидива ГКЛ с поражением ОР. Лечение больных проводилось клофарабином. Предшествующая терапия рецидивов ГКЛ у этих больных включала цитозин-арабинозид и 2-хлордезоксиденозин. Клофарабин использовался в монорежиме и вводился в дозе 25–30 мг/м²/сут в течение 5 дней с интервалом 4 нед, всего 6 циклов ХТ. Четыре пациента достигли полной ремиссии, которая сохранялась более 1 года, 1 больной умер от прогрессии ГКЛ, и у 1 пациента после завершения лечения клофарабином был выявлен рецидив заболевания. Случаев летального исхода, связанных с применением клофарабина, в данном исследовании зафиксировано не было. Следовательно, клофарабин является одной из возможных опций в лечении рецидивов ГКЛ [21].

Таргетная терапия

Согласно литературным данным, мутация в гене *BRAF* связана с более высоким риском рефрактерного или рецидивирующего течения заболевания у пациентов как с моно-, так и с мультисистемным поражением при ГКЛ [22]. В 2010 г. G. Badalian-Very et al. были опубликованы результаты исследования, которое показало, что примерно у 60 % пациентов с диагнозом ГКЛ были обнаружены мутации *BRAF-V600E* [23]. Ген *BRAF* контролирует выработку белка BRAF, который является частью сигнального пути RAS/MAPK. Данный сигнальный путь регулирует пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз клеток. При наличии мутаций в гене *BRAF* мутантный белок BRAF обеспечивает непрерывный сигнал к клеточному ядру и делает возможным неконтролируемый рост и дифференцировку патологических клеток Лангерганса. Обнаружение мутации в гене *BRAF* сделало возможным использование BRAF-ингибитора, противоопухолевого препарата вемурафениба у пациентов, нуждающихся в альтернативных методах лечения [24]. Пациенты с мутациями в гене *BRAF* плохо отвечают на терапию 1-й линии и нуждаются в использовании «терапии спасения» [25]. Таргетная терапия BRAF-ингибиторами продолжает активно изучаться. Для пациентов с первично-рефрактерным течением заболевания, а также с многократными рецидивами ГКЛ таргетные подходы в терапии являются альтернативными и эффективными вариантами лечения [23].

В 2019 г. группой исследователей во главе с J. Donadieu были опубликованы результаты по оценке эффективности терапии вемурафенибом при реф-

рактерном мультисистемном ГКЛ у детей. В исследовании были включены 54 ребенка, 28 мальчиков и 26 девочек из 12 стран с диагнозом ГКЛ и подтвержденной мутацией *BRAF-V600E*. У 44 (81 %) больных отмечалось поражение ОР (костный мозг, селезенка, печень). Медиана возраста на момент начала лечения вемурафенибом составила 1,8 года. Пациенты получали вемурафениб перорально в дозе 10 мг/кг 2 раза в день в течение не менее 8 нед. Через 8 нед после оценки эффекта от проведенной терапии согласно критериям, используемым Международным обществом по изучению гистиоцитозов, у 38 (70 %) детей был достигнут полный ответ, у 16 (30 %) – частичный. В дальнейшем эффективность терапии вемурафенибом оценивалась только у 30 пациентов, 24 ребенка прекратили лечение и перешли на другую линию терапии. После прекращения терапии вемурафенибом у 24 пациентов из 30 произошло прогрессирование ГКЛ. Таким образом, у большинства больных после прекращения приема вемурафениба наблюдалось прогрессирование ГКЛ. Исследователями был сделан вывод о возможном использовании вемурафениба в качестве промежуточного варианта лечения перед более эффективным с точки зрения консолидации терапевтическим подходом [26].

У больных ГКЛ с отсутствием мутации *V600E* в гене *BRAF* в 2014 г. группой исследователей из Великобритании в 27,5 % случаев было обнаружено наличие мутации в гене *MAP2K1* [27]. Мутации *V600E* в гене *BRAF*, а также мутации в гене *MAP2K1* выявляются при таких онкологических заболеваниях, как меланома, гепатоцеллюлярная карцинома, различные формы глиом [28–31]. Для группы больных с мутациями в гене *MAP2K1* была разработана таргетная терапия МЕК-ингибиторами, среди которых наиболее активно используются препараты кобиметиниб и траметиниб [32]. Опыт использования МЕК-ингибиторов у больных с ГКЛ на сегодняшний день ограничен, также отсутствуют данные об эффективности данной терапии у детей.

В 2022 г. Е.А. Бурцев и Г.О. Бронин опубликовали результаты исследования по применению МЕК-ингибиторов в терапии ГКЛ у 8 детей с различными его формами, получавших ранее программную ХТ по протоколу LCN-IV, у которых на фоне лечения или после его окончания отмечалась прогрессия основного заболевания. Препарат кобиметиниб назначался перорально в дозе 1 мг/кг/сут детям старше 14 лет и/или весом более 40 кг – в дозе 60 мг/сут. При оценке ответа получены удовлетворительные результаты: частичный ответ на лечение достигнут у 5 больных из 8, при этом терапия была ассоциирована с высокой частотой возникновения побочных реакций. Только у 1 пациента при контрольном обследовании зафиксировано прогрессирование заболевания. Медиана наблюдения составила 16 мес [33].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Другим многообещающим подходом в терапии пациентов с рефрактерным течением ГКЛ является аллогенная ТГСК из-за своего эффекта «трансплантат против опухоли». В ретроспективном анализе, проведенном Р.А. Veys et al., сообщается о 87 пациентах с рефрактерным течением ГКЛ, перенесших аллогенную ТГСК. Информация о них была представлена в базе данных Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) и European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). В качестве доноров использовались сиблинги, совместимые по HLA, гаплоидентичные доноры, а также HLA-совместимые неродственные доноры. Двадцати пациентам ТГСК была проведена до 2000 г. Из них 18 больных получили схемы с использованием миелоаблативного режима кондиционирования (МАК). Средний возраст на момент трансплантации для этой когорты составлял 2 года. Использовались схемы кондиционирования, включающие тотальное облучение тела (TOT), или схемы без использования лучевой терапии, содержащие бусульфан. В качестве профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) применялись режимы, содержащие циклоспорин. Впоследствии 13 из 18 пациентов умерли, 3 от рецидива основного заболевания и 10 от осложнений, связанных с ТГСК. Период наблюдения оставшихся 5 живых пациентов составил 14,5 года. У 4 из них наблюдался полный донорский химеризм. Также за указанный период только 2 пациента, в возрасте 2 и 3 лет на момент трансплантации, получили немиелоаблативный режим кондиционирования (НМАК): низкие дозы лучевой терапии при проведении TOT, циклофосфамид с антитимоцитарным иммуноглобулином и циклоспоринсодержащую профилактику РТПХ. Оба умерли в ранние сроки после ТГСК, 1 – от инфекционного осложнения, причина смерти другого неизвестна [18]. Среди пациентов, перенесших ТГСК в период с 2000 по 2013 г., 41 больной получил схемы с использованием МАК (бусульфан с циклофосфамидом или флударабином) и 26 – НМАК (мелфалан с флударабином). Средний возраст детей на момент ТГСК для обеих групп составлял 2 года. Летальный исход после ТГСК с использованием МАК отмечался у 11 (26 %) пациентов из 41. При этом 3 больных умерли от рецидива ГКЛ и 8 – от осложнений, связанных с трансплантацией. Девятнадцать из 26 пациентов живы после проведения ТГСК (получили НМАК). Из 7 больных, которые умерли, в 1 случае летальный исход был обусловлен рецидивом основного заболевания, а остальные 6 – осложнениями, связанными с ТГСК. В данном исследовании авторами не было обнаружено различий в выживаемости между пациентами, перенесшими ТГСК с использованием МАК и НМАК. Таким образом, ТГСК может быть использована в качестве терапии 2-й линии у пациентов

с рефрактерным течением ГКЛ, однако оптимальный вариант режима кондиционирования остается неясным [18].

Обсуждение

В настоящее время не существует стандартного протокола лечения пациентов с ГКЛ, которые оказались рефрактерными к терапии 1-й линии или имеют рецидивирующее течение заболевания. В качестве «терапии спасения» одним из перспективных режимов является комбинация цитозин-арабинозида и 2-хлордезоксиденозина. Тем не менее значимыми побочными эффектами при использовании этой схемы остаются гематологическая токсичность, а также тяжелые инфекционные осложнения [17]. В литера-

туре описаны случаи, показывающие эффективность монотерапии клофарabiном у пациентов, у которых не удалось добиться стойкого ответа на схему, включающую цитозин-арабинозид и 2-хлордезоксиденозин [34]. Альтернативным методом лечения при обнаружении мутации *BRAF-V600E* является таргетная терапия с использованием ингибитора BRAF-киназы вемурафениба. В связи с малым количеством клинических данных оптимальные дозы и продолжительность таргетной терапии не определены [24]. Также одним из многообещающих подходов в лечении пациентов с рефрактерным течением ГКЛ является аллогенная ТГСК, но вопрос оптимального варианта режима кондиционирования перед проведением ТГСК в настоящее время остается нерешенным [18].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Karis J., Bernstrand C., Fadeel B., Henter J.-I. The incidence of langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm Count, Sweden 1992–2001. In: Proceedings of the XIX meeting of the histiocyte society. Philadelphia, 2003. P. 21.
- Monsereenusorn C., Rodriguez-Galindo C. Clinical characteristics and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29:853–73. doi: 10.1016/j.hoc.2015.06.005.
- Haupt R., Minkov M., Astigarraga I., Schäfer E., Nanduri V., Jubran R., Egeler R.M., Janka G., Micic D., Rodriguez-Galindo C., Van Gool S., Visser J., Weitzman S., Donadieu J.; Euro Histiocytosis Network. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(2):175–84. doi: 10.1002/pbc.24367.
- Gadner H., Grois N., Arico M., Broadbent V., Ceci A., Jakobson A., Komp D., Michaelis J., Nicholson S., Pötschger U., Pritchard J., Ladisch S.; Histiocyte Society. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr.* 2001;138:728–34. doi: 10.1067/mpd.2001.111331.
- Gadner H., Grois N., Pötschger U., Minkov M., Arico M., Braier J., Broadbent V., Donadieu J., Henter J.-I., McCarter R., Ladisch S.; Histiocyte Society. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood.* 2007;111:2556–62. doi: 10.1182/blood-2007-08-106211.
- Minkov M., Grois N., Heitger A., Pötschger U., Westermeier T., Gadner H.; DAL-HX Study Group. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol.* 2002;39:581–5. doi: 10.1002/mpo.10166.
- Ronceray L., Pötschger U., Janka G., Gadner H., Minkov M.; German Society for Pediatric Hematology and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: Effect on course and outcome. *J Pediatr.* 2012;161:129–33. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.12.035.
- Braier J., Latella A., Balancini B., Castaños C., Rosso D., Chantada G., Ripoli M., Goldberg J. Outcome in children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43:765–9. doi: 10.1002/pbc.20112.
- Евсеев Д.А., Калинина И.И., Ускова Н.Г., Самарин А.Е., Райкина Е.В., Салимова Т.Ю., Байдильдина Д.Д., Горонкова О.В., Митрофанова А.М., Масчан М.А., Масчан А.А. Применение превентивного плевродеза у пациента с гистиоцитозом из клеток Лангерганса с поражением легких. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2018;17(3):74–80. doi: 10.24287/1726-1708-2018-17-3-74-80. [Evseev D.A., Kalinina I.I., Uskova N.G., Samarin A.E., Raykina E.V., Salimova T.Yu., Baydildina D.D., Goronkova O.V., Mitrofanova A.M., Maschan M.A., Maschan A.A. The use of preventive pleurodesis in patient with Langerhans-cell histiocytosis with lung involvement: the case report and the review. *Voprosi gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(3):74–80. (In Russ.).]
- Weitzman S., Egeler R.M. Langerhans cell histiocytosis: update for the pediatrician. *Curr Opin Pediatr.* 2008;20:23–9. doi: 10.1097/MOP.0b013e3282f45ba4.
- Donadieu J., Chalard F., Jeziorski E. Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13:1309–22. doi: 10.1517/14656566.2012.688028.
- Satter E.K., High W.A. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:291–5. doi: 10.1111/j.1525-1470.2008.00669.x.
- Grifo A.H. Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2009;26:41–7. doi: 10.1177/1043454208323915.
- McClain K.L. Treatment of Langerhans cell histiocytosis. In: Post TW, editor. *Up To Date.* Waltham, MA. Accessed 22 June 2019.
- Gadner H., Minkov M., Grois N., Pötschger U., Thiem E., Arico M., Astigarraga I., Braier J., Donadieu J., Henter J.-I., Janka-Schaub G., McClain K.L., Weitzman S., Windebank K., Ladisch S.; Histiocyte Society. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2013;121(25):5006–14. doi: 10.1182/blood-2012-09-455774.
- Cui L., Wang C.J., Lian H.Y., Zhang L., Ma H.H., Wang D., Chen F.F., Zhang Q., Yang Y., Wei A., Huang X.T., Zhu T., Wang T.Y., Li Z.G., Zhang R. Clinical outcomes and prognostic risk factors of Langerhans cell histiocytosis in children: Results from the BCH-LCH 2014 protocol study. *Am J Hematol.* 2023;98(4):598–607. doi: 10.1002/ajh.26829.
- Donadieu J., Bernard F., van Noesel M., Barkaoui M., Bardet O., Mura R., Arico M., Piguet C., Gandemer V., Armari Alla C., Clausen N., Jeziorski E., Lambilliotte A., Weitzman S., Henter J.I., Van Den Bos C.; Salvage Group of the Histiocyte Society. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: Results of an international phase 2 study. *Blood.* 2015;126:1415–23. doi: 10.1182/blood-2015-03-635151.
- Veys P.A., Nanduri V., Baker K.S., He W., Bandini G., Biondi A., Dalissier A., Davis J.H., Eames G.M., Egeler R.M., Filipovich A.H., Fischer A., Jürgens H., Krance R., Lanino E., Leung W.H., Matthes S., Michel G., Orchard P.J., Pieczonka A., Ringden O., Schlegel P.G., Sirvent A., Vetterranta K., Eapen M. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: Outcome by intensity of conditioning. *Br J Haematol.* 2015;169:711–8. doi: 10.1111/bjh.13347.

19. Bernard F., Thomas C., Bernard Y., Munzer M., Parker J.L., Ouache M., Colin V.M., Perel Y., Chastagner P., Vermynen C., Donadieu J. Multicentre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with hematological dysfunction. *Eur J Cancer*. 2005;41:2682–9. doi: 10.1016/j.ejca.2005.02.007.
20. Steiner P.G., Meyers P.A., Steiner L.J., Jeha S. Clofarabine induced durable complete remission in heavily pretreated adolescents with relapsed and refractory leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:656–8. doi: 10.1097/MPH.0b013e318142b94b.
21. Abraham A., Alsultan A., Jeng M., Rodriguez-Galindo C., Campbell P.K. Clofarabine Salvage Therapy for Refractory High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:e19–22. doi: 10.1002/pbc.24436.
22. Berres M.L., Lim K.P., Peters T., Price J., Takizawa H., Salmon H., Idoyaga J., Ruzo A., Lupo P.J., Hicks M.J., Shih A., Simko S.J., Abhyankar H., Chakraborty R., Leboeuf M., Beltrão M., Lira S.A., Heym K.M., Bigley V., Collin M., Manz M.G., McClain K., Merad M., Allen C.E. *BRAF-V600E* expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*. 2014;211:669–83. doi: 10.1084/jem.20130977.
23. Badalian-Very G., Vergilio J.A., Degar B.A., MacConaill L.E., Brandner B., Calicchio M.L., Kuo F.C., Ligon A.H., Stevenson K.E., Kehoe S.M., Garraway L.A., Hahn W.C., Meyerson M., Fleming M.D., Rollins B.J. Recurrent *BRAF* Mutations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Blood* 2010;116(11):1919–23. doi: 10.1182/blood-2010-04-279083.
24. Chakraborty R., Hampton O.A., Shen X., Simko S.J., Shih A., Abhyankar H., Lim K.P.H., Covington K.R., Trevino L., Dewal N., Muzny D.M., Doddapaneni H., Hu J., Wang L., Lupo P.J., Hicks M.J., Bonilla D.L., Dwyer K.C., Berres M.-L., Poulidakos P.I., Merad M., McClain K.L., Wheeler D.A., Allen C.E., Parsons D.W. Mutually Exclusive Recurrent Somatic Mutations in *MAP2K1* and *BRAF* Support a Central Role for ERK Activation in LCH Pathogenesis. *Blood* 2014;124(19):3007–15. doi: 10.1182/blood-2014-05-577825.
25. Heritier S., Emile J.F., Barkaoui M.A., Thomas C., Fraïtag S., Boudjemaa S., Renaud F., Moreau A., Peuchmaur M., Chassagne-Clément C., Dijoud F., Rigau V., Moshous D., Lambilliotte A., Mazingue F., Kebaili K., Miron J., Jeziorski E., Plat G., Aladjidi N., Ferster A., Pacquement H., Galambrun C., Brugières L., Leverger G., Mansuy L., Paillard C., Deville A., Armari-Alla C., Lutun A., Gillibert-Yvert M., Stephan J.-L., Cohen-Aubart F., Haroche J., Pellier I., Millot F., Lescoeur B., Gandemer V., Bodemer C., Lacave R., Hélias-Rodzewicz Z., Taly V., Geissmann F., Donadieu J. *BRAF* mutation correlates with high-risk Langerhans cell histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol*. 2016;34:3023–30. doi: 10.1200/JCO.2015.65.9508.
26. Donadieu J., Larabi I.A., Tardieu M., Visser J., Hutter C., Sieni E., Kabbara N., Barkaoui M., Miron J., Chalard F., Milne P., Haroche J., Cohen F., Hélias-Rodzewicz Z., Simon N., Jehanne M., Kolenova A., Pagnier A., Aladjidi N., Schneider P., Plat G., Lutun A., Sonntagbauer A., Lehrnbecher T., Ferster A., Efremova V., Ahlmann M., Blanc L., Nicholson J., Lambilliotte A., Boudiaf H., Lissat A., Svojcgr K., Bernard F., Elitzur S., Golan M., Evseev D., Maschan M., Idbah A., Slater O., Minkov M., Taly V., Collin M., Alvarez J.C., Emile J.F., Hériter S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2857–65. doi: 10.1200/JCO.19.00456.
27. Brown N.A., Furtado L.V., Betz B.L., Kiel M.J., Weigelin H.C., Lim M.S., Elenitoba-Johnson K.S.J. High prevalence of somatic *MAP2K1* mutations in *BRAF V600E*-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2014;124(10):1655–8. doi: 10.1182/blood-2014-05-577361.
28. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., Davies M.A., Barkoh B.A., Galbincea J.M., Yao H., Lazar A.J., Aldape K.D., Medeiros L.J., Luthra R. Frequency and Spectrum of *BRAF* Mutations in a Retrospective, Single-Institution Study of 1112 Cases of Melanoma. *J Mol Diagn*. 2013;15(2):220–6. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.10.002.
29. Hodis E., Watson I.R., Kryukov G.V., Arold S.T., Imielski M., Theurillat J.P., Nickerson E., Auclair D., Li L., Place C., Dicara D., Ramos A.H., Lawrence M.S., Cibulskis K., Sivachenko A., Voet D., Saksena G., Stransky N., Onofrio R.C., Winckler W., Ardlie K., Wagle N., Wargo J., Chong K., Morton D.L., Stemke-Hale K., Chen G., Noble M., Meyerson M., Ladbury J.E., Davies M.A., Gershenwald J.E., Wagner S.N., Hoon D.S.B., Schadendorf D., Lander E.S., Gabriel S.B., Getz G., Garraway L.A., Chin L. A Landscape of Driver Mutations in Melanoma. *Cell*. 2012;150(2):251–63. doi: 10.1016/j.cell.2012.06.024.
30. Yang S., Liu G. Targeting the Ras/Raf/MEK/ERK pathway in hepatocellular carcinoma. *Oncol Lett*. 2017;13(3):1041–7. doi: 10.3892/ol.2017.5557.
31. Se W.L., Mukherjee J. Targeting the RAS-RAF-MEK-ERK Signaling Pathway in Gliomas. In: *Handbook of Brain Tumor Chemotherapy, Molecular Therapeutics and Immunotherapy*, 2018. Pp. 323–332. doi: 10.1016/b978-0-12-812100-9.00022-x.
32. Yaeger R., Corcoran R.B. Targeting Alterations in the RAF-MEK Pathway. *Cancer Discov*. 2019;9(3):329–41. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-1321.
33. Бурцев Е.А., Бронин Г.О. MEK-ингибиторы в терапии гистиоцитоза из клеток Лангерганса. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2022;9(3):42–7. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-3-42-47. [Burtsev E.A., Bronin G.O. MEK-inhibitors in treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):42–7. (In Russ.)].
34. Simko S.J., Tran H.D., Jones J., Bilgi M., Beaupin L.K., Coulter D., Garrington T., McCavit T.L., Moore C., Rivera-Ortegón F., Shaffer L., Stork L., Turcotte L., Welsh E.C., Hicks M.J., McClain K.L., Allen C.E. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai–Dorfman disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61:479–87. doi: 10.1002/pbc.24772.

Статья поступила в редакцию: 07.02.2023. Принята в печать: 01.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 07.02.2023. Accepted for publication: 01.05.2023.

Клиническое наблюдение перстневидноклеточного рака желудка у ребенка. Эндоскопическая диагностика

В.В. Лозовая¹, О.А. Гусарова¹, О.А. Малихова^{1,2}, Н.С. Бесова¹, А.М. Сулейманова¹, Ю.В. Синягина¹, А.О. Туманян¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контактные данные: Ольга Андреевна Гусарова o.a.gusarova@mail.ru

Злокачественные новообразования (ЗНО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у детей встречаются крайне редко и составляют 1,2 % среди всех ЗНО. Согласно данным научной литературы, частота распространения рака желудка (РЖ) составляет не более чем 0,05 % среди всех случаев ЗНО ЖКТ у детей. В отечественной и зарубежной литературе описаны лишь единичные случаи РЖ у детей и подростков в возрасте от 10 до 18 лет. Клинические проявления заболевания, как и у пациентов в возрасте старше 18 лет, носят неспецифический характер – боли в эпигастрии, снижение аппетита, потеря массы тела, асцит, анемия, мелена и др. В связи с этим постановка диагноза происходит на поздних стадиях болезни и, следовательно, характеризуется неблагоприятным прогнозом. Перстневидноклеточный РЖ (ПКРЖ) является редким гистологическим подтипом аденокарциномы и встречается, как правило, у людей в возрасте от 20 до 40 лет. В данной работе представлен редкий случай развития ПКРЖ у ребенка 14 лет.

Ключевые слова: перстневидноклеточный рак, рак желудка, детская онкология, эндоскопическая диагностика, эндосонографическое исследование, рентгенологическая диагностика, лечение

Для цитирования: Лозовая В.В., Гусарова О.А., Малихова О.А., Бесова Н.С., Сулейманова А.М., Синягина Ю.В., Туманян А.О. Клиническое наблюдение перстневидноклеточного рака желудка у ребенка. Эндоскопическая диагностика. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):99–106.

Информация об авторах

В.В. Лозовая: врач-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lega.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

О.А. Гусарова: врач-ординатор-эндоскопист эндоскопического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

О.А. Малихова: д.м.н., врач-эндоскопист, заведующая эндоскопическим отделением НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины РМАНПО, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

Н.С. Бесова: к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 2 отдела лекарственного лечения НИИ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: besovans@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Ю.В. Синягина: к.м.н., заведующая дневным стационаром с проведением химиотерапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: yanka007@mail.ru

А.О. Туманян: д.м.н., старший научный сотрудник поликлинического отделения НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

Вклад авторов

В.В. Лозовая, О.А. Гусарова: анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

О.А. Малихова, Н.С. Бесова, А.М. Сулейманова, Ю.В. Синягина, А.О. Туманян: научное редактирование статьи

A clinical case of signet ring cell carcinoma of stomach in a child. Endoscopic diagnostics

V.V. Lozovaya¹, O.A. Gusarova¹, O.A. Malikhova^{1,2}, N.S. Besova¹, A.M. Suleymanova¹, Yu.V. Sinyagina¹, A.O. Tumanyan¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia; Bld. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Malignant neoplasms (MNP) of the gastrointestinal tract in children are extremely rare and account for 1.2 % of all MNP. According to world literature, the incidence of gastric cancer is no more than 0.05 % of all cases of MNP of the gastrointestinal tract in children. In national and foreign literature, only isolated cases of stomach cancer in children and adolescents aged 10 to 18 years are described. Clinical manifestations of the disease, as in patients over the age of 18, are non-specific – epigastric pain, loss of appetite, weight loss, ascites, anemia, melena and others. In this regard, the diagnosis occurs at the late stages of the disease and, therefore, is characterized by an unfavorable prognosis. Gastric signet ring cell carcinoma (SRCC) is an uncommon histologic subtype of adenocarcinoma and usually occurs in people aged 20 to 40 years. We would like to report an extremely rare case of SRCC in a 14-year-old child.

Key words: ring cell carcinoma, gastric cancer, pediatric oncology, endoscopic diagnostics, endosonographic examination, radiological diagnostics, treatment

For citation: Lozovaya V.V., Gusarova O.A., Malikhova O.A., Besova N.S., Suleymanova A.M., Sinyagina Yu.V., Tumanyan A.O. A clinical case of signet ring cell carcinoma of stomach in a child. Endoscopic diagnostics. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):99–106.

Information about the authors

V.V. Lozovaya: Endoscopist of Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lera.lozovaya@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6262-7763>

O.A. Gusarova: Resident of Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: o.a.gusarova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6179-1115>

O.A. Malikhova: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine at Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: malikhova@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0829-7809>

N.S. Besova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Department of Antitumor Drug Therapy No. 2 Department of Drug Treatment at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: besovans@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1693-0523>

A.M. Suleymanova: Researcher, Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

Yu.V. Sinyagina: Head of the Day Hospital with Chemotherapy of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: yanka007@mail.ru

A.O. Tumanyan: Dr. of Sci. (Med.), Senior Researcher Outpatient Department of the N.N. Trapeznikov Research Institute of Clinical Oncology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: tumanyan.armen.o@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5863-5197>

Authors' contributions

V.V. Lozovaya, O.A. Gusarova: analysis of 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. Malikhova, N.S. Besova, A.M. Suleymanova, Yu.V. Sinyagina, A.O. Tumanyan: 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.

Актуальность

Рак желудка (РЖ) является одной из самых распространенных причин заболеваемости и смертности среди взрослого населения во всем мире, однако у детей встречается крайне редко и составляет 0,05 % среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1–3]. Клинические проявления РЖ у детей аналогичны таковым у взрослых и носят неспецифический характер: боль в животе, рвота, мелена, потеря массы тела; однако этиология заболевания изучена недостаточно и, вероятнее всего, обусловлена молекулярными механизмами [4, 5]. Такие наследственные заболевания, как синдром Линча, ювенильный полипоз и синдром Пейтца–Егерса приводят к развитию РЖ в 1–13 %, 21 % и 29 % наблюдений соответственно [6]. В качестве фактора риска у детей в настоящее время рассматривается персистенция *H. pylori*, что вызывает хроническое активное воспаление и атрофию слизистой оболочки преимущественно антрального отдела желудка [7–9]. Исследования показали, что дети, инфицированные *H. pylori* в очень раннем возрасте, имели более высокий риск развития РЖ, особенно при наличии отягощенного семейного анамнеза [10, 11]. Влияние других факторов риска (высокое потребление соли, копченостей, нитратов и углеводов, группа крови) у детей в настоящее время не изучено [8]. Многоцентровые международные исследования показали, что менее 5 % случаев РЖ встречаются у пациентов в возрасте до 40 лет, из которых в 81,1 % – в возрасте от 30 до 39 лет и в 18,9 % – в возрастной группе от 20 до 29 лет [12]. В зарубежной литературе есть лишь единичные сообщения о РЖ у детей. Так, Sasaki et al. ранее сообщали о 22 случаях первичной аденокар-

циномы желудка у пациентов в возрасте до 21 года, а в исследовании Lu et al. говорится о 16 случаях РЖ у больных в возрасте до 18 лет. Во всех случаях диагноз был установлен на поздней стадии заболевания, в связи с чем средняя продолжительность жизни составила менее 6 мес [13, 14]. Согласно данным исследования Kim et al., своевременная диагностика РЖ на ранних стадиях болезни, вне зависимости от возраста пациентов, является благоприятным прогностическим фактором [15].

Наиболее агрессивной формой РЖ являются перстневидноклеточные опухоли (ПКРЖ), являющиеся отдельным гистологическим подтипом аденокарциномы и встречающиеся, как правило, у пациентов молодого возраста (от 20 до 40 лет). ПКРЖ характеризуется агрессивным клиническим течением, связанным с мультицентричным поражением органа, высокими темпами опухолевого роста, выраженным инфильтративным внутривисцеральным характером распространения, ранней лимфогенной и перитонеальной диссеминацией [16–19]. Результаты лечения ПКРЖ у взрослых являются неудовлетворительными в связи с развитием раннего рецидива в 61–65 % случаев после полного удаления первичной опухоли и расширенной лимфодиссекцией до D3 [20].

В данной статье представлен редкий клинический случай ПКРЖ у девочки 14 лет.

Клиническое наблюдение

В июне 2022 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России была направлена **девочка 14 лет** с жалобами, предъявляемыми в течение последнего года, на постоянные боли в эпигастрии, периодическую рвоту, субфебрильную температуру, похудение на 3 кг, анорек-

сию и быструю утомляемость. При эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) по месту жительства пациентке был установлен диагноз: язвенная болезнь желудка, в связи с чем была назначена противоязвенная медикаментозная терапия, в течение 3 мес, без существенного эффекта. Согласно данным анамнеза наследственность по онкологическим заболеваниямотягощена – у брата отца диагностирован рак прямой кишки в возрасте 18 лет. Однако по данным молекулярно-генетического исследования (ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови) патогенных клинически значимых мутаций в гене CDH1 выявлено не было.

При физикальном осмотре ребенок худой, ослабленный, живот умеренно вздут в области эпигастрия. В общем и биохимическом анализах крови отмечается снижение уровня гемоглобина до 11,9 г/дл, железодефицитная анемия. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Лабораторно отмечалось повышение уровня ракового антигена 72-4 (СА 72-4) – 31,64 Ед/мл (норма < 6,7 Ед/мл). Раковый эмбриональный антиген (РЭА), раковый антиген 19-9 (СА 19-9) – в пределах референсных значений. Для оценки распространенности опухолевого процесса проведено дообследование (ЭГДС с биопсией образования, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП), компьютерная томография (КТ) ОБП и малого таза, позитронно-эмиссионная КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (ФДГ) (ПЭТ/КТ).

По данным ЭГДС в верхней и средней трети тела желудка по задней стенке определяется язвенно-инфильтративная опухоль с подрывтыми крупнобугристыми инфильтрированными краями, с глубоким язвенным дефектом в центре, размерами более 3,0 см в диаметре, дно которого покрыто густым налетом фибрина (рис. 1). При инструментальной пальпации опухоль каменистой плотности, неподвижная, стенки желудка в зоне опухоли утолщены, ригидные. При осмотре в узкоспектральном режиме iScan, основанном на выборочном поглощении гемоглобина крови определенных волн видимого спектра света, в зоне язвенного дефекта определяется аморфность, бесструктурность ямочного рисунка, в зоне опухолевой инфильтрации – ямочный рисунок расширен, прослеживается (рис. 2, 3).

Выполнена множественная ступенчатая биопсия из дна язвенного дефекта, стоит отметить, что взятие биопсийного материала из зоны опухолевой инфильтрации нецелесообразно и может иметь ложноотрицательный результат в связи с распространением опухоли по подслизистому слою. По результатам патоморфологического исследования установлен диагноз: ПКРЖ, тест на *H. pylori* отрицательный (рис. 4–6).

При эндосонографическом исследовании со сканированием радиальным ЭХО-эндоскопом в зоне опухоли на уровне верхней и средней трети тела желудка отмечается утолщение стенки от 9 до 16–18 мм за счет гипоехогенного образования, исходящего из слизистой оболочки и распространяющегося на все слои стенки желудка. В зоне язвенного дефекта опухоли дифференцировка слоев стенки желудка отсутствует, в зоне инфильтративных изменений, перифокально язвенного

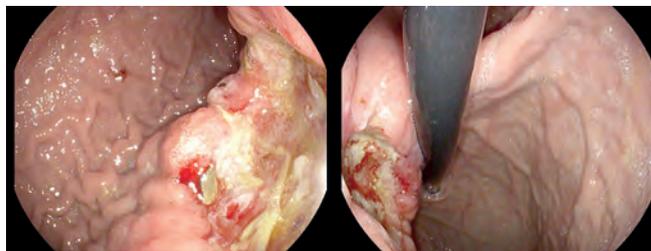


Рис. 1. Осмотр в режиме iScan SE

Fig. 1. Examination in iScan SE

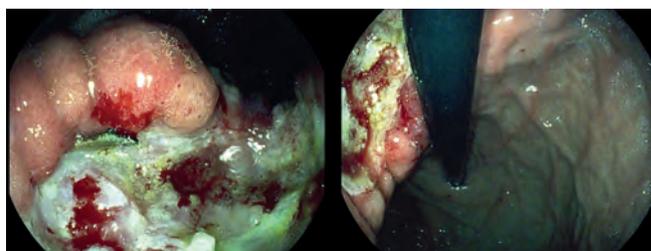


Рис. 2. Осмотр в режиме iScan TE

Fig. 2. Examination in iScan TE

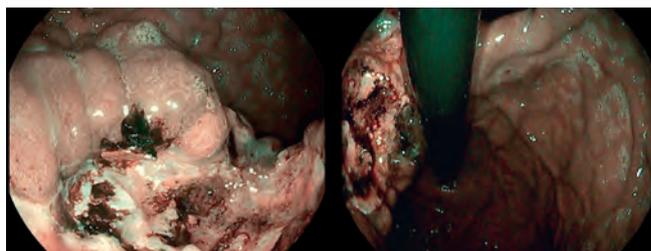


Рис. 3. Осмотр в режиме iScan OE

Fig. 3. Examination in iScan OE

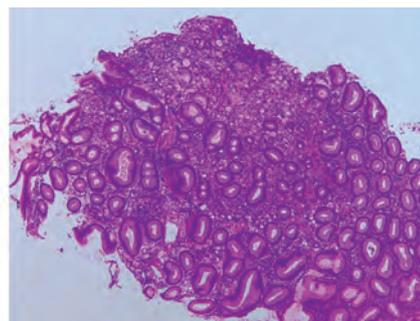


Рис. 4. Окраска гематоксилином и эозином, × 50

Fig. 4. Stained with hematoxylin and eosin, × 50

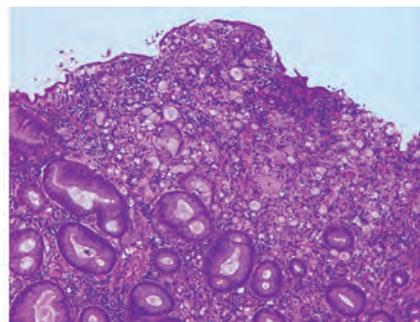


Рис. 5. Окраска гематоксилином и эозином, × 100

Fig. 5. Stained with hematoxylin and eosin, × 100

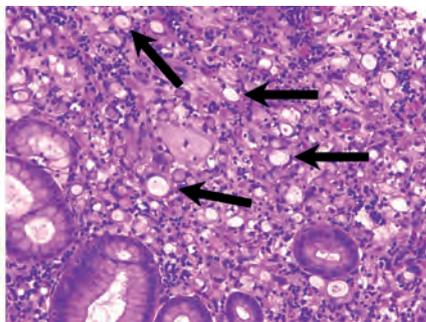


Рис. 6. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Стрелки указывают на перстневидные клетки со смещенными, эксцентрично расположенными гиперхромными ядрами за счет увеличения интраплазматического муцина и нарушения ядерно-цитоплазматического соотношения

Fig. 6. Stained with hematoxylin and eosin, $\times 200$. Arrows indicate signet ring cells with displaced, eccentrically located hyperchromatic nuclei due to an increase in intraplasmic mucin and a violation of the nuclear-cytoplasmic ratio

дефекта структура слизистой оболочки сохранена, отмечается значительное утолщение подслизистого слоя и распространение опухолевой инфильтрации на остальные слои стенки желудка (дифференцировка слоев отсутствует). Парагастральная клетчатка уплотнена, определяются множественные увеличенные регионарные лимфатические узлы (ЛУ) овальной и округлой формы, с гипо- и анэхогенной структурой, размерами от 4 до 9 мм в диаметре, иT4N1 (рис. 7).

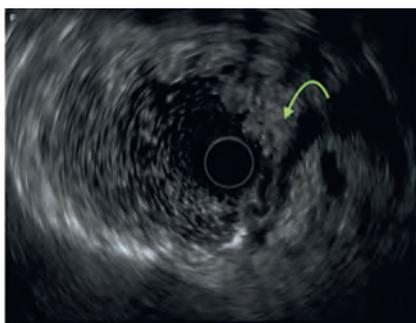


Рис. 7. Эндосонографическое исследование. Стрелка указывает на измененную утолщенную стенку желудка за счет гипоехогенного образования, исходящего из слизистой оболочки и распространяющегося на все слои стенки желудка. Дифференцировка слоев в зоне опухоли отсутствует

Fig. 7. Endosonographic picture. The arrow points to an altered thickened stomach wall due to a hypoechoic mass originating from the mucosa and extending to all layers of the stomach wall. There is no differentiation of layers in the tumor zone

По данным УЗИ ОБП определяются деформация желчного пузыря и диффузные изменения поджелудочной железы неспецифического характера. На уровне селезенки видны увеличенные измененные регионарные ЛУ размерами до 6,0 мм в диаметре. Левый яичник увеличен в размерах до 46 \times 45 \times 48 мм, округлой формы, структура которого представлена измененной солидной тканью, правый яичник — без особенностей.

По результатам КТОБП и малого таза с внутривенным контрастированием отмечается утолщение задней стенки желудка до 17 мм на протяжении 60 мм, множественные увеличенные регионарные ЛУ (желудочные до 20 \times 10 мм, селезеночные до 14 \times 9 мм, панкреатические до 10 мм в диаметре) (рис. 8, 9).



Рис. 8. КТ ОБП. Стрелками указано неравномерное и циркулярное утолщение стенок тела желудка от 1,0 до 2,3 см, множественные увеличенные парагастральные ЛУ вдоль малой кривизны желудка

Fig. 8. CT of the abdominal organs. The arrows indicate uneven and circular thickening of the walls of the body of the stomach from 1.0 to 2.3 cm, multiple enlarged paraaortic nodes along the lesser curvature of the stomach



Рис. 9. КТ ОБП. Стрелкой указана зона изъязвления стенки желудка

Fig. 9. CT of the abdominal organs. The arrow indicates the area of ulceration of the stomach wall

По результатам ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в неравномерно утолщенных до 17 мм стенках желудка отмечается накопление SUV_{max} 4,04. В парагастральной, парапанкреатической клетчатках, воротах селезенки определяются множественные ЛУ наибольшими размерами до 19 мм с SUV_{max} 1,99. Левый яичник увеличен в размерах, отмечается диффузное неравномерное накопление SUV_{max} 3,27.

На основании комплексного обследования установлен окончательный диагноз: ПКРЖ, T4N2M1 (метастатическое поражение регионарных ЛУ, большого сальника, левого яичника), IV стадия. Учитывая распространенность опухолевого процесса и морфологическую верификацию диагноза, пациенту на 1-м этапе лечения рекомендовано проведение полихимиотерапии (ПХТ) по схеме FLOT. После 2 курсов ПХТ проведено контрольное обследование для оценки динамики опухолевого процесса.

При ЭГДС в верхней и средней трети тела желудка по задней стенке определяется ранее описываемая язвенно-инфильтративная опухоль с подрывными

инфильтрированными краями, с разрыхленной поверхностью, с глубоким язвенным дефектом в центре, размерами около 1,5 см в диаметре, дно которого покрыто густым налетом фибрина. При инструментальной пальпации опухоль каменной плотности, локально рыхлой консистенции, неподвижная, стенки желудка в зоне опухоли утолщены, ригидные. Визуально отмечается существенное уменьшение размеров опухоли (рис. 10).

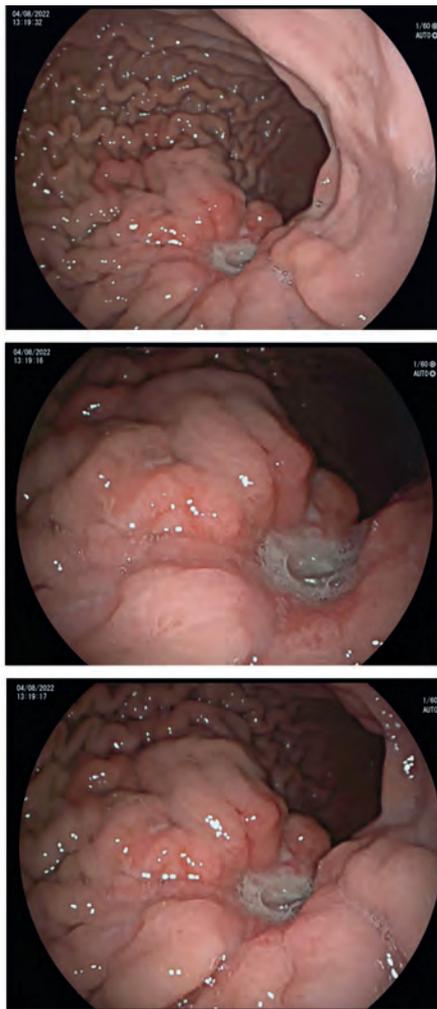


Рис. 10. ЭГДС (осмотр в режиме белого света)

Fig. 10. Esophagogastroduodenoscopy (examination in white light)

При эндосонографическом исследовании (сканирование радиальным ЭХО-эндоскопом в зоне опухоли) на уровне верхней и средней трети тела желудка отмечается утолщение стенки до 10 мм за счет гипохойного образования, исходящего из слизистой оболочки и распространяющегося на подслизистый, мышечный и субсерозный слои стенки желудка. В зоне язвенного дефекта опухоли толщина стенки желудка – 16 мм, контуры серозной оболочки нарушены, бугристые. В парагастральной клетчатке определяются множественные увеличенные регионарные ЛУ овальной и округлой формы, с гипо- и анэхогенной структурой, размерами от 4 до 9 мм в диаметре (рис. 11).

По результатам КТ ОБП и малого таза в динамике отмечается неравномерное утолщение стенок тела желудка, менее выраженное в сравнении с инициальным

исследованием, толщина пораженных стенок желудка уменьшилась с 2,3 до 1,7 см. Размеры большинства ранее определяемых увеличенных парагастральных ЛУ уменьшились, единичные ЛУ сохраняются без видимой динамики (рис. 12).



Рис. 11. Эндосонографическое исследование. Стрелка указывает на измененную утолщенную стенку желудка за счет гипохойного образования, исходящего из слизистой оболочки и распространяющегося на все слои стенки желудка. Дифференцировка слоев в зоне опухоли отсутствует

Fig. 11. Endosonographic picture. The arrow points to an altered thickened stomach wall due to a hypochoic mass originating from the mucosa and extending to all layers of the stomach wall. There is no differentiation of layers in the tumor zone

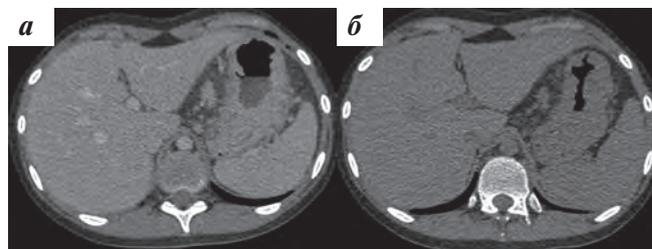


Рис. 12. КТ ОБП: а – инициальное исследование; б – после 2 курсов ПХТ

Fig. 12. CT of the abdominal organs: а – initial CT-scans; б – CT-scans after 2 cycles of chemotherapy

Обсуждение

ЗНО ЖКТ у детей встречаются крайне редко и в основном представлены стромальными опухолями желудка, тератомой, лимфомой и т. д. [21, 22]. Согласно Национальной базе данных по раку (National Cancer Data Base, США), из всех случаев развития аденокарциномы желудка на долю пациентов ≤ 21 года приходится всего 0,10 % наблюдений. ПКРЖ является редким гистологическим подтипом низкодифференцированной аденокарциномы, характеризуется высокой степенью злокачественности и встречается преимущественно у пациентов в возрасте от 20 до 40 лет [6]. Редкость данной патологии в детском возрасте, а также ограниченное количество исследований, изучающих оптимальные схемы терапии и долгосрочные результаты, привели к отсутствию на сегодняшний день стандартных подходов к диагностике и терапии этого типа опухолей у детей. Подходы к терапии ПКРЖ у пациентов детского возраста основаны на стандартах лечения взрослых пациентов.

В случаях резектабельного РЖ хирургическое лечение в объеме радикальной гастрэктомии с диссекцией

ЛУ D2 является наиболее оптимальным вариантом, однако частота развития рецидивов заболевания в течение 2 лет от момента проведения оперативного вмешательства остается высокой. Исследования, посвященные изучению вопроса о целесообразности проведения расширенной лимфодиссекции до D3, не показали существенных результатов по улучшению прогноза заболевания, в связи с чем стандартом хирургического лечения является гастрэктомия с лимфодиссекцией D2 [7, 8, 23]. Проведение предоперационной химиолучевой терапии (ХЛТ) или послеоперационной адъювантной ХЛТ существенно улучшают выживаемость данной группы пациентов [24]. В случаях нерезектабельного РЖ, в частности, как в нашем клиническом наблюдении, основным методом лечения является проведение химиотерапии [6].

В целях определения показаний к проведению таргетной терапии данной группе пациентов рекомендовано выполнение дополнительных иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований — исследование белка к рецепторам HER2/neu или определение амплификации гена *HER2*, микросателлитной нестабильности и экспрессии PD-L1 [25–28].

Следует отметить, что большинство случаев ПКРЖ, дебютирующих у пациентов в возрасте до 40 лет, в 30–50 % клинических наблюдений связаны со специфическими мутациями в гене *CDH1*, ведущими к потере функции гена и, как результат, — к увеличению скорости клеточной пролиферации. Мутации в гене *CDH1* связаны с наследственным диффузным РЖ [29–31]. В связи отягощенным анамнезом и дебютом заболевания в раннем возрасте нашей пациентке было проведено генетическое исследование, по результатам которого патогенные мутации в гене *CDH1* отсутствовали.

Всем больным с диагнозом РЖ необходимо проведение лабораторных и инструментальных диагностических исследований [6]. Наиболее информативным инструментальным методом диагностики РЖ, в частности ПКРЖ, является эндоскопический, позволяющий определять не только локализацию, размеры, макроскопический тип опухоли, но и проводить дифференциальную диагностику с другими новообразованиями желудка [6]. Проведение стандартной ЭГДС при осмотре в режиме белого света не всегда позволяет обнаружить изменения, характерные для ЗНО, в связи с чем обязательным является проведение комплексного эндоскопического исследования

с применением всех уточняющих методов эндоскопической диагностики, таких как осмотр в режиме узкоспектральной визуализации, увеличения, сочетанного осмотра в режимах увеличения и узкоспектральной визуализации, проведение эндосонографического исследования [32]. При осмотре в режиме узкоспектральной визуализации и увеличения в участках подслизистой опухолевой инфильтрации характерными для ПКРЖ являются изменения архитектоники ямочного и сосудистого рисунков в виде расширения желудочных полей без изменения структуры ямок эпителия, появления в структуре опухоли множественных извитых ангулированных микрососудов [31, 33]. Также в структуре опухоли могут определяться единичные или множественные язвенные дефекты и эрозированные участки. При инструментальной пальпации отмечаются каменная плотность опухоли, утолщение и ригидность стенок желудка, отсутствие перистальтики и фрагментация тканей при биопсии. При подслизистом инфильтративном росте опухоли стандартная щипцовая биопсия может давать ложноотрицательные результаты, в связи с чем повторное получение материала должно осуществляться методом глубокой ступенчатой биопсии [6]. Эндосонографическими особенностями ПКРЖ являются выраженное утолщение подслизистого слоя, мультицентричность поражения и метастатическая трансформация регионарных ЛУ, характеризующихся гипоехогенной структурой, различной формой и размерами, сливающихся между собой с формированием конгломератов на более поздних стадиях болезни [6, 34, 35].

Заключение

Несмотря на уменьшение размеров опухоли согласно данным стандартного эндоскопического и эндосонографического исследований, данных КТ, учитывая стадию опухолевого процесса, морфологическую верификацию диагноза, прогноз у данного пациента расценивается как неблагоприятный.

Представленный клинический случай вызывает особенный интерес в связи с редкой частотой встречаемости РЖ у детей. К сожалению, в связи с отсутствием специфических симптомов заболевания, низкой онкологической настороженностью врачей первичного звена, пациенту был ошибочно установлен диагноз «язвенная болезнь желудка», в связи с чем специфическое лечение было начато спустя 1 год от первичного обращения за медицинской помощью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Brecht I.B., Graf N., Schweinitz D.V., Fruhwald M.C., Bielack S.S., Schneider D.T. Networking for children and adolescents with very rare tumors: foundation of the GROH pediatric rare tumor group. *Klinische Padiatrie*. 2009;221(3):181–5. doi: 10.1155/2014/527471.
- Zhang W., Liang W.Q., Cai A.Z., Wang P.P., Xi H.Q., Liu G.X., Wei B. Clinicopathological characteristics of gastric cancer in adolescents aged 10–24 years: 17-year experience of 17 years in a single institute. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2020;23(10):963–8. doi: 10.3760/cma.j.cn.441530-20190918-00351.
- Al-Hussaini A., AlGhamdi S., Alsaaran R., Al-Kasim F., Habib Z., Ourfali N. Gastric adenocarcinoma presenting with gastric outlet obstruction in a child. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014;2014:527471. doi: 10.1155/2014/527471.
- Chang V.Y., Federman N., Martinez-Agosto J., Tatishchev S.F., Nelson S.F. Whole exome sequencing of pediatric gastric adenocarcinoma reveals an atypical presentation of Li-Fraumeni syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:570–4. doi: 10.1002/psc.24316.
- Lee Y.T., Ng E.K., Hung L.C., Chung S.C., Ching J.Y., Chan W.Y., Chu W.C., Sung J.J. Accuracy of endoscopic ultrasonography in diagnosing ascites and predicting peritoneal metastases in gastric cancer patients. *Gut*. 2005;54:1541–5. doi: 10.1136/gut.2004.055772.
- Ассоциация онкологов России, Российское общество клинической онкологии. Клинические рекомендации «Рак желудка». М., 2020. 95 с. [Association of Oncologists of Russia, Russian Society of Clinical Oncology. Clinical guidelines “Stomach cancer”. М., 2020. 95 p. (In Russ.)].
- Harting M.T., Blakely M.L., Herzog C.E., Lally K.P., Ajani J.A., Andrassy R.J. Treatment issues in pediatric gastric adenocarcinoma. *J Pediatr Surg*. 2004;39(8):8–10. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2004.04.043.
- Subbiah V., Varadhachary G., Herzog C.E., Huh W.W. Gastric adenocarcinoma in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:524–7. doi: 10.1002/psc.23051.
- Kato S., Kikuchi S., Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter*. 2008;13:278–81. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00611.x.
- Brenner H., Arndt V., Stürmer T., Stegmaier C., Ziegler H., Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer*. 2000;88(2):274–9. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<274::aid-cnrc5>3.0.co;2-9.
- Blaser M.J., Chyou P.H., Nomura A. Age at establishment of *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma, gastric ulcer, and duodenal ulcer risk. *Cancer Res*. 1995;55(3):562–5. PMID: 7834625.
- Mauad E.C., Nogueira J.L., Souza J.M., Wohnrath D.R., Oliveira A.T., Colli G., Colli A.M. Gastric Cancer in Young Adults. *Rev Bras Cancerol*. 2000;46(3):299–304. doi: 10.32635/2176-9745.RBC.2000v46n3.
- Sasaki H., Sasano H., Ohi R., Imaizumi M., Shineha R., Nakamura M., Shibuya D., Hayashi Y. Adenocarcinoma at the esophageal gastric junction arising in an 11-year-old girl. *Pathol Int*. 1999;49(12):1109–13. doi: 10.1046/j.1440-1827.1999.00993.x.
- Lu J., Huang C.M., Zheng C.H., Li P., Xie J.W., Wang J.B., Lin J.X. Gastric carcinoma in a 12-year-old girl: a case report and literature review. *Zhonghua Weichang Waike Zazhi*. 2012;15(9):967–70. PMID: 22990936.
- Kim D.Y., Ryu S.Y., Kim Y.J., Kim S.K. Clinicopathological characteristics of gastric carcinoma in young patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;388(4):245–9. doi: 10.1007/s00423-003-0387-1.
- Shin S.Y., Park H., Chae S.W., Woo H.Y. Microangiopathic hemolytic anemia as the first manifestation of metastatic signet ring cell carcinoma of unknown origin: a case report and review of literature. *Korean J Lab Med*. 2011;31(3):157–61. doi: 10.3343/kjlm.2011.31.3.157.
- Chu P.G., Weiss L.M. Immunohistochemical characterization of signet-ring cell carcinomas of the stomach, breast, and colon. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):884–92. doi: 10.1309/A09E-RYMF-R64N-ERDW.
- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8. doi: 10.1111/his.13975.
- Pernot S., Voron T., Perkins G., Lagorce-Pages C., Berger A., Taieb J. Signet-ring cell carcinoma of the stomach: impact on prognosis and specific therapeutic challenge. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11428–38. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11428.
- Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Абдихакимов А.Н. Рак желудка: предоперационное обследование и актуальные вопросы стадирования. *Практическая онкология*. 2003;3:9–17. [Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Abdikhakimov A.N. Gastric cancer: preoperative examination and topical staging issues. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology*. 2003;3:9–17. (In Russ.)].
- Curtis J.L., Burns R.C., Wang L., Mahour G.H., Ford H.R. Primary gastric tumors of infancy and childhood: 54-year experience at a single institution. *J Pediatr Surg*. 2008;43(8):1487–93. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2007.11.016.
- Tessler R.A., Dellinger M., Richards M.K., Goldin A.B., Beierle E.A., Doski J.J., Goldfarb M., Langer M., Nuchtern J.G., Raval M.V., Vasudevan S., Gow K.W. Pediatric gastric adenocarcinoma: A National Cancer Data Base review. *J Pediatr Surg*. 2019;54(5):1029–34. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.01.048.
- Slotta J.E., Heine S., Kauffels A., Krenn T., Grünhage F., Wagner M., Graf N., Schilling M.K., Schuld J. Gastroctomy with isoperistaltic jejunal parallel pouch in a 15-year-old adolescent boy with gastric adenocarcinoma and autosomal recessive agammaglobulinemia. *J Pediatr Surg*. 2011;46:e21–4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.06.005.
- Varadhachary G., Ajani J.A. Preoperative and adjuvant therapies for upper gastrointestinal cancers. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2005;5:719–25. doi: 10.1586/14737140.5.4.719.
- Bartley A.N., Washington M.K., Colasacco C., Ventura C.B., Ismaila N., Benson A.B. 3rd, Carrato A., Gulley M.L., Jain D., Kakar S., Mackay H., Streutker C., Tang L., Troxell M., Ajani J.A. HER2 testing and clinical decision making in gastroesophageal adenocarcinoma: guideline from the College of American Pathologists, American Society of Clinical Pathology, and American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017;35(4):446–64. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836.
- Bartley A.N., Fitzgibbons P.L., Broaddus R.R., Shi C. Template for Reporting Results of DNA Mismatch Repair Testing in Patients Being Considered for Checkpoint Inhibitor Immunotherapy. *College of American Pathologists* 2018;1–2.
- Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., Skora A.D., Luber B.S., Azad N.S., Laheru D., Biedrzycki B., Donehower R.C., Zaheer A., Fisher G.A., Crocenzi T.S., Lee J.J., Duffy S.M., Goldberg R.M., de la Chapelle A., Koshiji M., Bhaijee F., Hübner T., Hruban R.H., Wood L.D., Cuka N., Pardoll D.M., Papadopoulos N., Kinzler K.W., Zhou S., Cornish T.C., Taube J.M., Anders R.A., Eshleman J.R., Vogelstein B., Diaz L.A. Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20. doi: 10.1056/NEJMoal500596.
- Joshi S.S., Badgwell B.D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):264–79. doi: 10.3322/caac.21657.
- Blair V.R., McLeod M., Carneiro F., Coit D.G., D’Addario J.L., van Dieren J.M., Harris K.L., Hoogerbrugge N., Oliveira C., van der Post R.S., Arnold J., Benusiglio P.R., Bisseling T.M., Boussioutas A., Cats A., Charlton A., Schreiber K.E.C., Davis J.L., Pietro M.D., Fitzgerald R.C., Ford J.M., Gamet K., Gullo I., Hardwick R.H., Huntsman D.G., Kaurah P., Kupfer S.S., Latchford A., Mansfield P.F., Nakajima T., Parry S., Rossaak J., Sugimura H., Svrcek M., Tischkowitz M., Ushijima T., Yamada H., Yang H.K., Claydon A., Figueiredo J., Paringatai K., Seruca R., Bougen-Zhukov N., Brew T., Busija S., Carneiro P., DeGregorio L., Fisher H., Gardner E., Godwin T.D., Holm K.N., Humar B., Lintott C.J., Monroe E.C., Muller M.D., Norero E., Nouri Y., Paredes J., Sanches J.M., Schulpen E., Ribeiro A.S., Sporel A., Whitworth J., Zhang L., Reeve A.E., Guilford P. Hereditary diffuse gastric cancer: updated

- clinical practice guidelines. *Lancet Oncol.* 2020;21(8):e386–97. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.
30. Joshi S.S., Badgwell B.D. Current treatment and recent progress in gastric cancer. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):264–79. doi: 10.3322/caac.21657.
31. Namikawa K., Kawachi H., Tsugeno Y., Nakajima T., Fujisaki J. Detection of multiple intramucosal signet-ring cell carcinomas by white-light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow-band imaging in a hereditary diffuse gastric cancer patient with a CDH1 germline mutation. *VideoGIE.* 2021;13(6(4)):163–6. doi: 10.1016/j.vgie.2020.11.020.
32. Fujiyoshi M.R.A., Inoue H., Fujiyoshi Y., Nishikawa Y., Toshimori A., Shimamura Y., Tanabe M., Ikeda H., Onimaru M. Endoscopic Classifications of Early Gastric Cancer: A Literature Review. *Cancers.* 2022;14(1):100. doi: 10.3390/cancers14010100.
33. Phalanusitthepha C., Grimes K.L., Ikeda H., Sato H., Sato C., Hokierti C., Inoue H. Endoscopic features of early-stage signet-ring-cell carcinoma of the stomach. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7(7):741–6. doi: 10.4253/wjge.v7.i7.741.
34. Zhou H., Li M. The Value of Gastric Cancer Staging by Endoscopic Ultrasonography Features in the Diagnosis of Gastroenterology. *Comput Math Methods Med.* 2022;18(2022):6192190. doi: 10.1155/2022/6192190.
35. Morgant S., Artru P., Oudjit A., Lourenco N., Pasquer A., Walter T., Gornet J.M., Rouquette A., Brezault C., Coriat R. Endoscopic ultrasound efficacy in staging gastric linitis plastica lesion: a retrospective multicentric French study. *Ann Transl Med.* 2021;9(1):50. doi: 10.21037/atm-20-3474.

Статья поступила в редакцию: 20.08.2022. Принята в печать: 20.05.2023.

Article was received by the editorial staff: 20.08.2022. Accepted for publication: 20.05.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-107-111>



Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (г. Санкт-Петербург, 31 марта 2023 г., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России)

Для цитирования: Резолюция научно-практической конференции с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (г. Санкт-Петербург, 31 марта 2023 г., ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России). *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2023;10(2):107–11.

Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation “Targeted and immunotherapy of tumors of the central nervous system in children” (St. Petersburg, March 31, 2023, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia)

For citation: Resolution of the Scientific and Practical Conference with international participation “Targeted and immunotherapy of tumors of the central nervous system in children” (St. Petersburg, March 31, 2023, Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Health of Russia). *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology.* 2023;10(2):107–11.

31 марта 2023 г. в Санкт-Петербурге состоялась научно-практическая конференция с международным участием «Таргетная и иммунотерапия опухолей центральной нервной системы у детей» (далее – Конференция). Организаторы мероприятия: НЦМУ «Центр персонализированной медицины» при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Российское общество детских онкологов и гематологов (далее – РОДОГ).

Участниками Конференции стали ведущие специалисты в области нейроонкологии у детей (руководители центров диагностики и лечения на базе федеральных и субъектов центров, главные детские внештатные специалисты онкологи Санкт-Петербурга и Ленинградской области). Цель мероприятия – улучшение результатов лечения детей со злокачественными новообразованиями (далее – ЗНО) центральной нервной системы (далее – ЦНС), формирование персонализированного подхода.

Врачи-эксперты – участники Конференции:

М.Б. Белогурова – д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова;

К.Ф. Бойко – врач-детский онколог, заведующий отделением общей онкологии и химиотерапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

Н.А. Воробьев – к.м.н., врач-онколог, врач-радиолог, заведующий отделением протонной лучевой терапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

В.А. Григоренко – врач-радиотерапевт, заведующий радиотерапевтическим отделением НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Р.В. Грозов – к.м.н., врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомической лабораторией лечебно-реабилитационного комплекса ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Ю.В. Диникина – к.м.н., врач-детский онколог, заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

А.Е. Друй – к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

О.Г. Желудкова – д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, главный научный сотрудник ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ;

Ю.М. Забродская – д.м.н., заведующая НИЛ патоморфологии нервной системы, заведующая референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

И.В. Казанцев – к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России;

А.В. Ким – д.м.н., врач-нейрохирург, заведующий отделением нейрохирургии для детей № 7 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

К.И. Киргизов – к.м.н., врач-детский онколог, заместитель директора НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

С.А. Кулева – д.м.н., профессор, врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Э.В. Кумирова – д.м.н., профессор, врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»;

Ю.М. Мареева – врач-детский онколог, научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Д.А. Моргачева – врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Л.И. Папуша – к.м.н., врач-детский онколог, ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России;

Г.Г. Радулеску – врач-детский онколог отделения химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова;

М.В. Рыжова – д.м.н., врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России;

А.В. Смирнова – врач-рентгенолог отделения МРТ онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина;

А.Ю. Смирнова – врач-детский онколог отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

А.З. Столпнер – председатель правления ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина.

Конференция была проведена в гибридном формате с участием более 200 слушателей из субъектов Российской Федерации (врачей-детских онкологов, нейрохирургов, морфологов, специалистов молекулярно-генетической диагностики, рентгенологов, лучевых терапевтов, педиатров).

Заслушано 17 выступлений, посвященных наиболее значимым и нерешенным вопросам использования современных диагностических и терапевтических методов в клинической практике.

Специалистами были рассмотрены вопросы диагностики синдромов предрасположенности к ЗНО ЦНС, а также лечебной тактики при их выявлении, были представлены особенности верификации данной группы заболеваний у детей с необходимостью применения комплексного подхода с включением морфологического, молекулярно-генетического тестирования. Также озвучены нерешенные вопросы в отношении финансирования и организации логистики при диагностике опухолей ЦНС у детей (в том числе с применением молекулярно-генетических методов).

Подробно обсуждены методы визуализации опухолей ЦНС у детей на различных этапах диагностики и лечения, при этом принципиальными вопросами являются использование современного оборудования и стандартных протоколов визуализации, контроль за толщиной срезов при исследовании головного и спинного мозга, последовательностью постконтрастных протоколов визуализации и возможностью выполнения исследований в условиях медикаментозной седации у детей раннего возраста.

В рамках дискуссии неоднократно подчеркивалась необходимость индивидуализации терапевтической

тактики в отношении каждого конкретного пациента в целях достижения максимальной эффективности терапии, снижения рисков ассоциированной ранней и отдаленной токсичности и повышения качества жизни больных и их семей. Эффективность применения таргетной и иммунотерапии при различных опухолях ЦНС у детей на основании международного опыта определяет необходимость включения ряда препаратов в клинические рекомендации (далее – КР) и стандарты лечения, в том числе в качестве первой линии терапии. Детально обсуждены особенности проведения лучевой терапии в детской нейроонкологии с определением очевидных преимуществ метода протонной лучевой терапии у пациентов с опухолями ЦНС в аспектах снижения токсичности на окружающие ткани и органы.

По результатам обсуждения участники Конференции единогласно приняли следующие положения.

Президиуму РОДОГ:

Создать группу по детской нейроонкологии для регулярного и эффективного обсуждения актуальных вопросов диагностики, лечения, реабилитации детей с опухолями ЦНС.

Срок – ноябрь 2023 г. (Конгресс РОДОГ).

Рабочей группе по опухолям ЦНС под эгидой РОДОГ:

1. Разработать стандартные протоколы визуализации в детской нейроонкологии при первичной диагностике ЗНО ЦНС, а также для оценки эффективности проводимой терапии.

2. Разработать стандартные рекомендации диагностики ЗНО ЦНС и синдромов предрасположенности к опухолевым заболеваниям с включением панельного высокопроизводительного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS, секвенирование нового поколения),

независимо от наличия регистрационных удостоверений, а также для определения мишеней для таргетной терапии (Приложение 1).

Срок – февраль 2024 г.

3. Подготовить обоснование, согласовать с главным внештатным детским специалистом онкологом-гематологом Минздрава России и направить в Министерство здравоохранения Российской Федерации следующие предложения:

- возможность применения метода метилирования ДНК у пациентов с труднодиагностируемыми случаями опухолей ЦНС, помимо гистологического и иммуногистохимического исследований, с учетом новой классификации ВОЗ 2021 г., учитывая необходимость применения расходного материала, оборудования и информационных ресурсов, не имеющих регистрации в России; а также определение источника финансирования и маршрутизации биологического материала.

Срок – декабрь 2023 г.

4. Составить, согласовать и утвердить график подготовки КР по диагностике и лечению ЗНО ЦНС.

Срок – декабрь 2023 г.

Президиуму РОДОГ, главному внештатному детскому специалисту онкологу-гематологу Минздрава России:

Контролировать выпуск и обновление КР по ЗНО ЦНС у детей.

Организаторам Школы по детской нейроонкологии на базе «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России (сентябрь 2023 г.):

Внести в план мероприятия обсуждение проектов КР по ЗНО ЦНС у детей.

Главным внештатным специалистам по профилю, руководителям стационаров и отделений, оказывающих специализированную помощь пациентам с опухолями ЦНС:

1. Осуществлять контроль за следующими положениями:

а) окончательная верификация диагноза опухоли ЦНС у детей должна в обязательном порядке включать проведение референс-диагностики в одном из референсных центров Российской Федерации по профилю;

б) оказание медицинской помощи пациентам со ЗНО ЦНС должно проводиться в соответствии с КР и протоколами лечения;

в) в лечении рецидива ЗНО ЦНС у детей целесообразно принимать решение о хирургическом лечении мультидисциплинарным консилиумом;

г) применение таргетной и иммунотерапии осуществлять при наличии показаний к использованию – наличие мишени, рецидив, отсутствие стандартной терапии;

д) у пациентов с опухолями ЦНС детского возраста предпочтительно применение протонной лучевой терапии – при медуллобластоме, при краниоспинальном облучении других опухолей ЦНС, у пациентов младше 6 лет с любым гистологическим вариантом опухоли ЦНС любого объема, кроме диффузной срединной глиомы ствола мозга, при хордодоме ската любой локализации независимо от возраста, а также других гистологических вариантах опухолей ЦНС с благоприятным прогнозом;

е) доступность и своевременность реабилитационных мероприятий пациентам с опухолями ЦНС в период и после завершения противоопухолевой терапии.

Заместитель директора НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова по научной работе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, к.м.н.

К.И. Киргизов

Главный научный сотрудник ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, д.м.н., профессор

О.Г. Желудкова

Заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», д.м.н., профессор

Э.В. Кумирова

Заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ СПб КНПЦ СВМП(о) им. Н.П. Напалкова, д.м.н., профессор

М.Б. Белогурова

Заведующая детским онкологическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, заведующая кафедрой онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПб ГПМУ Минздрава России, главный внештатный детский специалист онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, д.м.н., профессор

С.А. Кулева

Ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, к.м.н.

Л.И. Папуша

Заведующая патологоанатомическим отделением ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, д.м.н.

М.В. Рыжова

Заведующий отделением трансплантации костного мозга для детей № 2 НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, к.м.н.

И.В. Казанцев

Заведующий отделением протонной лучевой терапии онкологической клиники ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина, к.м.н.

Н.А. Воробьев

Заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, к.м.н.

Ю.В. Диникина

Для диагностики и обоснования назначения лекарственной терапии пациентам с нейроонкологическими заболеваниями должны проводиться молекулярно-генетические исследования. Методы молекулярно-генетических исследований допускают использование расходных материалов и оборудования, не имеющих регистрации в Российской Федерации.

Проведение молекулярно-генетических исследований должно быть включено в критерии оценки качества оказанной медицинской помощи.

Перечень используемых в нейроонкологии молекулярно-генетических исследований:

1. Метилирование ДНК с использованием набора Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip kit на приборе Illumina NextSeq 550 и анализом результатов на платформе molecularneuropathology.org с использованием версий v11b4/12.5 классификатора опухолей мозга.
2. Высокопроизводительное панельное ДНК-и РНК-секвенирование (NGS).
3. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.
4. Метилспецифическая полимеразная цепная реакция в режиме реального времени.
5. Мультиплексная полимеразная цепная реакция.
6. Флуоресцентная гибридизация *in situ*.
7. Секвенирование по Сэнгеру.

Показания к проведению метилирования ДНК: наличие опухоли, подозрительной на следующие нозологии:

1. Диффузная астроцитома с нарушениями *MYB/MYBL*.
2. G-34 глиобластома.
3. Диффузная глиома высокой степени злокачественности педиатрического типа с диким типом *H3* и *IDH*.
4. Полушарная глиома младенческого типа.
5. Глиома высокой степени злокачественности с пилоидными особенностями.
6. Астробластома с нарушением *MNI*.
7. Ганглиоглиома (в сложных случаях).
8. Десмопластическая инфантильная ганглиоглиома/астроцитома (в сложных случаях).
9. Дизэмбриопластическая нейроэпителиальная опухоль (в сложных случаях).
10. Диффузная глионейрональная опухоль с олигодендроглиомоподобными особенностями и ядерными кластерами.
11. Папиллярная глионейрональная опухоль (в сложных случаях).
12. Розеткоформирующая опухоль (в сложных случаях).

**Приложение 1.
Молекулярно-генетическая диагностика опухолей центральной нервной системы у детей**

13. Диффузная лептоменингеальная глионейрональная опухоль.
14. Центральная нейроцитома (в сложных случаях).
15. Экстравентрикулярная нейроцитома (в сложных случаях).
16. Липолейроцитомы мозжечка (в сложных случаях).
17. Эпендимомы задней черепной ямки группы А.
18. Эпендимомы задней черепной ямки группы В.
19. Миксопапиллярная эпендимома (в сложных случаях).
20. Субэпендимома (в сложных случаях).
21. Медуллобластома группы WNT.
22. Медуллобластома группы SHH.
23. Медуллобластома ни WNT, ни SHH, группа 3.
24. Медуллобластома ни WNT, ни SHH, группа 4.
25. Атипичная тератоидно-рабдоидная опухоль (для диагностики сложных случаев и для определения прогностической молекулярной группы).
26. Эмбриональная опухоль с многорядными розетками.
27. Нейробластома ЦНС с активацией *FOXR2*.
28. Опухоль ЦНС *BCOR* с внутренней тандемной дубликацией.
29. Опухоль паренхимы пинеальной железы промежуточной дифференцировки (в сложных случаях).
30. Папиллярная опухоль пинеальной области (в сложных случаях).
31. Десмопластическая миксоидная опухоль пинеальной области с мутацией *SMARCB1*.
32. Меланотическая злокачественная опухоль оболочек нерва (в сложных случаях).
33. Злокачественная опухоль оболочек периферического нерва (в сложных случаях).
34. Нейроэндокринная опухоль конечной нити (ранее называлась параганглиомой) (в сложных случаях).
35. Менингиома (в сложных случаях).
36. Интракраниальная саркома с мутацией *DICER1*.

Объект исследования – парафиновый блок или замороженная ткань.

Для оценки материала в парафиновом блоке необходимо наличие окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата, изготовленного с данного блока.

Для оценки замороженного материала необходимо изготовление криостатного среза из замороженной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином.

В заключении метилирования ДНК должна содержаться информация о метилиционном классе опухоли (или оговорка, что метилиционный класс определить не удалось), количественных изменениях на хромосомах и статусе метилирования гена *MGMT*.

При возможности заключение метилирования ДНК должно быть встроено в интегрированный многослойный диагноз с указанием гистологического строения опухоли, степени злокачественности, всей полученной молекулярной информации с указанием методов исследования и локализации опухоли.

Контроль качества исследования метилирования ДНК:

1. Качественный и количественный контроль выделенной ДНК.
2. Контроль качества полученных данных в виде обезличенных IDAT файлов производится автоматически прибором с мечением образцов плохого качества.
3. Контроль качества метилиционного класса производится по индексу соответствия.
4. Использование позитивных и негативных контролей.
5. Проведение подтверждающих исследований.

В случае, если не удалось определить метилиционный класс и поставить диагноз, показано использование графического ресурса t-SNE/UMAP для кластерирования опухоли.

В случае, если не удалось определить метилиционный класс и поставить диагноз, показано проведение высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS) для возможного выявления ключевых повторяющихся мутаций и слияний генов.

Показания к проведению высокопроизводительного панельного ДНК- и РНК-секвенирования (NGS):

1. Диагностический поиск ключевых повторяющихся мутаций;
2. Диагностический поиск ключевых слияний генов;
3. Поиск мишеней для таргетной терапии.

Объект исследования для соматических альтераций – парафиновый блок или замороженная ткань.

Для оценки материала в парафиновом блоке необходимо наличие окрашенного гематоксилином и эозином гистологического препарата, изготовленного с данного блока.

Для оценки замороженного материала необходимо изготовление криостатного среза из замороженной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином.

Объект исследования для герминальных наследственных альтераций – цельная венозная кровь в пробирке с EDTA в количестве до 4 мл.

В заключении ДНК- и РНК-секвенирования должна содержаться информация о панели исследуемых генов, программах, использованных для анализа данных, и выявленных находках/альтерациях.

При возможности ДНК- и РНК-секвенирование должно быть встроено в интегрированный многослойный диагноз с указанием гистологического строения опухоли, степени злокачественности, всей полученной молекулярной информации с указанием методов исследования и локализации опухоли.

Контроль качества исследования ДНК- и РНК-секвенирования:

1. Качественный и количественный контроль выделенной ДНК и РНК.
2. Контроль показателя целостности (степени деградации) ДНК и РНК.
3. Образцы с низкой концентрацией и высокой степенью деградации к дальнейшему NGS-исследованию не допускаются.
4. Контроль качества полученных библиотек с оценкой концентрации и длин библиотеки.
5. Контроль качества полученных данных после секвенирования (оценка среднего покрытия, минимального покрытия любого целевого региона, минимальное количество прочтений с мутацией и отсутствие непокрытых нуклеотидов в панели).
6. Использование позитивных и негативных контролей.
7. Проведение подтверждающих исследований.

Использование иммуногистохимического исследования и других молекулярных методов для выявления молекулярных альтераций:

1. Иммуногистохимическое исследование – мутантные протеины и слияния.
2. Флуоресцентная гибридизация *in situ* – количественные изменения, транслокации, слияния.
3. Полимеразная цепная реакция в режиме реального времени – точковые мутации, слияния генов.
4. Секвенирование по Сэнгеру – мутации генов, тандемные дубликации внутри экзонов.

Маршрутизация материала

Бандероль, содержащая упакованный хрупкий биоматериал (гистологические препараты, иммуногистохимические препараты, гистохимические препараты и парафиновые блоки от всех ранее проведенных операций) и клинические данные с указанием пола, возраста, локализации опухоли, отправляется для проведения гистологического, иммуногистохимического и молекулярного анализов с постановкой интегративного диагноза в следующие референс-центры (согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25 декабря 2020 г. № 1372 «Об организации функционирования референс-центров»):

1. ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
2. ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России.
3. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.
4. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
5. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.
6. ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-112-116>



Резолюция по итогам круглого стола «*NTRK*-позитивные опухоли: диагностика и лечение»

Для цитирования: Резолюция по итогам круглого стола «*NTRK*-позитивные опухоли: диагностика и лечение». Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):112–6.

Resolution on the results of the round table “*NTRK*-positive tumors: diagnosis and treatment”

For citation: Resolution on the results of the round table “*NTRK*-positive tumors: diagnosis and treatment”. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):112–6.

Молекулярно-направленная терапия открывает новые возможности для лечения солидных опухолей у детей, однако ряд вопросов еще остаются открытыми [1].

14 апреля 2023 г. в рамках II Школы по диагностике и лечению детей с редкими опухолями был про-

веден круглый стол с участием ведущих экспертов для обсуждения сложных вопросов, связанных с молекулярно-направленной терапией *NTRK*-перестроенных опухолей у детей. Круглый стол был проведен при поддержке АО «Рош-Москва».

В круглом столе приняли участие:

М.Б. Белогурова — д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова», e-mail: deton.hospital31@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7471-7181>

С.Р. Варфоломеева — д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>;

О.Г. Желудкова — д.м.н., профессор, эксперт ВАК по детской нейроонкологии, врач-детский онколог ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина и ГБУЗ НПЦ спец.мед.помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы, e-mail: clelud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-код: 4850-7788;

Д.Ю. Качанов — д.м.н., заместитель директора Института онкологии, радиологии и ядерной медицины и заведующий отделением клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: Denis.Kachanov@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3704-8783>, SPIN-код: 9878-5540;

Э.В. Кумирова — д.м.н., врач-детский онколог, заместитель главного врача по онкологии ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения города Москвы», главный научный сотрудник ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, научный консультант НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: k_ella2004@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6125-2410>;

Л.И. Папуша — к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая отделом оптимизации терапии опухолей центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, e-mail: lyudmila.papusha@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7750-5216>;

Г.Б. Сагоян — старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159;

А.М. Сулейманова — старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>.

***NTRK*-перестроенные опухоли**

Перестройки генов *NTRK1/2/3* описаны при различных типах опухолей у детей. Среди первичных опухолей центральной нервной системы (ЦНС) перестройки генов рецепторных тирозинкиназ встречаются при инфантильных глиомах высокой степени злокачественности, плеоморфных астроцитомах в раннем возрасте (до 3 лет), также описаны при глиомах низкой степени злокачественности у детей более старшего возраста [2]. Среди экстракраниальных солидных опухолей перестройки генов *NTRK* встречаются при различных типах сарком мягких тканей: инфантильная фибросаркома, воспалительная миофибробластическая опухоль и *NTRK*-перестроенные саркомы [3].

Таргетные препараты, действующие на онкогенные тирозинкиназы TRK, демонстрируют эффективность при различных солидных опухолях [1, 4, 5].

Данные клинического исследования энтректиниба у детей и подростков

Энтректиниб – высокоактивный ингибитор тирозинкиназ TRK/*ROS1*/*ALK*, разработанный для повышения эффективности лечения опухолей ЦНС [6].

Опубликованы обновленные данные по эффективности и безопасности энтректиниба у детей по результатам клинического исследования *STARTRK-NG*, в которое были включены пациенты в возрасте до 22 лет с рецидивирующими или рефрактерными экстракраниальными солидными опухолями или первичными опухолями ЦНС [7].

Популяция, на которой оценивали эффективность, составила 36 пациентов с опухолями, содержащими слияния таргетных генов *NTRK1/2/3* (63,9 %), *ROS1* (27,8 %) или *ALK* (8,3 %), медиана возраста составила 4,0 года (диапазон – 0–16,0 года). При медиане наблюдения 24,3 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,6–36,7) частота объективных ответов (ЧОО) составила 61,1 % (95 % ДИ 43,5–76,9), включая 9 полных (ПО) и 13 частичных (ЧО) ответов (табл. 1). Медиана длительности ответа (ДО) была равна 25,4 мес, а медиана времени до ответа – 1,9 мес. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 27,2 мес.

Таблица 1. Данные по эффективности энтректиниба

Показатель	Общая популяция эффективности* (<i>n</i> = 36)	Пациенты с <i>NTRK</i> -перестроенными опухолями (<i>n</i> = 23)	Пациенты с <i>ROS1</i> -перестроенными опухолями (<i>n</i> = 10)
ЧОО, <i>n</i> (%) [95 % ДИ]	22 (61,1) [43,5–76,9]	14 (60,9) [38,5–80,3]	7 (70,0) [34,8–93,3]
ПО	9 (25,0)	7 (30,4)	1 (10,0)
ЧО	13 (36,1)	7 (30,4)	6 (60,0)
Стабилизация заболевания (СЗ)	11 (30,6)	8 (34,8)	2 (20,0)
Прогрессия заболевания (ПЗ)	2 (5,6)	1 (4,3)	0
Не ПО/ПЗ	1 (2,8)	0	1 (10,0)
Медиана ДО, мес [95 % ДИ]	25,4 [16,2–НО]	25,4 [14,3–НО]	НО [16,2–НО]
Медиана времени до ответа, мес [95 % ДИ]	1,9 [1,8–1,9]	1,9 [1,8–1,9]	1,9 [1,7–3,7]
Медиана ВБП, мес [95 % ДИ]	27,2 [18,1–НО]	27,2 [16,1–НО]	НО [18,1–НО]
Медиана общей выживаемости, мес [95% ДИ]	НО [35,8–НО]	НО [28,6–НО]	НО [НО]

Примечание. * – включает также 3 больных с транслокациями *ALK* (2 пациента с воспалительной миофибробластической опухолью с транслокациями *DCTN1-ALK* и *KIF5B-ALK* и 1 пациент с глиомой высокой степени злокачественности с транслокацией *EML4-ALK*. Набор пациентов с опухолями с перестройками *ALK* был прекращен с вступления в действие версии Протокола № 6 в соответствии с планом исследования молекулы у взрослых пациентов и чтобы сфокусировать клиническую разработку на двух показаниях с потенциалом для одобрения.

У пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями ЧОО составила 60,9 % (*n* = 14/23; 95 % ДИ 38,5–80,3), медиана ДО была равна 25,4 мес, медиана времени до ответа – 1,9 мес, а медиана ВБП – 27,2 мес.

У пациентов с перестройкой *ROS1* в опухоли ЧОО составила 70,0 % (*n* = 7/10; 95 % ДИ 34,8–93,3), медианы ДО и ВБП не поддавались оценке, медиана времени до ответа составляла 1,9 мес.

Популяция для оценки безопасности включала 59 пациентов, медиана возраста составила 6,0 года (диапазон – 0–20,0 года). У 55 (93,2 %) из 59 больных зафиксировано ≥ 1 нежелательное явление, связанное с лечением (СЛНЯ), и у 31 (52,5 %) пациента отмечено СЛНЯ III/IV степени. Наиболее частым СЛНЯ было увеличение веса (*n* = 22; 37,3 %). Тринадцать (22,0 %) пациентов имели ≥ 1 перелом, все явления были II или III степени; у 4 больных были переломы, после которых они не успели восстановиться к моменту среза данных; исход перелома у 1 пациента был неизвестен. Не было отмечено смертей, связанных с нежелательными явлениями, и не было обнаружено новых сигналов безопасности. СЛНЯ привели к снижению дозы или прекращению лечения у 23,7 % и 11,9 % пациентов соответственно [7].

Предикторы эффективности терапии

Рецепторные тирозинкиназы TRK A/B/C являются родственными белками с высокой степенью гомологии молекул и сходными особенностями биологического поведения [8]. Однако особый интерес вызывает вопрос, существуют ли отличия в агрессивности опухоли, в том числе ответе на терапию TRK-ингибиторами, в зависимости от варианта перестройки гена *NTRK* или гена-партнера? В клиническое исследование энтректиниба были включены пациенты с опухолями с различными слияниями всех 3 генов *NTRK* (*ARHGEF-NTRK1*, *TPR-NTRK1*, *KIF21B-NTRK1*, *TPM3-NTRK1*, *GKAP-NTRK2*, *EML1-NTRK2*, *KANK1-NTRK2*, *BCR-NTRK2*, *ETV6-NTRK3*, *EML4-NTRK3*), и ответ опухоли на лечение наблюдался при всех вариантах транслокаций и не зависел от генотипа [7]. Также в клинической практике экспертов, принимавших участие в данном круглом столе,

ответ был отмечен у всех пациентов с перестройками генов *NTRK*, независимо от гена и варианта химерного транскрипта [9–13]. Тем не менее, возможно, что пока недостаточно данных для того, чтобы выявить определенные закономерности.

В клиническом исследовании энтректиниба, если пациенты не отвечали на терапию, это было связано с отсутствием экспрессии активного химерного транскрипта: например, хромосомная перестройка *PARP6-NTRK3* со сдвигом рамки считывания при десмопластической медуллобластоме. Перестройка со сдвигом рамки считывания не приводит к экспрессии активного химерного белка, она является отражением нестабильности опухолевого генома, а не драйвером опухолевого роста [1].

Интересным представляется изучение различий в поведении опухолей и ответе на терапию в зависимости от возраста, но на данный момент достоверных различий по возрасту в рамках клинического исследования не выявлено [7].

Также при применении энтректиниба в клиническом исследовании не было отмечено различий в показателях эффективности в зависимости от варианта опухоли. И первичные опухоли ЦНС, и экстракраниальные опухоли демонстрировали объективные ответы, при этом частота различных вариантов ответа и его длительности были сопоставимыми. Единственным надежным предиктором эффективности было наличие в опухоли таргетной перестройки одного из генов *NTRK* [7].

Использование энтректиниба в адьювантном режиме

Назначение TRK-ингибиторов в адьювантном режиме может быть рассмотрено в рамках врачебной комиссии в конкретном клиническом случае. В случае R1-резекции необходимо учитывать индивидуальную ситуацию и взвешивать все «за» и «против» назначения терапии в конкретном клиническом случае. По решению врачебной комиссии также возможно оставить пациента под тщательным динамическим наблюдением. Прекращение терапии может рассматриваться в случае выполнения хирургического лечения в объеме R0-резекции (с морфологически доказанными чистыми краями резекции).

Линия терапии

Решение о назначении препарата энтректиниб у конкретного пациента должно приниматься с учетом клинической ситуации, оценки пользы и риска, а также наличия вариантов стандартной терапии с доказанной эффективностью для данного типа опухоли [14].

В клиническое исследование энтректиниба включали пациентов с рефрактерными или рецидивирующими опухолями, большинство из которых были предлеченными. В популяции эффективности ($n = 36$) предшествующую химиотерапию проводили 19 (53 %) больным, моноклональные антитела получали 4 (11 %), лучевая терапия была выполнена у 8 (22%) пациентов до назначения энтректиниба [1].

Резистентность

В рамках клинического исследования энтректиниба не описано случаев развития резистентности, данные о резистентности к TRK-ингибиторам в настоящее время очень ограничены [1]. В реальной клинической практике эксперты также не сталкивались со случаями развития резистентности при применении энтректиниба у пациентов с *NTRK*-перестроенными опухолями, даже при длительности терапии более 2 лет, при этом у части больных отмечалась неэффективность предшествующих линий лечения с использованием цитостатических препаратов.

Тем не менее случаи резистентности к энтректинибу могут иметь место. В рамках круглого стола были представлены 2 клинических случая развития резистентности у пациентов с *ROS1*-положительными глиомами, что, возможно, связано с более агрессивной биологией данного типа опухолей [15]. Однако в клиническом исследовании энтректиниба не было показано различий в частоте достижения различных вариантов ответа и их длительности в зависимости от генов *NTRK* или *ROS1*, и на сегодняшний день пока недостаточно данных, чтобы выявить однозначные закономерности [7].

Для преодоления резистентности необходимы исследование вторичных мутаций в генах *NTRK* при прогрессировании, изучение механизмов резистентности, а также разработка и внедрение в клиническую практику ингибиторов 2–3-го поколений [16]. Также может быть рассмотрено применение локальной лучевой терапии при прогрессировании глиальных опухолей ЦНС, если ранее она не проводилась.

Редукция дозы

При развитии нежелательных явлений предусмотрена редукция дозы энтректиниба. В клиническом исследовании допускалось 2 ступени снижения дозы (табл. 2) [17]. Необходимо обсуждать с родителями контроль диеты у детей, у которых идет набор веса на фоне применения энтректиниба.

Рекомендуемая дозировка для детей была рассчитана на основе данных фармакокинетики у взрослых и зависит от активности ферментных систем [18]. На сегодняшний день нет данных о дозозависимой эффективности энтректиниба у детей, однако для того чтобы ответить на вопрос о потенциальном снижении эффективности при редукции дозы, необходим дальнейший сбор данных.

Длительность терапии

Вопрос длительности терапии при достижении ПО является предметом горячих дискуссий по всему миру. В клиническом исследовании энтректиниба придерживались очень консервативного подхода и прекращение терапии разрешалось только после 2 лет приема препарата, включая как минимум 6 мес терапии от момента достижения ПО. Необходимы дальнейшие исследования и получение данных при более длительном периоде наблюдения за пациентами.

Таблица 2. Алгоритм снижения дозы энтректиниба для капсул 100 и 200 мг [17]

Категория	Площадь поверхности тела (м ²)	Начальная доза	Первое снижение дозы	Второе снижение дозы
I	0,43–0,50	100 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю ^а	100 мг 1 раз/сут в течение 3 дней каждую неделю ^б
II	0,51–0,80	200 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю ^а	100 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю ^а
III	0,81–1,10	300 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут
IV	1,11–1,50	400 мг 1 раз/сут	300 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут в течение 5 дней каждую неделю ^а
V	≥ 1,51	600 мг 1 раз/сут	400 мг 1 раз/сут	200 мг 1 раз/сут

Примечание. ^а – 5 дней каждую неделю: понедельник, среда, пятница, суббота и воскресенье; ^б – 3 дня каждую неделю: понедельник, вторник и суббота.

Заключение

Селективный TRK/ROS1-ингибитор энтректиниб продолжает демонстрировать быстрые и длительные ответы и стабильный профиль безопасности у детей с экстракраниальными солидными опухолями и первичными опухолями ЦНС, содержащими перестройки таргетных генов. Необходимо продолжать собирать и систематизировать опыт применения энтректиниба у детей, чтобы обеспечить обоснованное принятие клинических решений для каждого больного.

В связи с вышесказанным экспертами были сделаны следующие выводы:

1. Всем пациентам с недифференцированными саркомами показано проведение молекулярно-генетического тестирования, в том числе с оценкой транслокаций генов *NTRK*, даже в случае отсутствия экспрессии *panTRK* иммуногистохимическим методом.

2. Пациентам с нерезектабельными и/или метастатическими солидными опухолями, без наличия таргетных мишеней, а также всем больным с высокой вероятностью выявления транслокаций генов *NTRK* рекомендовано проводить тестирование на наличие транслокаций *NTRK* на этапе первичной диагнос-

тики, так как выявление перестроек может повлиять на стратегию дальнейшей терапии в случае рецидива/прогрессии заболевания или позволит использовать TRK-ингибиторы в 1-й линии лечения в условиях отсутствия стандартных подходов к терапии.

3. Результаты иммуногистохимического исследования с использованием антител против TRK (в том числе *panTRK*), а также результаты цитогенетических методов (FISH) должны быть подтверждены альтернативными методами молекулярно-генетического тестирования. К оптимальным методам диагностики генов *NTRK* относятся полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией и высокопроизводительное секвенирование РНК.

4. Решение об иницировании терапии TRK-ингибиторами у пациентов с R1-резекцией в адьювантном режиме или строгим динамическим наблюдением должно приниматься междисциплинарной комиссией, включающей детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров на основании клинико-рентгенологических данных и морфологических характеристик опухоли.

5. Разработать и внедрить Консенсус по диагностике и терапии новообразований, обусловленных перестройками генов *NTRK* у детей и подростков.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Desai A. Entrectinib in children, adolescents and young adults with extracranial solid or primary CNS tumours harbouring *NTRK1/2/3*, *ROS1*, or *ALK* fusions: Updated data from STARTRK-NG. *SIOP*, 2022, abstr. 440.
- Okamura R., Boichard A., Kato S., Sicklick J.K., Bazhenova L., Kurzrock R. Analysis of *NTRK* Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for *NTRK*-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00183. doi: 10.1200/PO.18.00183.
- Aepala M.R., Peiris M.N., Jiang Z., Yang W., Meyer A.N., Donoghue D.J. Nefarious *NTRK* oncogenic fusions in pediatric sarcomas: too many to TRK. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2022;68:93–106. doi: 10.1016/j.cytogfr.2022.08.003.
- Hong D.S., DuBois S.G., Kummar S., Farago A.F., Albert C.M., Rohrberg K.S., van Tilburg C.M., Nagasubramanian R., Berlin J.D., Federman N., Mascarenhas L., Geoerger B., Dowlati A., Pappo A.S., Bielack S., Doz F., McDermott R., Patel J.D., Schilder R.J., Tahara M., Pfister S.M., Witt O., Ladanyi M., Rudzinski E.R., Nanda S., Childs B.H., Laetsch T.W., Hyman D.M., Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol*. 2020;21(4):531–40. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
- Doz F., van Tilburg C.M., Geoerger B., Højgaard M., Øra I., Boni V., Capra M., Chisholm J., Chung H.C., DuBois S.G., Gallego-Melcon S., Gerber N.U., Goto H., Grilley-Olson J.E., Hansford J.R., Hong D.S., Italiano A., Kang H.J., Nysom K., Thorwarth A., Stefanowicz J., Tahara M., Ziegler D.S., Gavrilovic I.T., Norenberg R., Dima L., De La Cuesta E., Laetsch T.W., Drilon A., Perreault S. Efficacy and safety of larotrectinib in TRK fusion-positive primary central nervous system tumors. *Neuro Oncol*. 2022;24(6):997–1007. doi: 10.1093/neuonc/noab274.
- Fischer H., Ullah M., de la Cruz C.C., Hunsaker T., Senn C., Wirz T., Wagner B., Draganov D., Vazvaei F., Donzelli M., Paehler A., Merchant M., Yu L. Entrectinib, a TRK/ROS1 inhibitor with anti-CNS tumor activity: differentiation from other inhibitors in its class due to weak interaction with P-glycoprotein. *Neuro Oncol*. 2020;22(6):819–29. doi: 10.1093/neuonc/noaa052.
- Desai A.V., Robinson G.W., Gauvain K., Basu E.M., Macy M.E., Maese L., Whipple N.S., Sabnis A.J., Foster J.H., Shusterman S., Yoon J., Weiss B.D., Abdelbaki M.S., Armstrong A.E., Cash T., Pratils C.A., Corradini N., Marshall L.V., Farid-Kapadia M., Chohan S., Devlin C., Meneses-Lorente G., Cardenas A., Hutchinson K.E., Berghold G., Caron H., Chow-Maneval E., Gajjar A., Fox E. Entrectinib in children and young adults with solid or primary CNS tumors harboring *NTRK*, *ROS1* or *ALK* aberrations (STARTRK-NG). *Neuro Oncol*. 2022;24(10):1776–89. doi: 10.1093/neuonc/noac087.
- Cocco E., Scaltriti M., Drilon A. *NTRK* fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(12):731–47. doi: 10.1038/s41571-018-0113-0.
- Сулейманова А.М., Сагоян Г.Б., Преображенская Е.В., Рубанская М.В., Шевцов Д.В., Имянитов Е.Н., Коновалов Д.М., Сидоров И.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинический случай *NTRK*-позитивной веретенноклеточной опухоли с полным ответом на терапию TRK-ингибитором. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов III объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022». Тезис № 13. С. 55.
- Папуша Л.И., Сальникова Е.А., Панферова А.В., Зайцева М.А., Вилесова И.Г., Меришавян А.А., Друй А.Е., Карачунский А.И., Новичкова Г.А. Таргетная терапия инфантильных глиом полушарной локализации. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021;20(3):68–73. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-3-68-73.
- Корнеев Д.Ю., Шаповалов А.В., Полушкина О.Б., Нестерова Ю.А., Постникова Т.В., Хасмагомедова Х.Э., Кочиева В.В., Шайсултанова С.Ф., Притыко А.Г., Желудкова О.Г. Опыт применения препарата энтретиниб для лечения *NTRK*-позитивных опухолей центральной нервной системы у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021». Тезис № 128. С. 72–73.
- Страдомская Т.В., Телешова М.В., Большаков Н.А., Грачёв Н.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В., Варфоломеева С.Р., Качанов Д.Ю. Инфантильная фибросаркома: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов II объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021». Тезис № 79. С. 56.
- Сергеева Т.В., Флегонтов А.Н., Мареева Ю.М., Грачёв Н.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М., Шаманская Т.В., Мякова Н.В., Качанов Д.Ю. Первый опыт применения TRK-ингибитора энтретиниба у пациента с инфантильной фибросаркомой параменингеальной локализации. Российский журнал детской гематологии и онкологии. Сборник материалов I объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2020». Тезис № 30. С. 48.
- Розлитрек. Общая характеристика лекарственного препарата. ЛП-№(001399)-(ПГ-RU) от 17.03.2023.
- Stucklin A.S.G., Ryall S., Fukuoka K., Zapotocky M., Lassaletta A., Li C., Bridge T., Kim B., Arnoldo A., Kowalski P.E., Zhong Y., Johnson M., Li C., Ramani A.K., Siddaway R., Nobre L.F., de Antonellis P., Dunham C., Cheng S., Boué D.R., Finlay J.L., Coven S.L., de Prada I., Perez-Somarrriba M., Faria C.C., Grotzer M.A., Rushing E., Sumerauer D., Zamecnik J., Krskova L., Ariza M.G., Cruz O., La Madrid A.M., Solano P., Terashima K., Nakano Y., Ichimura K., Nagane M., Sakamoto H., Gil-da-Costa M.J., Silva R., Johnston D.L., Michaud J., Wilson B., van Landeghem F.K.H., Oviedo A., McNeely P.D., Crooks B., Fried I., Zhukova N., Hansford J.R., Nageswararao A., Garzia L., Shago M., Brudno M., Irwin M.S., Bartels U., Ramaswamy V., Bouffet E., Taylor M.D., Tabori U., Hawkins C. Alterations in *ALK/ROS1/NTRK/MET* drive a group of infantile hemispheric gliomas. *Nat Commun*. 2019;10(1):4343. doi: 10.1038/s41467-019-12187-5.
- Narada G., Drilon A. TRK inhibitor activity and resistance in TRK fusion-positive cancers in adults. *Cancer Genet*. 2022;264–265:33–9. doi: 10.1016/j.cancergen.2022.03.002.
- Руководство по лечению энтретинибом в рамках Программы применения препаратов по соображениям гуманности у пациентов с солидными опухолями со слиянием генов *NTRK* или пациентов с немелкоклеточным раком легкого (HMPЛ) со слиянием гена *ROS1* (AG40852). 2022 г.
- Meneses-Lorente G., Guerini E., Mercier F., Parrott N., Kowalski K., Chow-Maneval E., Buchheit V., Berghold G., Fox E., Phipps A., Djebli N. Entrectinib dose confirmation in pediatric oncology patients: pharmacokinetic considerations. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(3):239–46. doi: 10.1007/s00280-023-04510-1.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-2-117-123>



Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*)

Российское общество детских онкологов и гематологов
Российская ассоциация детских хирургов
Ассоциация медицинских генетиков России

Состав рабочей группы:

Г.Б. Сагоян¹, Н.В. Жуков², В.В. Стрельников³, Р.А. Хагуров⁴, А.М. Сулейманова¹, Ю.М. Мареева², Р.В. Гарбузов⁵, Е.Н. Имянитов⁶, Ю.В. Диникина⁷, С.И. Куцев³, Е.К. Донюш⁵, К.И. Киргизов¹, Н.А. Семенова³, Ю.А. Поляев⁵, И.С. Клецкая⁵, А.А. Масчан², С.Р. Варфоломеева¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

³ФГБНУ МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова; Россия, 115522, Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ГБУЗ «Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 123242, Москва, ул. Садовая-Кудринская, 15;

⁵РДКБ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119571, Москва, Ленинский просп., 117;

⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁷ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Контактные данные: Гарик Барисович Сагоян sagoyan-garik@mail.ru

PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum, спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена PIK3CA) включает сосудистые мальформации, липоматозы и другие многочисленные аномалии развития, вызванные соматическими мутациями в гене PIK3CA. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др.

Эксперты Российского общества детских онкологов и гематологов, Российской ассоциации детских хирургов и Ассоциации медицинских генетиков России разработали консенсус по диагностике и лечению PROS.

Ключевые слова: PROS, мутация *PIK3CA*, спектр синдромов избыточного роста, CLOVES, CLAPO, синдром Клиппеля–Треноне, макродактилия, липоматоз, сосудистые мальформации, эпидермальный невус, алпелисиб, сиролимус

Для цитирования: Сагоян Г.Б., Жуков Н.В., Стрельников В.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М., Мареева Ю.М., Гарбузов Р.В., Имянитов Е.Н., Диникина Ю.В., Куцев С.И., Донюш Е.К., Киргизов К.И., Семенова Н.А., Поляев Ю.А., Клецкая И.С., Масчан А.А., Варфоломеева С.Р. Консенсус по диагностике и лечению PROS (спектр синдромов избыточного роста, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(2):117–23.

Информация об авторах

Г.Б. Сагоян: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-код: 6304-0159

Н.В. Жуков: д.м.н., профессор, руководитель отдела междисциплинарной онкологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 1cancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-код: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018

В.В. Стрельников: д.б.н., доцент, заведующий лабораторией эпигенетики МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, профессор кафедры молекулярной и клеточной генетики РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

Р.А. Хагуров: к.м.н., врач-детский хирург отделения микрохирургии ДГКБ им. Н.Ф. Филатова, e-mail: dr.khagurov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

Ю.М. Мареева: врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

Р.В. Гарбузов: д.м.н., врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-код: 7590-2400

Е.Н. Имянитов: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела биологии опухолевого роста и лаборатории молекулярной онкологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-код: 1909-7323

Ю.В. Диникина: к.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией детской нейроиммуноонкологии Центра персонализированной медицины и заведующая отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей НМИЦ им. В.А. Алмазова, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-код: 1776-6462

А.М. Сулейманова: старший научный сотрудник, врач-детский онколог детского онкологического отделения № 1 (химиотерапии опухолей торакоабдоминальной локализации) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5489-1879>

С.И. Куцев: академик РАН, д.м.н., директор МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, главный внештатный специалист по медицинской генетике Минздрава России, e-mail: kutsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

Е.К. Донюш: к.м.н., доцент, заведующая отделением дневного стационара гематологического и онкологического профиля РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Н.А. Семенова: к.м.н., ведущий научный сотрудник, врач-генетик МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>
 Ю.А. Поляев: д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9554-6414>
 И.С. Клецкая: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: ikletskaia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>
 А.А. Масчан: член-корр. РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора – директор Института детской гематологии, иммунологии и клеточных технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: amaschan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>
 С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Вклад авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад.

PROS (*PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum, спектр синдромов избыточного роста, связанный с мутацией гена *PIK3CA*) включает сосудистые мальформации, липоматозы и другие многочисленные аномалии развития, вызванные соматическими мутациями в гене *PIK3CA*. PROS объединяет в себе такие синдромы, как макродактилия, полидактилия, синдактилия, варусная деформация 1-го пальца и др., гемигиперплазия, мышечная гемигипертрофия, инфильтрирующий липоматоз лица, синдром CLOVES, мегалэнцефалия, сосудистые мальформации (капиллярные, венозные, лимфатические, артериовенозные мальформации и их комбинации), поражения кожи, эпидермальные невусы и др. (рис. 1) [1, 2].

При постановке диагноза следует использовать код Международной классификации болезней 10-го пересмотра Q87.3 «Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся избыточным ростом [гигантизмом] на ранних этапах развития». Диагноз может быть дополнен диагнозами из группы Q00–Q99, а также D18 и D18.1 D18 «Лимфангиома любой локализации».

Патогенез

Мутации в гене *PIK3CA* вызывают гиперактивацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), которая регулирует рост и деление клеток. Спонтанные соматиче-

ские мутации гена *PIK3CA* возникают, как правило, на ранних этапах эмбриогенеза, с 20-го по 56-й дни развития эмбриона, и в зависимости от времени возникновения приводят к развитию очагов гипертрофированного роста ткани различной локализации (рис. 2).

Молекулярно-генетическая диагностика PROS

PROS объединяет спектр синдромов избыточного роста тканей, вызванного гетерозиготной соматической мутацией в гене *PIK3CA*, которая возникает во время эмбрионального развития (чаще всего в дни 20–56).

Для установления диагноза PROS пациентам, имеющим характерные клинические проявления (табл. 1), рекомендуется провести молекулярно-генетическое исследование гена *PIK3CA*.

Мутации при PROS являются постзиготическими и мозаичными. Это определяет требования к проведению и интерпретации анализа; для выявления мутации может потребоваться тестирование нескольких тканей. При интерпретации данных следует учитывать мозаицизм активирующей мутации *PIK3CA*, т. е. ее присутствие лишь в небольшом проценте клеток.

Важно отметить, что клинический диагноз PROS может быть установлен, даже если патогенные вари-

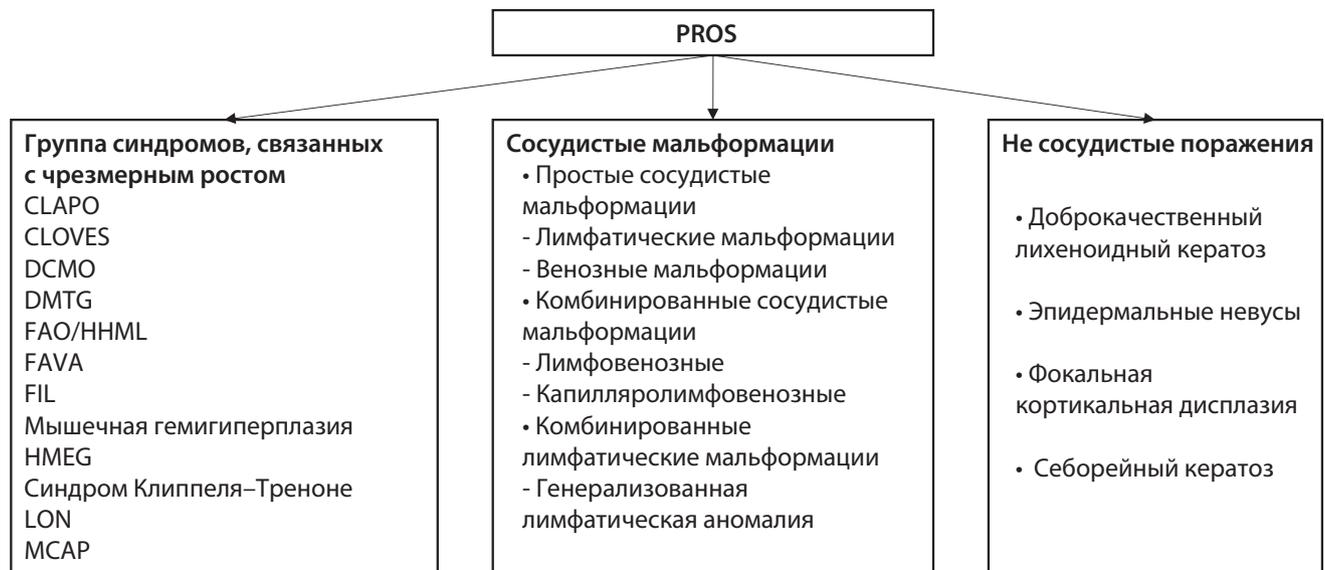


Рис. 1. Классификация PROS. CLAPO – капиллярная мальформация нижней губы, лимфатическая мальформация лица и шеи, асимметрия и частичное/генерализованное разрастание; CLOVES – врожденное липоматозное разрастание, сосудистые мальформации, эпидермальные невусы, сколиозы/скелетные и спинальные; DCMO – диффузная капиллярная мальформация с разрастанием; DMTG – диспластическая мегалэнцефалия; FAO/HHML – фибро-жировая гиперплазия или разрастание/гемигиперплазия-множественный липоматоз; FAVA – фиброадипозная васкулярная аномалия; FIL – фиброадипозный или инфильтрирующий липоматоз лица; HMEG – гемимегалэнцефалия; LON – липоматоз нерва; MСAP – мегалэнцефалия-капиллярная мальформация. Адаптировано из [2]



Рис. 2. Патогенез PROS. Адаптировано из [3, 4]

Таблица 1. Молекулярно-генетическая диагностика PROS

Материал	Предпочтительно использовать материал тканевой биопсии или послеоперационный материал из очага поражения. Оптимально использовать биоптат кожи, расположенной над очагом разрастания ткани. Материал после взятия биопсии должен быть немедленно помещен в 10 % раствор нейтрального забуференного формалина с последующим изготовлением парафинового блока по стандартной методике Комментарий. Использование жидкостной биопсии (бесклеточной фракции крови – плазмы) не рекомендуется, так как этот подход при PROS отличается крайне низкими показателями чувствительности (информативности). Для фиксации можно использовать реагент IntactRNA. В этом случае образцы для проведения молекулярно-генетического анализа должны быть доставлены в лабораторию в течение суток
Метод	Рекомендуется проводить анализ всей кодирующей области гена PIK3CA с применением NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения) с глубоким покрытием (минимальное покрытие каждого из участков гена – не менее 350×, среднее – не менее 500×) Комментарий. В качестве первоначального этапа допускается использование цифровой капельной полимеразной цепной реакции (ddPCR) для «горячих» кодонов, однако результаты этого метода можно учитывать только при получении положительного результата. Отрицательный результат данного теста не может интерпретироваться и указывает на необходимость выполнения NGS. Экзомное/геномное секвенирование не может считаться методом выбора для ДНК-диагностики PROS из-за низкой глубины секвенирования отдельных генов
Валидация результата	Некоторые участки гена PIK3CA имеют псевдогены, поэтому для редких мутаций, присутствующих в экзонах 10–14, следует предусмотреть возможность валидации результатов альтернативным методом [5]
Интерпретация отрицательного результата	Клинический диагноз PROS может быть установлен и при отрицательном результате исследования мутации PIK3CA – это связано с техническими трудностями выявления мозаичных мутаций, особенно при недоступности пораженного очага для безопасной биопсии

анты (мутации) в гене PIK3CA не обнаружены – это связано с техническими трудностями выявления мозаичных мутаций, особенно при недоступности пораженного очага для безопасной биопсии.

Если патогенные варианты (мутации) в гене PIK3CA не обнаружены, рекомендуется провести дифференциальную диагностику с синдромом Протья, туберозным склерозом, MPPH (megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome, синдром мегалэнцефалии-полимикродирии-полидактилии-гидроцефалии), LNSS (linear nevus sebaceous syndrome, синдром линейного невуса сальных желез), SKS (syndrome Smith–Kingmore, синдром Смита–Кингсмора), синдромом базально-клеточного невуса (синдром Горлина), синдромом опухоли гамартомы (PTHS, PTEN hamartoma tumor syndrome) [6].

Решение об установлении диагноза PROS в случае наличия специфической клинической картины и отсутствия мутаций в гене PIK3CA принимает междисциплинарная комиссия, включающая генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Клиническая диагностика

Клинические признаки PROS включают врожденное или раннее начало сегментарного/очагового избыточного роста с клеточной дисплазией или без нее.

Очаги разрастания ткани могут располагаться в головном мозге, конечностях, туловище, на лице, обычно с асимметричным распределением.

Сосудистые мальформации могут включать капиллярные, венозные, лимфатические, реже артериальные или смешанные (капиллярно-лимфатическо-венозные или артериовенозные) мальформации. Лимфатические мальформации могут располагаться в различных местах и вызывать различные клинические проявления, включая отек, боль и иногда локальное кровотечение, вторичное по отношению к травме.

Липоматозное разрастание может располагаться ипсилатерально или контралатерально по отношению к сосудистой мальформации, если она имеется.

Степень нарушений интеллектуального развития, по-видимому, связана с наличием и тяжестью судорог,

кортикальной дисплазией (например, полимикрогирией) и гидроцефалией.

Эндокринные проблемы наблюдаются у небольшого числа пациентов и чаще всего включают гипогликемию (в основном гипоинсулинемическую гипокетотическую гипогликемию), гипотиреоз и дефицит гормона роста.

Диагноз PROS ставится на основании анализа клинических симптомов и наличия мутации гена *PIK3CA* (рис. 3, табл. 2, 3) [7].

При отрицательном результате исследования мутации *PIK3CA* диагноз PROS может быть установлен по решению междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Хирургическое лечение PROS

Алгоритм принятия решения и варианты хирургического лечения PROS представлены на рис. 4 и 5.

Диагностические критерии PROS

Необходимо наличие следующих признаков:

- ✓ Наличие мутации гена *PIK3CA**
- ✓ Проявления с рождения или в первые годы жизни
- ✓ Разрастания спорадические и мозаичные
- ✓ Наличие критериев из категории А и/или В

А

Необходимо наличие ≥ 2 критериев:

1. Разрастание жировой, мышечной, нервной или костной ткани
2. Сосудистые мальформации: капиллярные, лимфатические, венозные, артериовенозные
3. Эпидермальный невус

В

Необходимо наличие хотя бы 1 критерия:

1. Крупные изолированные лимфатические мальформации
2. Изолированная макродактилия или разрастание стоп, кистей, конечностей
3. Разрастание жировой ткани на туловище
4. Гемимегалэнцефалия (двусторонняя)/диспластическая мегалэнцефалия/фокальная кортикальная дисплазия
5. Эпидермальный невус
6. Себорейный кератоз
7. Доброкачественный лихеноидный кератоз (солитарный красный плоский лишай)

* – при отрицательном результате исследования мутации *PIK3CA* диагноз PROS может быть установлен по решению междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

Рис. 3. Диагностические критерии PROS

Таблица 2. Проявления изолированной формы PROS

Орган	Фенотип	Комментарий
Головной мозг/ голова	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга	Когнитивные нарушения и нарушения развития Асимметрия лица Часто случаются судороги Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения
	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга	Типы I, II, III Избыточный рост менее выражен, чем при гемимегалэнцефалии Может быть эпилепсия, неконтролируемая лекарственными препаратами Когнитивные нарушения
	Очаговый избыточный рост головного мозга с кортикальной дисплазией; кортикальная дисплазия может быть двусторонней	Отставание в развитии Часто тяжелая эпилепсия в первые несколько месяцев жизни Могут присутствовать очаговые неврологические нарушения
	Инфильтрирующий липоматоз лица	Односторонняя гипертрофия мягких тканей лица (чаще всего щеки) с жировой инфильтрацией Может включать костную гипертрофию
Лимфатическая ткань	Изолированные лимфатические мальформации: расширенные сосудистые каналы, выстланные лимфатическими эндотелиальными клетками	Жидкостные кисты обычно растут пропорционально росту большого человека; может быть боль и/или болезненность, если они инфильтративные
Сосудистая ткань	Сосудистые мальформации	Включая капиллярные, венозные или смешанные мальформации
Кожа	Доброкачественный лихеноидный кератоз Эпидермальные невусы Себорейный кератоз	Поражения кожи, как правило, доброкачественные

Таблица 3. Синдромальные фенотипы PROS

Фенотип	Тип чрезмерного роста	Пороки развития/аномалии			
		кожные и сосудистые	опорно-двигательные	висцеральные	неврологические
CLOVES	Асимметричный Врожденное липоматозное разрастание конечностей или туловища, руки и/или ноги Подошвенно-ладонные разрастания	Типично низкий лимфатический поток в зонах избыточного роста Линейный эпидермальный невус Болезненные параспинальные поражения с высоким потоком и расширение вен	Сколиоз Расщелина позвоночника Деформация грудной клетки Варусная деформация большого пальца стопы Растопыренные пальцы ног Макро-, поли- и синдактилия Вывихнутые колени	Агенезия/гипоплазия почек Поражение селезенки Нефробластома	Гемимегалэнцефалия, дисплазия головного мозга Судороги
CLAPO	Частичное/генерализованное поражение мягких тканей и костей	Капиллярная мальформация нижней губы без прогрессирования Лимфатическая мальформация лица/шеи и верхней части туловища			
FH или FAO	Сегментарное и прогрессирующее разрастание подкожной и висцеральной фибро-жировой ткани Иногда разрастание скелета Непропорциональное линейное разрастание	Сосудистая мальформация Эпидермальные невусы	Прогрессирующее разрастание скелета (сохраненная архитектура) Полидактилия Липоматозная инфильтрация мышц	Кисты яичка или придатка яичка и гидроцефалия Разрастание внутренних органов без селезенки/тимуса	
HNML	Асимметричное разрастание части тела или сегмента тела Разрастание может быть статичным или умеренно прогрессирующим	Множественные липомы			
KTS	Односторонний избыточный рост костей и/или мягких тканей конечности	Венозные или лимфатические мальформации с низким кровотоком Винный невус (капиллярные мальформации)			
MCAP или M-CM	Мегалэнцефалия и HMEG Генерализованный чрезмерный рост (макросомия)	Кожные сосудистые мальформации, часто «мраморная кожа» и капиллярные мальформации лица	Кожная синдактилия и постаксиальная полидактилия или полисиндактилия Подкожные липомы	Нефробластома (редко)	Судороги Гипотония Аутичные черты Нарушение интеллектуального развития легкой и тяжелой степени Поведенческие проблемы Симптомы менингиомы (редко)

Примечание. KTS (Klippel–Trenaunay syndrome, синдром Клиппеля–Треноне); M-CM (megalencephaly-capillary malformation, мегалэнцефалия-капиллярная мальформация).

Системная терапия PROS

1. Системная лекарственная терапия рекомендуется пациентам с тяжелой формой PROS:

- наличие выраженного болевого синдрома или
- симптомов заболевания, нарушающих

повседневную жизнь или несущих выраженный косметический дефект или угрозу развития подобных симптомов/дефектов на фоне продолжающегося увеличения размеров очагов при условии, что эти очаги не могут быть удалены при помощи малотравматич-

ной хирургии с удовлетворительными функциональными последствиями.

2. Системную лекарственную терапию рекомендуется продолжать до тех пор, пока она не перестанет быть эффективной или до развития непереносимой токсичности.

Комментарий. Системная терапия может быть прекращена, если исходные проявления были неоперабельны, но на фоне терапии сократились и могут быть удалены малотравматично и с хорошими функциональными результатами.

3. В качестве препарата выбора системной лекарственной терапии PROS рекомендуется применять ингибитор PI3K алпелисиб (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) перорально, непосредственно после еды, в одно и то же время суток в следующем режиме [8–11]:

- дети до 2 лет: 50 мг 1 раз в 2 дня;
- дети 2–6 лет: 50 мг/сут;
- дети 6–18 лет: 50 мг/сут с возможностью повышения дозы до 125 мг/сут при недостаточном эффекте;
- взрослые: 250 мг/сут.

Комментарий. Если патогенные варианты (мутации) в гене *PIK3CA* не обнаружены, решение о назначении алпелисиба пациентам с клинической картиной PROS рекомендуется принимать на основании решения междисциплинарной комиссии, включающей генетика, детского онколога/гематолога и хирурга из федеральных центров.

При невозможности назначить алпелисиб для лечения PROS рекомендуется применять ингибитор mTOR (сиролимус) в следующем режиме: 0,8 мг/м²/сут перорально в 2 приема с интервалом 12 ч [12].

Мониторинг эффективности терапии

Эффективность системной терапии алпелисибом или сиролимусом рекомендуется оценивать 1 раз в 3–6 мес, применяя методы рентгенологического исследования, магнитно-резонансную томографию, компьютерную томографию для оценки размеров очагов.

Эффективность хирургического и малоинвазивного лечения рекомендуется оценивать 1 раз в 3–6 мес. При выявлении рецидива заболевания или возврата клинической симптоматики рекомендуется вернуться



Рис. 4. Алгоритм принятия решения о проведении хирургического лечения PROS. Чрескожные малоинвазивные вмешательства (микрopenное склерозирование, микрopenное склерозирование под субтракционным рентгеноскопическим контролем, эндовазальная лазерная коагуляция, эндовазальная радиочастотная коагуляция, селективный фототермолиз, фотокоагуляция, электросклеротерапия, другие виды деструкций)

к экспертной оценке для принятия решения о повторном хирургическом или малоинвазивном лечении или о системной терапии.

Субъективные симптомы (боль, слабость) рекомендуется оценивать по визуально-аналоговой шкале. Удовлетворительным результатом системной терапии и основанием для ее продолжения являются стабилизация или улучшение состояния (уменьшение размера очагов, снижение боли и т. п.).

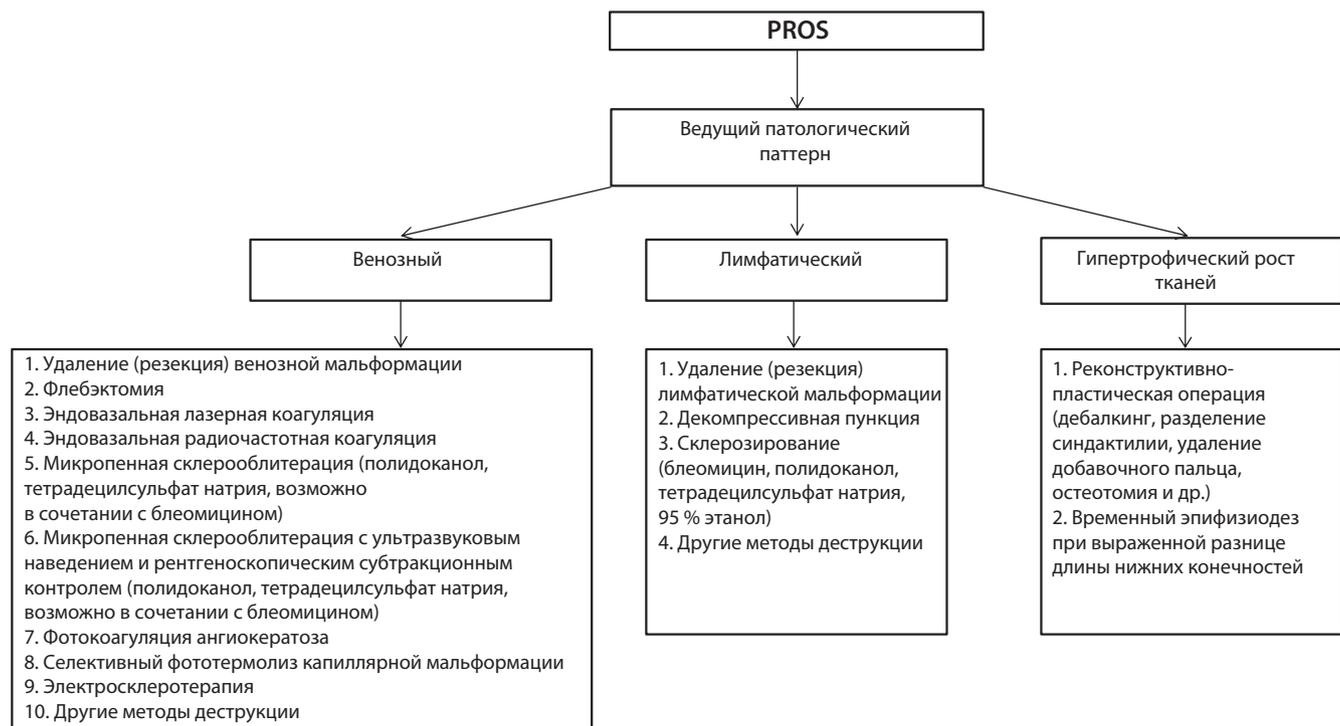


Рис. 5. Возможности хирургического лечения в зависимости от ведущего патологического паттерна

Контакты Центров для консультации пациентов с PROS

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей в Москве проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова», в Санкт-Петербурге – на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по e-mail: semenova@med-gen.ru к врачу-генетику Наталии Александровне Семеновой. Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан Российской Федерации проводятся бесплатно.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в Санкт-Петербурге необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по телефону: +7 (812) 439-95-28 или по e-mail: mol.oncology@gmail.com и согласовать время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра. Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории России.

Для консультации, проведения диагностики и лечения пациенты с подозрением на PROS могут быть направлены в любой из следующих центров:

1. ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. По предварительной записи через регистратуру консультативного отделения по телефону: +7 (495) 287-65-70 можно записаться к врачам-детским онкологам Юлии Михайловне Мареевой или Анастасии Сергеевне Саломатиной.

Консультация возможна в рамках ОМС (направление по форме 057/у). Также документы пациента (включая визуализацию в формате DICOM) можно направить по e-mail: info.archive@fnkc.ru с комментарием в теме письма «Для Ю.М. Мареевой» или по защищенному каналу связи в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России для проведения телемедицинской консультации.

2. НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Поликлиническое отделение, прием врача-детского онколога Селимы Алхазуровны Сардаловой осуществляется в день обращения, без предварительной записи. Можно также направить документы по e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru, с комментарием в теме письма: «Для Амины Магомедовны Сулеймановой» или «Для Гарика Барисовича Сагояна».

3. Российская детская клиническая больница ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Запись на консультацию в отделение рентгенохирургических методов диагностики и лечения к Юрию Александровичу Поляеву или Роману Вячеславовичу Гарбузову по телефону: +7 (495) 936-90-25.

4. ГБУЗ «ДГКБ им. Н.Ф. Филатова ДЗМ». Запись на консультацию в отделение микрохирургии к доктору Руслану Аслановичу Хагурову через регистратуру по телефону: +7 (499) 254-10-10 либо через сайт больницы: <https://filatovmos.ru>.

5. Отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга для детей ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России. Обращение возможно по телефону отделения: +7 (963) 249-68-52 к Ю.В. Диникиной.

ЛИТЕРАТУРА

- Сагоян Г.Б., Клецкая И.С., Имянитов Е.Н., Мареева Ю.М., Жуков Н.В., Хагуров Р.А., Сулейманова А.М. Спектр синдромов избыточного роста, связанных с мутацией *PIK3CA*. Обзор литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(1):29–44. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44.
- Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across *PIK3CA*-related disorders with vascular manifestations. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):306. doi: 10.1186/s13023-021-01929-8.
- Nunnery S.E., Mayer I.A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer Drugs. 2020;80:1685–97. doi: 10.1007/s40265-020-01394-w.
- Madsen R.R., Vanhaesebroeck B., Semple R.K. Cancer-Associated *PIK3CA* Mutations in Overgrowth Disorders. *Trends Mol Med.* 2018;24(10):856–70. doi: 10.1016/j.molmed.2018.08.003.
- Douzgou S., Rawson M., Baselga E., Danielpour M., Faivre L., Kashanian A., Keppler-Noreuil K.M., Kuentz P., Mancini G.M.S., Maniere M.C., Martinez-Glez V., Parker V.E., Semple R.K., Srivastava S., Vabres P., De Wit M.Y., Graham J.M. Jr, Clayton-Smith J., Mirzaa G.M., Biesecker L.G. A standard of care for individuals with *PIK3CA*-related disorders: An international expert consensus statement. *Clin Genet.* 2022;101(1):32–47. doi: 10.1111/cge.14027.
- Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Keppler-Noreuil K.M. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(2):287–95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
- Canaud G., López Gutiérrez J.C., Irvine A., Ankrah N., Ridolfi A., Adams D.M. LBA23 EPIK-P1: Retrospective chart review study of patients (pts) with *PIK3CA*-related Overgrowth Spectrum (PROS) who have received alpelisib (ALP) as part of a compassionate use programme. *Dev Ther.* 2021;32(Suppl 5):S1297. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2097.
- Garreta Fontelles G., Pardo Pastor J., Grande Moreillo C. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the *PIK3CA*-related overgrowth syndrome spectrum. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(8):3891–5. doi: 10.1111/bcp.15270.
- Morin G., Degrugillier-Chopin C., Vincent M., Fraissenon A., Aubert H., Chapelle C., Huguin C., Dubos F., Catteau B., Petit F., Mezel A., Domanski O., Herbreteau G., Alesandrini M., Boddaert N., Boutry N., Broissand C., Herb Han T., Branle F., Sarnacki S., Blanc T., Guibaud L., Canaud G. Treatment of two infants with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum by alpelisib. *J Exp Med.* 2022;219(3):e20212148. doi: 10.1084/jem.20212148.
- Madsen R.R., Semple R.K. *PIK3CA*-related overgrowth: silver bullets from the cancer arsenal? *Trends Mol Med.* 2022;28(4):255–7. doi: 10.1016/j.molmed.2022.02.009.
- Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., Sapp J.C., Andrews K., Bardou M., Chen K.Y., Darling T.N., Gautier E., Goldspiel B.R., Hadj-Rabia S., Harris J., Kounidas G., Kumar P., Lindhurst M.J., Loffroy R., Martin L., Phan A., Rother K.I., Widemann B.C., Wolters P.L., Coubes C., Pinson L., Willems M., Vincent-Delorme C.; PROMISE Working Group; Vabres P., Semple R.K., Biesecker L.G. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Genet Med.* 2019;21(5):1189–98. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.

Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum)

Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists

Russian Association of Pediatric Surgeons

Association of Medical Geneticists of Russia

Working group:

G.B. Sagoyan¹, N.V. Zhukov², V.V. Strelnikov³, R.A. Khagurov⁴, A.M. Suleymanova¹, Yu.M. Mareeva², R.V. Garbuzov⁵, E.N. Imyanitov⁶, Yu.V. Dinikina⁷, S.I. Kutsev³, E.K. Donyush⁵, K.I. Kirgizov¹, N.A. Semenova³, Yu.A. Polyayev⁵, I.S. Kletskaya⁵, A.A. Maschan², S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, 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; ³Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia; ⁴Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department; 15 Sadovaya-Kudrinskaya St., Moscow, 123242, Russia; ⁵Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia;

⁶N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochny, S.-Petersburg, 197758, Russia; ⁷Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia

Contact details: Garik Barisovich Sagoyan sagoyan-garik@mail.ru

PROS (PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum) encompasses vascular malformations, lipomatosis and other multiple congenital anomalies resulting from activating somatic mutations in the PIK3CA gene. PROS includes macrodactyly, hemimegalencephaly, muscle hemihypertrophy, facial infiltrating lipomatosis CLOVES, megalencephaly, vascular malformations (capillary, venous, lymphatic, arteriovenous and combined vascular malformations), skin disorders, epidermal nevi, etc.

The experts of the Russian Society of Pediatric Oncologists and Hematologists, Russian Association of Pediatric Surgeons and Russian Society of Medical Geneticists developed this consensus statement of diagnostics and treatment of PROS.

Key words: PROS, PIK3CA mutation, overgrowth spectrum, CLOVES, CLAPO, Klippel–Trenaunay syndrome, macrodactyly, lipomatosis, vascular malformations, epidermal nevus, alpelisib, sirolimus

For citation: Sagoyan G.B., Zhukov N.V., Strelnikov V.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M., Mareeva Yu.M., Garbuzov R.V., Imyanitov E.N., Dinikina Yu.V., Kutsev S.I., Donyush E.K., Kirgizov K.I., Semenova N.A., Polyayev Yu.A., Kletskaya I.S., Maschan A.A., Varfolomeeva S.R. Consensus on the diagnosis and treatment of PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(2):124–30.

Information about the authors

G.B. Sagoyan: Researcher, Pediatric Oncologist Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sagoyan-garik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7846-3473>, SPIN-code: 6304-0159
N.V. Zhukov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Interdisciplinary Oncology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lcancerdoctor1@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9054-5068>, SPIN-code: 8151-9305, ResearcherID: I-3833-2018

V.V. Strelnikov: Dr. of Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of the Laboratory of Epigenetics at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, Professor of the Department of Molecular and Cellular Genetics of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: vstrel@list.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9283-902X>

R.A. Khagurov: Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Reconstructive Microsurgery at Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department, e-mail: dr.khagurov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7944-8438>

Yu.M. Mareeva: Pediatric Oncologist of Advisory Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: 7261610@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0652-6049>

R.V. Garbuzov: Dr. of Sci. (Med.), Doctor of the Interventional Radiology Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5287-7889>, SPIN-code: 7590-2400

E.N. Imyanitov: Corresponding Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Biology of Tumor Growth and the Laboratory of Molecular Oncology at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4529-7891>, SPIN-code: 1909-7323

Yu.V. Dinikina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatric Neuro-Immuno-Oncology of the Personalized Medicine Centre and Head of the Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children at the Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russia, e-mail: dinikinayulia@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2003-0982>, SPIN-code: 1776-6462

A.M. Suleymanova: Researcher, Pediatric Oncologist Department No. 1 (Chemotherapy of Tumors of Thoracoabdominal Localization) of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: aminasuleymanova313@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.I. Kutsev: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Director at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, Chief Freelance Specialist in Medical Genetics of the Ministry of Health of Russia, e-mail: kutsev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3133-8018>

E.K. Donyush: Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of the Day Hospital of Hematology and Oncology at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: donyush_e_k@rdkb.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4252-8829>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

N.A. Semenova: Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Assistant at Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, e-mail: semenova@med-gen.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7041-045X>

Yu.A. Polyayev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Interventional Radiology Department at the Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov

Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: 9369025@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9554-6414>

I.S. Kleitskaya: Pathologist Pathology Department at Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: ikleitskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8552-7682>

A.A. Maschan: Corresponding Members of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Deputy General Director – 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, e-mail: amaschan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0016-6698>

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

The all authors made an equal contribution.

The *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) is characterized by vascular malformations, lipomatosis, and a variety of other congenital abnormalities caused by somatic mutations in the *PIK3CA* gene. PROS is a syndrome that combines macrodactyly, polydactyly, hemihyperplasia, syndactyly, hallux varus, muscle hemihypertrophy, facial infiltrating lipomatosis, CLOVES syndrome, megalencephaly, vascular malformations (capillary, venous, lymphatic, and arteriovenous malformations and their combinations), skin lesions, epidermal nevi, and other conditions (Fig. 1) [1, 2].

When making a diagnosis, the code of the International Classification of Diseases, 10th revision, Q87.3 “Congenital malformation syndromes involving early overgrowth” should be used. The diagnosis can be supplemented with diagnoses from the Q00–Q99 group, as well as D18 and D18.1 “Lymphangioma, any site”.

Pathogenesis

Mutations in the *PIK3CA* gene cause hyperactivation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K), which regulates cell growth and division. Spontaneous somatic mutations of the *PIK3CA* gene typically occur during the early stages of embryogenesis, from days 20 to 56, and, depending on the time of occurrence, result in the development of foci

of hypertrophied tissue growth with varying localization (Fig. 2).

Molecular genetic diagnosis of PROS

PROS combines a spectrum of tissue overgrowth syndromes caused by a heterozygous somatic mutation in the *PIK3CA* gene that occurs during embryogenesis (usually between days 20 and 56).

To confirm the diagnosis of PROS, a molecular genetic study of the *PIK3CA* gene is recommended in patients with characteristic clinical manifestations (Table 1).

Mutations in PROS are postzygotic and mosaic. This determines the requirements for analysis and interpretation of its findings; it may be necessary to test several tissues to detect a mutation. When interpreting the data, it is necessary to take into account the mosaicism of the activating *PIK3CA* mutation, i.e., its presence only in a small percentage of cells.

It is important to note that even if pathogenic variants (mutations) in the *PIK3CA* gene are not detected, the clinical diagnosis of PROS can be established. This is due to technical difficulties in identifying mosaic mutations, particularly when the affected focus is not accessible for safe biopsy.

If pathogenic variants (mutations) in the *PIK3CA* gene are not detected, it is recommended to perform differential

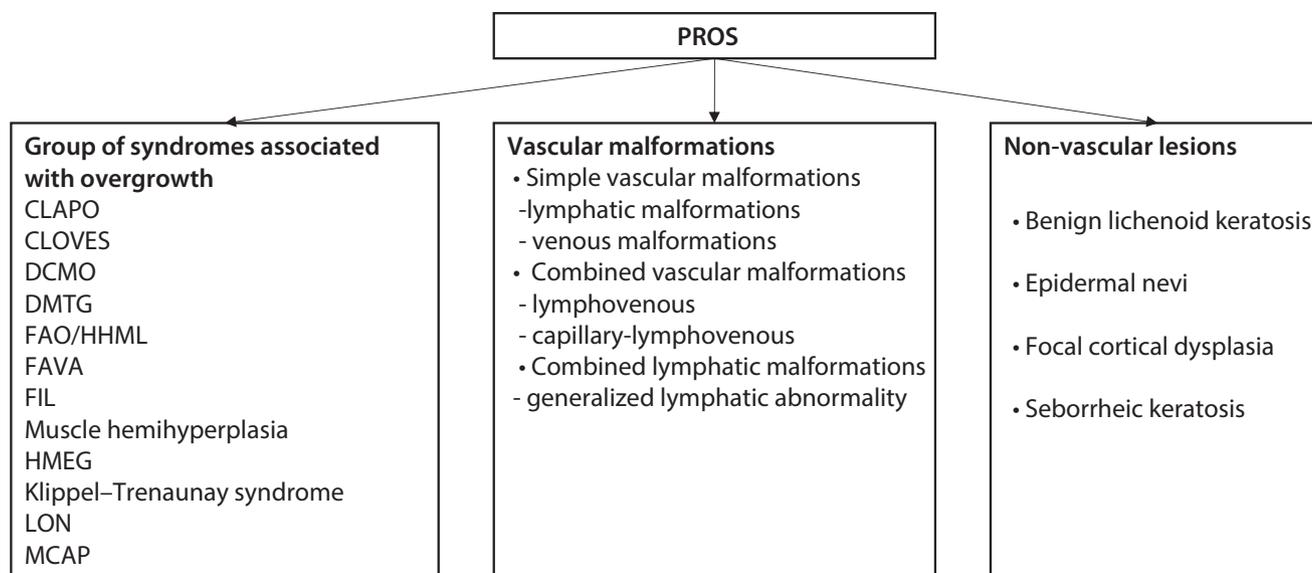


Fig. 1. PROS classification. CLAPO – capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry, and partial/generalized overgrowth; CLOVES – congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and scoliosis/skeletal/spinal anomalies; DCMO – diffuse capillary malformation with overgrowth; DMTG – dysplastic megalencephaly; FAO/HHML – fibroadipose hyperplasia or overgrowth/hemihyperplasia-multiple lipomatosis; FAVA – fibroadipose vascular anomaly; FIL – fibroadipose or infiltrating facial lipomatosis; HMEG – hemimegalencephaly; LON – lipomatosis of the nerve; MCAP – megalencephaly-capillary malformation. Adapted from [2]

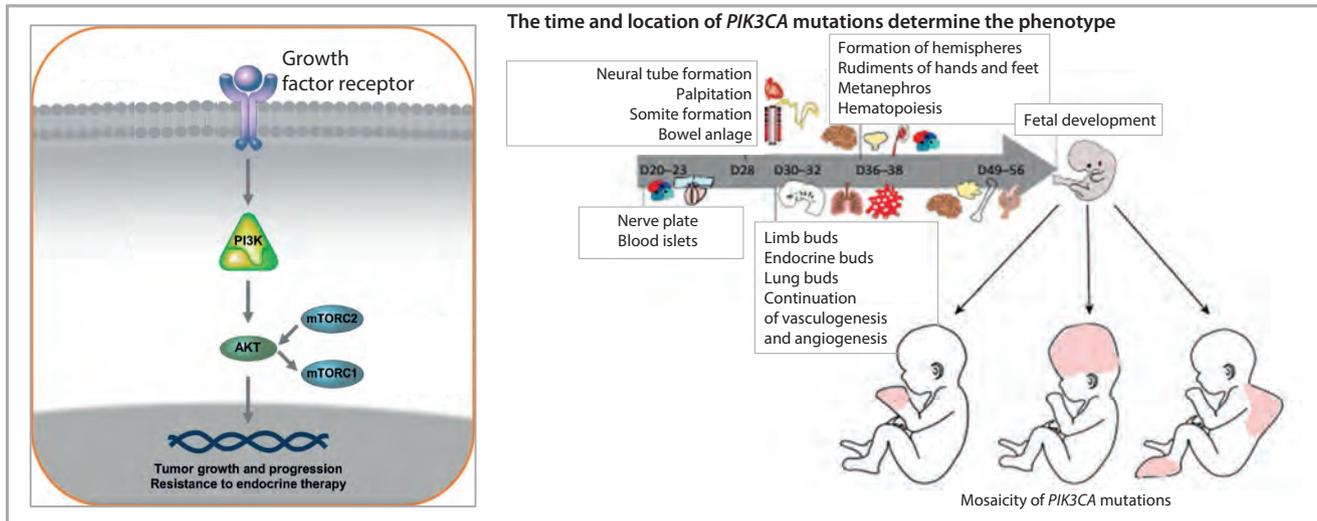


Fig. 2. PROS pathogenesis. Adapted from [3, 4]

Table 1. Molecular genetic diagnosis of PROS

Material	It is preferable to use tissue biopsy material or post-operative lesion material. It is best to use a biopsy sample of skin taken above the point of tissue overgrowth. Following the biopsy, the material should be immediately immersed in a 10 % solution of neutral buffered formalin, followed by the standard procedure for preparing a paraffin block Comments. The use of liquid biopsy (cell-free fraction of blood, i.e., plasma) is not recommended because it has extremely low sensitivity (information content) in PROS. Intact RNA reagent can be used for fixation. In this case, the samples should be delivered to the laboratory for molecular genetic analysis within 24 hours
Method	It is recommended to use NGS (next generation sequencing) with deep coverage to analyze the entire coding region of the <i>PIK3CA</i> gene (minimum coverage of each gene region is at least 350×, average coverage is at least 500×) Comments. The use of digital drop PCR (ddPCR) for “hot” codons is permitted as an initial stage, but the results of this method can only be considered if they are positive. A negative result of this test cannot be interpreted and indicates the need for NGS. Exome/genomic sequencing cannot be considered the method of choice for DNA diagnosis of PROS due to the low sequencing depth of individual genes
Validation of results	Because some regions of the <i>PIK3CA</i> gene contain pseudogenes, it is necessary to provide for the validation of results using an alternative method for rare mutations found in exons 10–14 [5]
Interpretation of a negative result	A clinical diagnosis of PROS can also be established if the <i>PIK3CA</i> mutation study yields a negative result. This is because mosaic mutations are technically difficult to detect, especially when the affected focus is not accessible for safe biopsy

diagnosis with Proteus syndrome, tuberous sclerosis, MPPH (megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome), LNSS (linear nevus sebaceous syndrome), SKS (syndrome Smith–Kingmore), basal cell nevus syndrome (Gorlin syndrome), and PTEN hamartoma tumor syndrome (PTHS) [6].

An interdisciplinary commission comprised of a geneticist, a pediatric oncologist/hematologist, and a surgeon from federal centers makes the decision to establish the diagnosis of PROS in the presence of a specific clinical picture and the absence of mutations in the *PIK3CA* gene.

Clinical diagnosis

Clinical signs of PROS include congenital or early onset of segmental/focal overgrowth with or without cellular dysplasia.

Tissue overgrowth foci can be found in the brain, limbs, trunk, and on the face, usually with an asymmetric distribution.

Vascular malformations can be capillary, venous, lymphatic, arterial, or mixed (capillary-lymphatic-venous

or arteriovenous). Lymphatic malformations can occur in a variety of locations and result in a variety of clinical manifestations, including swelling, pain, and, in some cases, local bleeding secondary to injury.

Lipomatous overgrowth can be located ipsilaterally or contralateral to a vascular malformation, if any.

The degree of mental development disorder appears to be related to the presence and severity of seizures, cortical dysplasia (e.g., polymicrogyria), and hydrocephaly.

Endocrine disorders are seen in a few patients. The most common are hypoglycemia (mostly hypoinsulinemic hypoketotic hypoglycemia), hypothyroidism, and growth hormone deficiency.

PROS is diagnosed based on clinical symptoms and the presence of the *PIK3CA* gene mutation (Fig. 3, Tables 2, 3) [7].

If the *PIK3CA* mutation is not detected, the diagnosis of PROS can be established by a decision of an interdisciplinary commission comprised of a geneticist, a pediatric oncologist/hematologist, and a surgeon from federal centers.

PROS diagnosis criteria

The following signs are required:

- ✓ *PIK3CA* mutation*
- ✓ Manifestations from birth or in the first years of life
- ✓ Sporadic and mosaic growth
- ✓ Presence of criteria from category A and/or B

A

At least two criteria are required:

1. Overgrowth of adipose, muscle, nervous, or bone tissue
2. Vascular malformations: capillary, lymphatic, venous, and arteriovenous
3. Epidermal nevus

B

At least one criterion is required

1. Large isolated lymphatic malformations
2. Isolated macrodactyly or overgrowth of the feet, hands, and limbs
3. Overgrowth of adipose tissue in the body
4. Hemimegaencephaly (bilateral)/dysplastic megaencephaly/focal cortical dysplasia
5. Epidermal nevus
6. Seborrhic keratosis
7. Benign lichenoid keratosis (solitary lichen planus)

* – if the *PIK3CA* mutation study yields a negative result, the diagnosis of PROS can be established by a decision of an interdisciplinary commission comprised of a geneticist, a pediatric oncologist/hematologist, and a surgeon from federal centers.

Table 2. Manifestations of an isolated form of PROS

Organ	Phenotype	Comment
Brain/head	Hemimegalencephaly, cerebral dysplasia	Cognitive and developmental disorders Facial asymmetry Seizures Focal neurological disorders
	Focal cortical dysplasia	Types I, II, III Overgrowth is less pronounced than in hemimegalencephaly Epilepsy uncontrolled by drugs Cognitive impairment
	Focal brain overgrowth with cortical dysplasia; cortical dysplasia can be bilateral	Developmental delay Severe epilepsy in the first few months of life Focal neurological disorders
	Facial infiltrating lipomatosis	Unilateral hypertrophy of the soft tissues of the face (most often the cheeks) with fatty infiltration Bone hypertrophy
Lymphatic tissue	Isolated lymphatic malformations: dilated vascular channels lined with lymphatic endothelial cells	Fluid cysts usually grow in proportion to the growth of the patient; there may be pain and/or soreness if they are infiltrative
Vascular tissue	Vascular malformations	Capillary, venous, or mixed malformations
Skin	Vascular malformations Benign lichenoid keratosis Epidermal nevi Seborrhic keratosis	Skin lesions, usually benign

Surgical treatment of PROS

The decision-making algorithm and surgical treatment options for PROS are shown in Fig. 4 and 5.

Systemic PROS therapy

1. Systemic drug therapy of PROS is recommended for patients with severe PROS:

- severe pain syndrome or
- symptoms of the disease that disrupt daily life or cause a pronounced cosmetic defect, or pose the threat of similar symptoms/defects against the backdrop of the lesions' ongoing growth in size, provided that these

lesions cannot be removed by low-traumatic surgery with satisfactory functional outcomes.

2. Systemic drug therapy should be continued until it no longer works or until intolerable toxicity develops.

Comment. Systemic therapy can be discontinued if the initial manifestations were inoperable, but decreased during the therapy and can be removed with little trauma and with good functional outcomes.

3. It is recommended to use the PI3K inhibitor alpelisib (film-coated tablets) as the drug of choice for systemic drug therapy. It should be administered orally with food in the following regimen [8–11]:

Table 3. Syndromic PROS phenotypes

Phenotype	Overgrowth type	Malformations/abnormalities			
		cutaneous and vascular	musculoskeletal	visceral	neurological
CLOVES	Asymmetric Congenital lipomatous overgrowth of the limbs or trunk, arms and/or legs Plantar-palmar overgrowth	Low lymphatic flow in areas of overgrowth Linear epidermal nevus Painful paraspinal lesions with high flow and varicose veins	Scoliosis Spina bifida Chest deformation Hallux varus Splayed toes Macro-, poly-, and syndactyly Dislocated knees	Agenesis/hypoplasia of the kidneys Spleen involvement Nephroblastoma	Hemimegalencephaly, cerebral dysplasia Seizures
CLAPO	Partial/generalized lesion of soft tissues and bones	Capillary malformation of the lower lip without progression Lymphatic malformation of the face/neck and upper body			
FH or FAO	Segmental and progressive overgrowth of subcutaneous and visceral fibrous tissue Skeletal overgrowth Disproportionate linear overgrowth	Vascular malformation Epidermal nevi	Progressive overgrowth of the skeleton (preserved architecture) Polydactyly Lipomatous muscle infiltration	Testicular or epididymis cysts and hydrocephaly Overgrowth of internal organs, except for spleen/thymus	
HHML	Asymmetric overgrowth of a body part or body segment The overgrowth can be static or moderately progressive	Multiple lipomas			
KTS	Unilateral overgrowth of bones and/or soft tissues of the limb	Venous or lymphatic malformations with low blood flow Portwine stain (capillary malformations)			
MCAP or M-CM	Megalencephaly and HMEG Generalized overgrowth (macrosomia)	Cutaneous vascular malformations, often “marbled skin” and capillary malformations of the face	Cutaneous syndactyly and postaxial polydactyly or polysyndactyly Subcutaneous lipomas	Nephroblastoma (rare)	Seizures Hypotension Autistic traits Mild to severe mental development disorder Behavioral problems Meningioma symptoms (rare)

Note. KTS – Klippel–Trenaunay syndrome; M-CM – megalencephaly-capillary malformation.

- children under 2 years of age: 50 mg once every 2 days;
- children aged 2–6 years: 50 mg once daily;
- children aged 6–18 years: 50 mg once daily, with the possibility of increasing the dose to 125 mg once daily in case of insufficient effect;
- adults: 30 mg once daily.

Comments. If pathogenic variants (mutations) in the *PIK3CA* gene are not found, it is recommended that the decision to prescribe alpelisib to patients with a clinical picture of PROS be made by an interdisciplinary commission comprised of a geneticist, a pediatric oncologist/hematologist, and a surgeon from federal centers.

If it is impossible to prescribe alpelisib for the treatment of PROS, it is recommended to use an mTOR inhibitor (sirolimus) in the following regimen: 0.8 mg/m²/day orally in 2 doses with an interval of 12 hours [12].

Monitoring of therapy efficacy

It is recommended to evaluate the efficacy of systemic therapy with alpelisib or sirolimus once every 3–6 months

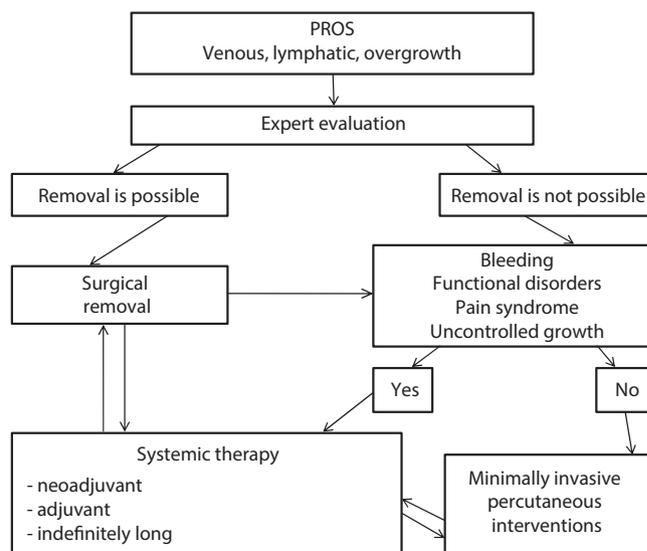


Fig. 4. Algorithm for making a decision on PROS surgical treatment. Minimally invasive percutaneous interventions (microfoam sclerotherapy, microfoam sclerotherapy with subtraction radiography, endovasal laser coagulation, endovasal radiofrequency coagulation, selective photothermolysis, photocoagulation, electrosclerotherapy, and other types of destruction)

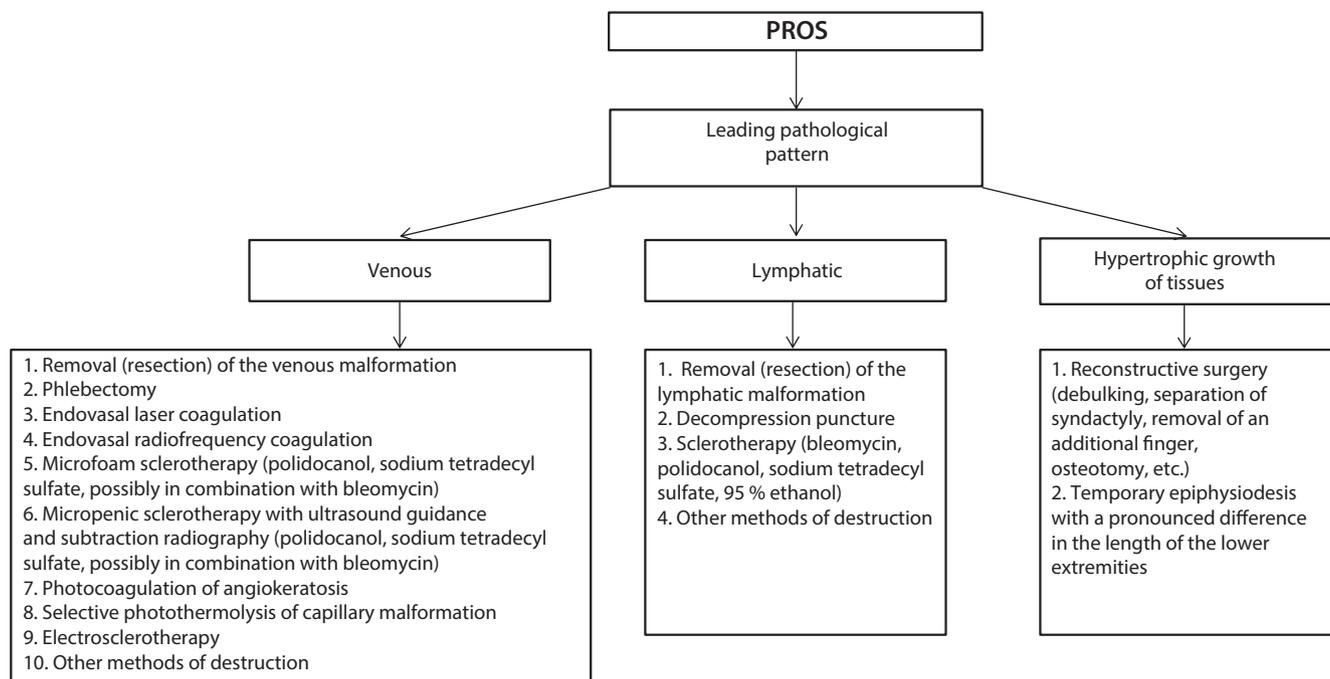


Fig. 5. Possibilities of surgical treatment depending on the leading pathological pattern

using X-ray examination, MRI, and CT to assess the size of the lesions.

It is recommended to evaluate the effectiveness of surgical and minimally invasive treatment once every 3–6 months. If a relapse of the disease or recurrence of clinical symptoms is detected following surgical or minimally invasive treatment, it is recommended to perform expert evaluation to decide whether to pursue further surgical or minimally invasive treatment or systemic therapy.

It is recommended to evaluate subjective symptoms (pain, weakness) using a visual analogue scale.

A satisfactory outcome of systemic therapy and the basis for its continuation is stabilization or improvement of the condition (decrease in the size of foci, reduction in pain, etc.).

Contacts of centers for consultation of patients with PROS

Molecular genetic diagnosis of PROS syndrome in children is performed in the Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov in Moscow and in the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia in St. Petersburg.

At the Research Centre for Medical Genetics named after Academician N.P. Bochkov, you can book a medical genetic consultation and/or transfer of tissue samples from the lesion by e-mail: semenova@med-gen.ru (geneticist Natalia A. Semenova). Consultation and molecular genetic testing for Russian citizens are free of charge.

To determine the *PIK3CA* gene mutation in St. Petersburg, please contact the Reference Center for Pathomorphological, Immunohistochemical, Molecular Genetic, and Radiation Research Methods of the

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia by phone: +7 (812) 439-95-28 or by e-mail: mol.oncology@gmail.com, to coordinate the arrival of the courier to collect the paraffin block with tissue from the lesion. The study is carried out free of charge as part of the Center's research program. Delivery and return of the tissue sample by courier is free of charge throughout Russia.

Patients with suspected PROS may be referred to any of the following centers for consultation, diagnosis, and treatment:

1. Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia. Through the appointment desk of the Advisory Department, by phone: +7 (495) 287-65-70, you can make an appointment with pediatric oncologists Yulia M. Mareeva and Anastasia S. Salomatina.

Consultation is possible within CHI (referral according to form 057/u). Also, the patient's documents (including visualization in DICOM format) can be sent by e-mail: info.archive@fnkc.ru, with a comment in the subject line: "For Yulia M. Mareeva", or via a secure communication channel at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, for a telemedicine consultation.

2. Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. The Polyclinic Department; the appointment of a pediatric oncologist Selima A. Sardalova is carried out on the day of the visit. You can also send documents by e-mail: orgmetodniidog@ronc.ru, with a comment in the subject line: "For Amina M. Suleymanova" or "For Garik B. Sagoyan".

3. Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia. You can book a consultation at Department of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment with Yuri A. Polyayev or Roman V. Garbuzov by phone: +7 (495) 936-90-25.

4. Children's City Clinical Hospital named after N.F. Filatov of Moscow City Health Department. You

can book a consultation with Dr. Ruslan A. Khagurov by phone +7 (499) 254-10-10, or via the hospital website: <https://filatovmos.ru>.

5. Department of Chemotherapy for Hematologic Diseases and Bone Marrow Transplantation for Children of the Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia. You can contact Yulia V. Dinikina by phone +7 (963) 249-68-52.

REFERENCES

- Sagoyan G.B., Kletskaia I.S., Imyanitov E.N., Mareeva Yu.M., Zhukov N.V., Khagurov R.A., Suleymanova A.M. A spectrum of overgrowth syndromes associated with the *PIK3CA* mutation. Literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(1):29–44. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-1-29-44.
- Canaud G., Hammill A.M., Adams D., Vikkula M., Keppler-Noreuil K.M. A review of mechanisms of disease across *PIK3CA*-related disorders with vascular manifestations. Orphanet J Rare Dis. 2021;16(1):306. doi: 10.1186/s13023-021-01929-8.
- Nunnery S.E., Mayer I.A. Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Hormone-Positive Breast Cancer Drugs. 2020;80:1685–97. doi: 10.1007/s40265-020-01394-w.
- Madsen R.R., Vanhaesebroeck B., Semple R.K. Cancer-Associated *PIK3CA* Mutations in Overgrowth Disorders. Trends Mol Med. 2018;24(10):856–70. doi: 10.1016/j.molmed.2018.08.003.
- Douzgou S., Rawson M., Baselga E., Danielpour M., Faivre L., Kashanian A., Keppler-Noreuil K.M., Kuentz P., Mancini G.M.S., Maniere M.C., Martinez-Glez V., Parker V.E., Semple R.K., Srivastava S., Vabres P., De Wit M.Y., Graham J.M. Jr, Clayton-Smith J., Mirzaa G.M., Biesecker L.G. A standard of care for individuals with *PIK3CA*-related disorders: An international expert consensus statement. Clin Genet. 2022;101(1):32–47. doi: 10.1111/cge.14027.
- Mirzaa G., Graham J.M. Jr, Keppler-Noreuil K.M. *PIK3CA*-Related Overgrowth Spectrum. In: Adam M.P., Everman D.B., Mirzaa G.M., eds. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023.
- Keppler-Noreuil K.M., Rios J.J., Parker V.E., Semple R.K., Lindhurst M.J., Sapp J.C., Alomari A., Ezaki M., Dobyns W., Biesecker L.G. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. Am J Med Genet A. 2015;167A(2):287–95. doi: 10.1002/ajmg.a.36836.
- Canaud G., López Gutiérrez J.C., Irvine A., Ankrah N., Ridolfi A., Adams D.M. LBA23 EPIK-P1: Retrospective chart review study of patients (pts) with *PIK3CA*-related Overgrowth Spectrum (PROS) who have received alpelisib (ALP) as part of a compassionate use programme. Dev Ther. 2021;32(Suppl 5):S1297. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2097.
- Garreta Fontelles G., Pardo Pastor J., Grande Moreillo C. Alpelisib to treat CLOVES syndrome, a member of the *PIK3CA*-related overgrowth syndrome spectrum. Br J Clin Pharmacol. 2022;88(8):3891–5. doi: 10.1111/bcp.15270.
- Morin G., Degrugillier-Chopin C., Vincent M., Fraissenon A., Aubert H., Chapelle C., Huguin C., Dubos F., Catteau B., Petit F., Mezel A., Domanski O., Herbreteau G., Alesandrini M., Bodaert N., Boutry N., Broissand C., Kevin Han T., Branle F., Sarnacki S., Blanc T., Guibaud L., Canaud G. Treatment of two infants with *PIK3CA*-related overgrowth spectrum by alpelisib. J Exp Med. 2022;219(3):e20212148. doi: 10.1084/jem.20212148.
- Madsen R.R., Semple R.K. *PIK3CA*-related overgrowth: silver bullets from the cancer arsenal? Trends Mol Med. 2022;28(4):255–7. doi: 10.1016/j.molmed.2022.02.009.
- Parker V.E.R., Keppler-Noreuil K.M., Faivre L., Luu M., Oden N.L., De Silva L., Sapp J.C., Andrews K., Bardou M., Chen K.Y., Darling T.N., Gautier E., Goldspiel B.R., Hady-Rabia S., Harris J., Kounidas G., Kumar P., Lindhurst M.J., Loffroy R., Martin L., Phan A., Rother K.I., Widemann B.C., Wolters P.L., Coubes C., Pinson L., Willems M., Vincent-Delorme C.; PROMISE Working Group; Vabres P., Semple R.K., Biesecker L.G. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. Genet Med. 2019;21(5):1189–98. doi: 10.1038/s41436-018-0297-9.

К 30-летию Центра детской онкологии и гематологии г. Екатеринбург

Центр детской онкологии и гематологии (Центр Областной детской клинической больницы (ОДКБ) в Свердловске (Екатеринбурге) открылся в мае 1993 г. на базе существующего 40-кочного гематологического отделения больницы, где традиционно получали лечение дети с тяжелыми неонкологическими заболеваниями крови и опухолями кроветворной системы — лейкозами, лимфомами, коагулопатиями (гемофилией и болезнью Виллебранда), тяжелыми апластическими и гемолитическими анемиями. Пациенты со злокачественными опухолями других локализаций — мягких тканей, костей, нервной системы и репродуктивных органов — госпитализировались в хирургические отделения больниц Свердловской области, где получали очень скромное с позиции настоящего времени хирургическое лечение и низкодозную химиотерапию (ХТ). Лучевая гамма-терапия проводилась на кобальтовых пушках в старом здании Свердловского онкодиспансера. Результаты лечения всех категорий больных были ничтожны: выживали не более 10 % детей, остальные погибали в течение достаточно короткого времени, а частые рецидивы были практически неизлечимы.



Открытие Центра в мае 1993 г. К. Нельднер КЭР-Германии, доктор М. Фридрихс и пациенты с родителями

Такое положение дел не устраивало команду молодых врачей и медсестер, работающих в гематологии, с медиками были солидарны и родители маленьких пациентов. В этих условиях врачи не только лечили детей, но и морально поддерживали родителей, а родители всегда с большой заботой относились к медикам. Из этого «братства» детей, родителей и врачей родилась Региональная общественная ассоциация «Надежда», в которую сразу после ее регистрации вступило большинство медиков и родителей.

Открытию Центра предшествовали важные события: весной 1991 г. на конференцию в Минске, посвященную 5-летней годовщине Чернобыльской аварии, были приглашены лучшие иностранные специалисты, которые в своих докладах рассказывали о невероятных успехах детской онкологии на Западе. Врачи, съехав-

шиеся в Белоруссию со всех уголков страны, впервые услышали историю создания протокола БФМ и оценили его успех — в немецких клиниках выздоравливали до 70 % детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), что оказалось возможным благодаря длительной ХТ и интенсивному сопроводительному лечению.

Ключевую роль в развитии современных технологий диагностики и лечения сыграли немецкая благотворительная организация «Care Deutschland» и всемирно известный врач-детский онколог, профессор Гиссенского университета Фриц Ламперт, который с 1992 г. на протяжении 15 лет помогал обучать специалистов и внедрять ранее недоступные в нашей стране медицинские технологии. Профессор Ламперт инициировал и лично участвовал в 3 благотворительных велопробегах TOUR-Reiper на границу Европа-Азия и к Невьянской падающей башне, средства от которых были направлены на создание специализированных лабораторий и диагностических направлений, вошедших наряду с клиническими отделениями



Л.Г. Фечина на учебе в Университетской клинике Гиссена, 1992 г.



Учеба в Университетской клинике Гиссена. Профессор Ф. Ламперт и Л.В. Вахонина, 1992 г.

в состав Центра: лаборатории классической цитогенетики; патоморфологии и иммуногистохимии; молекулярной биологии опухолей. Часть собранных средств была потрачена на стажировки свердловских врачей и биологов. В благотворительных велопробегах Фрица Ламперта традиционно участвовали велосипедисты и медики Свердловской области, их поддерживали областной Спорткомитет и региональное Правительство. С 1995 г. Центр детской онкологии и гематологии ОДКБ с гордостью носит имя знаменитого профессора.



Благотворительный велопробег TOUR-Reiper, 1993 г. В центре – профессор Ф. Ламперт



Профессор Ф. Ламперт на благотворительном велопробеге TOUR-Reiper, 1993 г.



Встреча профессора Ф. Ламперта с врачами Центра, 1995 г.

Для оснащения детских онкологических отделений № 1 и № 2, организованных в апреле–мае 1993 г., в рамках совместного российско-немецкого благотворительного проекта отечественного фонда «Милосердие и здоровье» и немецкой организации “Care Deutschland” были приобретены в Германии и доставлены в Екатеринбург новое медицинское оборудование, лекарства и изделия медицинского назначения на гигантскую сумму 3,5 млн немецких марок. С 1992 г. дети с ОЛЛ начали получать лечение по модифицированному немецкому протоколу ALL-BFM 90m, результаты не заставили долго ждать – на протоколе стали выживать до 70 % ранее некурабельных пациентов.

Нельзя переоценить роль первого губернатора Свердловской области Эдуарда Эргартовича Росселя, принявшего в начале 2000 г. историческое решение о строительстве современной клиники Центра с мощной клиничко-диагностической инфраструктурой и отличными техническими возможностями, позволяющими выполнять самые сложные виды диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) у детей. Новое здание Центра было построено и сдано в эксплуатацию немецкой компанией Transumed GmbH Medizintechnik 3 февраля 2006 г. в новейшем технологическом исполнении. В ноябре 2006 г. там была проведена первая аутологичная трансплантация костного мозга (ТКМ) ребенку с саркомой Юинга.



Встреча с губернатором Э.Э. Росселем и министром здравоохранения С.О. Скляром, январь 2000 г.

В составе Центра в настоящее время развернуто 4 специализированных клинических отделения с круглосуточным и дневным стационарами и вторая в Российской Федерации специализированная референс-лаборатория, занимающаяся диагностикой опухолей.

С 1993 г. по настоящее время Центром руководит врач-детский онколог, Заслуженный врач Российской Федерации, к.м.н. Лариса Геннадьевна Фечина, работы с участием которой дважды в 2009 и 2015 гг. были отмечены национальной премией лучшим врачам России «Призвание» за победу в номинации «За создание нового метода лечения»; дипломами Американского общества гематологов (ASH) «За значительный вклад в области детской гематологии» и Меж-

дународного общества детских онкологов (SIOP) «За клинические исследования в области детской онкологии»; профессиональной премией Национального общества детских гематологов и онкологов (НОДГО) «За верность профессии» и церковно-общественными наградами. Приказом министра здравоохранения Российской Федерации Лариса Геннадьевна назначена главным внештатным детским специалистом онкологом Уральского федерального округа. В 1995 г. по инициативе Л.Г. Фечиной и с согласия всех сотрудников отделения детской онкологии Центр вместе с клиниками Сочи и Новокузнецка вступил в первое отечественное многоцентровое кооперативное рандомизированное исследование по сравнительному изучению результатов лечения ОЛЛ у детей по протоколам Москва–Берлин 91 против ALL-BFM 90m (руководитель протокола – д.м.н., профессор А.И. Карачунский).



Руководитель Центра, к.м.н. Л.Г. Фечина

области Э.Э. Росселя. В составе отделения 30 детских онкологических и онкохирургических коек. Первым заведующим отделением был назначен врач-детский онколог, к.м.н. Егор Валерьевич Шориков. В течение последних 7 лет отделением заведует Артем Николаевич Зайчиков. Недавно приступила к своим обязанностям старшая медицинская сестра Вера Васильевна Шарабанова, сменившая на посту ветерана ОДКБ Ирину Михайловну Петрову.



Профессор Ф. Ламперт с О.П. Хлебниковой и Е.В. Шориковым, 1995 г.



Л.Г. Фечина и А.И. Карачунский на награждении премией «Призвание», 2015 г.



Врачи Центра, 1997 г.

Отделение детской онкологии № 1, в котором лечатся пациенты с солидными опухолями различных локализаций, было открыто в 1993 г. благодаря российско-немецкому проекту «Милосердие и здоровье», немецкой организации “Care Deutschland” и инициативе первого губернатора Свердловской

Мультидисциплинарный коллектив врачей отделения выполняет все виды многокомпонентной противоопухолевой ХТ и лечение современными таргетными препаратами, целенаправленно воздействующими на опухолевые клетки с различными генетическими перестройками. В арсенале хирургов отделения объемные хирургические вмешательства по удалению опухолей на органах грудной клетки, брюш-

ной полости, забрюшинного пространства и малого таза; эндоскопические малоинвазивные хирургические вмешательства на новейшем эндоскопическом оборудовании Karl Storz 4K. Внедрены в практику сложнейшие операции в составе междисциплинарных хирургических бригад: детские онкологи, сосудистые хирурги, взрослые хирурги-трансплантологи и нейрохирурги. В 2012 г. детский хирург Сергей Николаевич Тупоногов в составе мультидисциплинарной бригады хирургов из нашей больницы и Свердловской областной клинической больницы награжден региональной премией профессионального признания «Медицинский Олимп» за технологию удаления опухолевых тромбов при нефробластоме и премией НП Медицинской палаты Свердловской области «Профессия врач: от сердца к сердцу» в номинации «Наша опора» в 2017 г. Детский онколог Ольга Владимировна Лемешева стала лучшим детским онкологом «УралОнко» в 2020 г. Сотрудники отделения побеждали и в неформальных соревнованиях, организованных больницей: детский онколог Майя Гайратовна Якупова была выбрана МедЛеди ОДКБ в 2021 г. Рука об руку в отделении трудятся опытные и молодые врачи: детские онкологи Дмитрий Витальевич Чусовитин и Елена Руслановна Салеева; детский хирург-онколог Анна Валерьевна Чванова, которая совместно с Сергеем Ивановичем Огневым успешно внедрила в практику видеоэндоскопические методы хирургии, установку гастростом детям с тяжелой белково-энергетической недостаточностью.

Отделение детской онкологии № 2, в котором получают лечение дети с гемобластомами (злокачественными опухолями кроветворной системы), – старейшее подразделение Центра, открылось в мае 1993 г. на базе прежнего отделения гематологии, созданного с открытия первого корпуса ОДКБ на ул. Серафимы Дерябиной в 1979 г. Так же, как и отделение детской онкологии № 1, его переоснащение и модернизация проводились на средства благотворительной организации “Care Deutschland” в рамках совместного проекта с российским фондом «Милосердие и здоровье». Первой заведующей отделением была врач-гематолог Сусанна Николаевна Мамаева, в настоящее время отделением заведует Олег Раисович Аракаев, который является главным внештатным детским специалистом онкологом Минздрава Свердловской области. Старшая медицинская сестра – Яна Юрьевна Шумкова. Длительное время отделение возглавляли заведующая Ольга Павловна Хлебникова и старшая медицинская сестра Лариса Александровна Куткина, всегда безупречно выполнявшие свои профессиональные обязанности. Коллектив сотрудников отделения в 1990-х годах был пионером внедрения лечения острых лейкозов и злокачественных лимфом по международным протоколам ALL-BFM 90 и UKALL. Врачи отделения проходили международные стажировки в ведущих зарубежных клиниках: британском Королевском госпитале Манчестера, в детском онкологическом отделении Университетской клиники города Гиссен. Детские онкологи отделения Ольга Павловна

Хлебникова и Ольга Владимировна Макарова стали победителями престижной национальной премии лучшим врачам России Министерства здравоохранения и социального развития РФ и Первого канала «Призвание» за победу в номинации «За создание нового метода лечения» в 2009 г. Обе они в 2021 и 2022 гг. награждались в номинации «Лучшие детские онкологи» УралОнко. О.П. Хлебникова становилась победителем в международном конкурсе научных работ по злокачественным лимфомам.

Доктор Ольга Николаевна Попова – ветеран отделения детской онкологии № 2, опытнейший врач и наставник, проработавшая в отрасли более 40 лет, была удостоена почетного знака «Отличник здравоохранения» в 2017 г. В этом отделении начинала свою работу в 1985 г. и Фарида Галимовна Перина – старейший специалист Центра, посвятившая всю профессиональную жизнь детям с тяжелыми гематологическими заболеваниями.



Ветеран детской онкогематологии О.Н. Попова за работой

Коечный фонд отделения составляет 25 коек. Здесь лечатся наиболее сложные больные с рефрактерными лейкозами, лимфомами и рецидивами лимфопролиферативных заболеваний из различных регионов России: от Дальнего Востока до самых западных территорий страны. Врачи отделения в совершенстве владеют технологиями высокодозной многокомпонентной ХТ, осуществляют лечение современными иммунобиологическими агентами. Отделение детской онкологии № 2 является базовым подразделением по подготовке пациентов к ТКМ. Врачебный состав отделения представлен талантливыми молодыми врачами – детскими онкологами Юлией Николаевной Жуковой и Анастасией Дмитриевной Тарасовой, а также гематологом Андреем Владимировичем Назаровым.

Отделение детской онкологии и гематологии было организовано на стыке двух эпох, в период открытия нового современного здания детского онкоцентра в феврале 2006 г. и является одним из самых молодых. С самого начала отделение возглавили заведующая – врач-детский онколог, к.м.н. Ольга Владимировна Стренева и старшая медицинская сестра Алена Алексеевна Брагина. Отделение вместило в себя большое

количество различных медицинских технологий: от лечения гемобластозов до тяжелых заболеваний крови, гистиоцитозов и сложных аномалий лимфатической системы. В отделении совмещены функции круглосуточного стационара на 10 коек и 5-коечного дневного стационара, работающего по двухсменному графику. В отделении проводятся все этапы консолидирующей и поддерживающей терапии ЗНО, полная программа лечения злокачественной лимфомы Ходжкина и гистиоцитозов, а также таргетная терапия инновационными агентами ряда сложно поддающихся лечению опухолей. Дружный коллектив отделения ежегодно выполняет колоссальные объемы государственного задания и на протяжении многих лет является недосягаемым лидером среди отделений Центра по количеству пролеченных больных.



О.В. Стренева – заведующая отделением детской онкологии и гематологии Центра

Ольга Владимировна Стренева в составе группы врачей была удостоена национальной премии «Призвание» за создание нового метода лечения младенческих лейкозов. Ольге Владимировне активно помогает команда молодых специалистов в составе врачей-детских онкологов Дарьи Сергеевны Гусевой, Виктории Александровны Веремейчук и врача-гематолога Вадима Сергеевича Якимова. На базе этого отделения успешно работает врач-нутрициолог Надежда Николаевна Новгородская, которая занимается

оказанием консультативной помощи с применением метода биоимпедансной диагностики всем пациентам Центра с клинически значимой и скрытой белково-энергетической недостаточностью – всем им назначается лечебное энтеральное и/или парентеральное питание с использованием современных лечебных смесей. Диспансерный прием всех детей-реконвалесцентов ЗНО в кабинете врача-детского онколога на базе консультативно-диагностической поликлиники ОДКБ ведет опытный специалист Татьяна Николаевна Редреева.



С министром здравоохранения и социальным развитием Российской Федерации Т.А. Голиковой на награждении премией «Призвание», 2009 г.

Отделение анестезиологии, реанимации, интенсивной терапии и ТКМ на 12 коек было создано на базе палаты интенсивной терапии Центра в 2003 г. Первым врачом-анестезиологом-реаниматологом, пожелавшим оказывать специализированную помощь детям с онкологическими заболеваниями, был Алексей Федорович Ситников, а руководителем отделения с момента его открытия стал прекрасный профессионал, отличный врач и замечательный человек – Игорь Николаевич Вяткин, безвременно ушедший из жизни в октябре 2019 г. Первой медицинской сестрой отделения была Наталья Николаевна Халина, в настоящее время эти полномочия выполняет Ольга Викторовна Кропотова. Многие технологии отделения внедрялись впервые не только в ОДКБ, но и в Свердловской области и Российской Федерации: аппаратный тромбоцитозферез; заготовка гемопоэтических стволовых клеток костного мозга и периферической крови; сверхдлительная искусственная вентиляция легких (ИВЛ) в сочетании с тандемной противоопухолевой ХТ, постановка глубоких центральных сосудистых линий (Nickman, Broviac, Port-Cath, PICC); бронхоальвеолярный лаваж; ультрагемодиализация на аппарате «Мультиплекс»; одноклеточная ИВЛ при операциях на легких и др. Многих пациентов с жизнеугрожающими осложнениями удалось спасти благодаря высокому профессионализму и трудолюбию врачей. В отделении работает великолепный специалист, гуру детской анестезиологии и реанимации Андрей

Александрович Игуменшев, на счету которого сотни спасенных жизней и внедрение самых передовых методик, начиная с установки полностью имплантируемых центральных венозных катетеров и почечно-заместительной терапии при сепсисе до заготовки гемопоэтических стволовых клеток и аутолимфоцитов, экстракорпорального фотофереза при тяжелой реакции «трансплантат против хозяина». В настоящее время отделением заведует Сергей Владимирович Боровских, который сменил на этом посту Алексея Анатольевича Клешева. Все они трудятся на своем сложном поприще с другими врачами-анестезиологами-реаниматологами отделения Иваном Вячеславовичем Смирновым и Александром Игоревичем Яковлевым.

В 2006 г. на базе реанимационного отделения было развернуто новейшее направление – блок трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Трансплантационные технологии по пересадке костного мозга детям являются брендом не только ОДКБ, но и всего Урала. Наш Центр – единственная региональная клиника в стране, где выполняются все виды тканевой ТГСК: аутологичные трансплантации детям с солидными злокачественными опухолями и лимфомами; аллогенные родственные и неродственные ТКМ и периферических стволовых клеток детям с рефрактерными формами и рецидивами гемобластозов. Более 50 % всех случаев составляют наиболее сложные гаплоидентичные трансплантации от частично совместимых родственных доноров. Для того чтобы избежать опасных осложнений – отторжений и неприживления (недостаточности) трансплантатов – используются уникальные технологии их очистки от нежелательных клеточных популяций, в том числе *ex vivo* иммуномагнитная селекция/деплеция заготовленного клеточного материала или *in vivo* деплеция с введением циклофосфида в дни +2–3 после процедуры трансплантации. Врачами блока выполнено более 350 пересадок стволовых клеток, более 60 % детей с неблагоприятными формами онкологических заболеваний вернулись к нормальной жизни. Трансплантационная клиника Центра зарегистрирована в Европейском регистре ТКМ (ЕВМТ), ей присвоен уникальный номер СІС 884. Главным специалистом Центра, отвечающим за трансплантационные технологии, является опытный врач-детский онколог Лариса Валентиновна Вахонина. Под ее руководством успешно трудится молодежь: детские онкологи Анна Алексеевна Власова, Дмитрий Эдуардович Клевакин, гематолог Мария Сергеевна Бутусова и клинический иммунолог Дарья Евгеньевна Костенко. Большой вклад в становление трансплантационного направления клиники с момента открытия внесла анестезиолог-реаниматолог Наталья Геннадьевна Майшева.

Главным кадровым фундаментом Центра являются высокопрофессиональные медицинские сестры. С 1995 г. сестринским коллективом бессменно руководит Светлана Николаевна Белканова, профессиональный труд которой отмечен многими благодарственными письмами и ведомственными наградами.

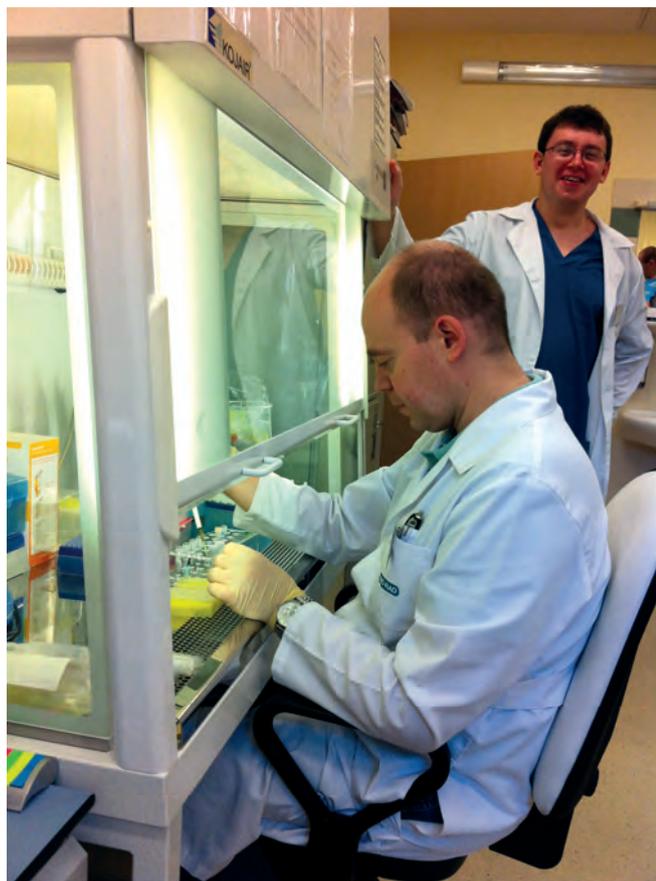
Лаборатория молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии. В 1993 г. появилось первое диагностическое направление – иммунофенотипирование острых лейкозов, которое стало успешно развиваться благодаря первому врачу лаборатории Центра к.м.н. Татьяне Юрьевне Вержбицкой, удостоенной почетного знака «Отличник здравоохранения». Вторым важным диагностическим направлением, открытым в 1993 г. в Центре на средства от первого благотворительного велопробега TOUR-Reiper, организованного профессором Ф. Лампертом, была классическая цитогенетика. Тогда же принят на работу и первый цитогенетик Маргарита Владимировна Стригалева. Одним из первых молекулярных генетиков Центра был д.б.н. Сергей Юрьевич Ковалев, он занимался не только диагностикой лейкозов, но и вирусными гепатитами, ими в 1990-е годы были заражены многие дети с онкозаболеваниями в связи с небезопасными гемотрансфузиями. В этот период лабораторию возглавляли к.м.н. Александр Евгеньевич Копылов; Борис Глебович Архангельский; профессор Александр Григорьевич Сергеев, защитивший в 1998 г. на материалах лаборатории докторскую диссертацию, посвященную молекулярно-генетической диагностике острых лейкозов у детей; д.м.н., профессор Сергей Владимирович Сазонов, при участии которого на средства второго велопробега TOUR-Reiper в 1995 г. было создано направление иммуногистохимической диагностики злокачественных лимфом и других солидных опухолей. С 2006 по 2015 г. лабораторию возглавлял к.м.н., доцент кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии УГМУ Леонид Иосифович Савельев, в это десятилетие уникальная лабораторная база была значительно усилена за счет внедрения передовых диагностических направлений в новом здании Центра.



Конференция «Лейкозы высокой группы риска». А.М. Попов, М. Дворжак, Т.Ю. Вержбицкая, 2007 г.

Со студенческой скамьи в лабораторное отделение Центра пришли 2 талантливых молодых ученых Александр Михайлович Попов и Александр Евгеньевич Друй, в настоящее время возглавляющие веду-

шие научные лаборатории в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. С 2015 г. лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии успешно руководит д.м.н. Григорий Анатольевич Цаур — выдающийся организатор и талантливый специалист! На счету Григория Анатольевича огромное количество научных публикаций, более 90 статей в лучших зарубежных и отечественных журналах, учебные пособия, выступления с докладами на ведущих международных конференциях; разработка совместно с А.М. Поповым концепции мониторинга минимальной остаточной болезни для протоколов MLL-Baby и Москва—Берлин.



Г.А. Цаур и А.Е. Друй за работой, 2015 г.

В настоящее время в лаборатории используется большой ассортимент современных взаимодополняющих лабораторных методов, таких как иммунофенотипирование лейкозов и лимфопролиферативных заболеваний (Т.Ю. Вержбицкая и Ж.В. Пермикин), прижизненные патологоанатомические и иммуногистохимические исследования (Т.В. Заславская, Ю.А. Ситникова и Н.Д. Сорокина), кариотипирование клеток костного мозга и опухолевых тканей (Е.А. Нохрина и М.В. Стригалева), HLA-типирование высокого разрешения потенциальных доноров и пациентов (А.С. Демина и др.), представлена возможность оценки эффективности приживления трансплантатов *in vivo* методом капиллярного электрофореза; с помо-

щью различных молекулярно-биологических методов, включающих секвенирование нового поколения (NGS), изучаются генетические варианты, ассоциированные с лейкозами и злокачественными солидными опухолями у детей и взрослых; проводится оценка минимальной остаточной болезни (Т.О. Ригер и др.) и многое другое. Средним медицинским персоналом лаборатории руководит Марина Александровна Шапкина.

Важным направлением является обработка трансплантационного материала в соответствии с международными стандартами GMP. До 2022 г. проводилась иммуномагнитная очистка трансплантационного материала от нежелательных примесей иммунологически активных клеток (А.И. Пономарев и Ж.В. Пермикин). Выполняется программная низкотемпературная заморозка гемопоэтических стволовых клеток. Организовано хранилище для длительного и надежного хранения трансплантатов при сверхнизких температурах в жидком азоте, функционирует биобанк.

Центр находится в постоянном движении — новым технологическим этапом его развития станет завершение строительства дневного стационара и 4-этажного здания пансионата долечивания для детей с онкологическими и гематологическими заболеваниями. Данное строительство стало возможным благодаря поддержке учредителей регионального фонда Святой Екатерины и строительной компании Мигстрой. Открытие пансионата позволит организовать комфортное и эпидемиологически безопасное пребывание детей вместе с родителями на период небольших пауз в интенсивном противоопухолевом лечении. Ряд пациентов, которым разрешено более свободное пребывание, смогут лечиться в условиях дневного стационара с организацией ночного отдыха в пансионате.



Семинар НОДГО «Дальние регионы», 2021 г.

Многогранная деятельность Центра и слаженная работа всего коллектива дают положительные результаты в лечении детей и являются гордостью отечественной медицины.

Конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология»

7–8 апреля 2023 г. состоялась XI Общероссийская конференция «FLORES VITAE. Педиатрия и неонатология». В рамках сессии по детской онкологии и гематологии прошли выступления ведущих специалистов под руководством академика РАН

В.Г. Полякова. Соруководитель программного комитета Конференции – Заслуженный врач Российской Федерации, профессор И.Н. Захарова отметила, что детская онкология и гематология является крайне важным разделом педиатрии.

II Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей

14 апреля 2023 г. состоялась II Школа по диагностике и лечению редких опухолей у детей. Школа прошла на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате. В мероприятии приняли участие 35 докладчиков, в том числе специалисты из Велико-

британии и Казахстана. Всего в Школе участвовали 260 человек (из них – 117 очно). Научная программа Школы была посвящена обсуждению аспектов диагностики, лечения редких опухолей у детей, включая представление инновационных хирургических подходов.

Члены РОДОГ приняли участие в Симпозиуме онкологов Республики Таджикистан

28 апреля 2023 г. в Душанбе прошел Симпозиум онкологов Республики Таджикистан с международным участием «Актуальные проблемы онкологии», который был посвящен 50-летию кафедры онкологии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», 60-летию ГУ РОНЦ и 90-летию профессора Б.П. Ахмедова.

Мероприятие прошло в гибридном формате, от членов РОДОГ прозвучало 15 устных докладов. На Симпозиуме обсуждались вопросы, посвященные диагностике и лечению острых лейкозов, солидных опухолей, некоторых незлокачественных заболеваний у детей.

Члены РОДОГ приняли участие в Конгрессе SIOP Asia 2023 в Ереване

15-й Конгресс азиатского подразделения Международного общества детской онкологии (SIOP Asia Congress) состоялся 18–21 мая 2023 г. в Ереване (Армения). В 2016 г. подобное мероприятие проходило в Москве. В этом году от членов РОДОГ прозвучало 26

устных докладов. Также был представлен обширный опыт лечения и его организации от ведущих специалистов по широкому спектру заболеваний. Ответственный секретарь РОДОГ Г.Б. Сагоян был удостоен стипендии «Молодому ученому SIOP».

IV Научно-практическая конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей»

19–20 мая 2023 г. на базе НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой (г. Санкт-Петербург) состоялась конференция «Инновационные методы лечения онкологических и гематологических заболеваний у детей». Меропри-

ятие прошло в гибридном формате. На Конференции обсуждались вопросы, посвященные диагностике и лечению острых лейкозов, солидных опухолей, ряда незлокачественных заболеваний у детей.

Выездной семинар «Новые технологии в детской онкологии и гематологии: Сибирский федеральный округ»

25–26 мая 2023 г. в г. Красноярск состоялся выездной семинар «Новые технологии в детской онкологии и гематологии: Сибирский федеральный округ». Мероприятие прошло в гибридном формате на базе Красноярского краевого клинического центра охраны материнства и детства. В рамках Семинара

ведущие специалисты НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой выступили с научными докладами. Состоялись обсуждение и консультации пациентов в отделениях Центра.

Евразийская Школа детского онколога и гематолога

РОДОГ продолжает работу Евразийской Школы детского онколога и гематолога (ЕШДОГ). Цель ЕШДОГ – объединение специалистов Евразии в области детской онкологии и гематологии, обсуждение сложных клинических случаев. С февраля 2023 г. Школа проходит онлайн 1 раз в неделю на платформе РОДОГ. Если Вы хотите представить и обсудить клинический случай, присылайте заявку на почту РОДОГ

rodog2020@yandex.ru. Видеозапись Школы доступна на сайте РОДОГ (www.rodog.ru).

Отметим, что одна из победительниц конкурса клинических случаев в 2022 г., врач ДОКБ (г. Ростов-на-Дону) Елена Михайловна Головина посетила Конгресс SIOP Asia в Ереване в рамках тревел-гранта ЕШДОГ.

Информация для авторов

Правила для авторов составлены на основе и с учетом «Белой книги Совета научных редакторов о соблюдении принципов целостности публикаций в научных журналах, обновленная версия 2012 г.» (CSE's White Paper on Promotion Integrity in Scientific Journal Publications, 2012 Update), «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors), и «Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, декабрь 2016» (ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, December 2016).

При оформлении статей для публикации в «Российский журнал детской гематологии и онкологии» следует руководствоваться нижеследующими правилами.

1. Статья должна быть представлена в электронном виде (текст статьи со списком литературы, таблицы, графики, рисунки, подписи к рисункам, резюме). Шрифт – Times New Roman, 14 пунктов, через 1,5 интервала. Все страницы должны быть пронумерованы.

2. На первой странице должно быть указано: название статьи, инициалы и фамилии всех авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа, его (их) полный адрес с указанием индекса. Обязательно указывается, в каком учреждении работает каждый из авторов.

Статья должна быть подписана всеми авторами. Обязательно предоставление информации обо всех авторах на русском и английском языках: фамилия, имя, отчество полностью, контактные телефоны, рабочий адрес с указанием индекса, факс, адрес электронной почты, занимаемые должности, ученые степени и звания, ORCID, ResearcherID, SPIN-код. При отсутствии номера ORCID его необходимо получить, зарегистрировавшись на сайте <https://orcid.org/>. Отдельно необходимо отметить автора (авторов), с которым редакция будет вести переписку. Также необходимо заполнить раздел «Вклад авторов» (разработка дизайна статьи, сбор данных, анализ научного материала, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме, научная редакция статьи, подготовка визуализации пациентов и т. д.), а также предоставить информацию о конфликте интересов и финансировании – на русском и английском языках. В разделе «Благодарности» можно указать людей, которые участвовали в работе над статьей, но не являются ее авторами.

3. Объем статей: оригинальная статья – не более 18 страниц; описание отдельных наблюдений, заметки из практики – не более 7 страниц; обзор литературы – не более 25 страниц; краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

Структура оригинальной статьи: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты исследования и их обсуждение, заключение (выводы).

К статьям должно быть приложено резюме на русском и английском языках, отражающее содержание работы; для оригинальных статей – структурированное резюме (введение, материалы и методы, результаты и т. д.). Объем резюме – 1500–5000 знаков с пробелами. Количество ключевых слов должно составлять от 5 до 12.

Запрещается публиковать любую информацию, позволяющую идентифицировать больного (указывать его имя, инициалы, номера историй болезни на фотографиях, при составлении описаний клинических случаев), за исключением тех случаев, когда она представляет большую научную ценность или больной (его родители или опекуны) дал на это письменное согласие, о чем следует сообщать в тексте статьи.

4. Иллюстративный материал:

- фотографии должны быть контрастными; рисунки, графики и диаграммы – четкими;

- фотографии представляются в оригинале или в электронном виде в формате TIFF, JPG, CMYK с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм);

- все рисунки должны быть пронумерованы и снабжены подрисовочными подписями на русском и английском (по возможности) языках. На рисунке указываются «верх» и «низ»; фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения и обозначения, использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подрисовочной подписи. Текст рисунка должен быть переведен на английский язык;

- необходимо предоставить согласие родителей/пациента на использование информации, в том числе фотографий ребенка/пациента в научных исследованиях и публикациях;

- все таблицы должны быть пронумерованы, иметь название. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице. Следует перевести текстовые данные таблицы на английский язык;

- ссылки на таблицы и рисунки приводятся в надлежащих местах по тексту статьи в круглых скобках (рис. 1, табл. 1 и т. д.).

5. Единицы измерений даются в СИ. Все сокращения (аббревиатуры) в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом употреблении.

Названия генов выделяются курсивом, названия белков пишутся обычным шрифтом.

6. К статье должен быть приложен список цитируемой литературы, в который включаются только рецензируемые источники (статьи из научных журналов и монографии), упоминающиеся в тексте. Нежелательно включать в список литературы авторефераты, диссертации, учебники, учебные пособия, ГОСты, материалы, опубликованные в различных сборниках конференций, съездов и т. д., информацию с сайтов, статистические отчеты, статьи из газет, блогов и различных сайтов. Оформляют список следующим образом:

- список ссылок приводится в порядке цитирования. Все источники должны быть пронумерованы, а их нумерация – строго соответствовать нумерации в тексте статьи. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются;

- для каждого источника необходимо указать фамилии и инициалы всех авторов;

- при ссылке на статьи из журналов указывают также название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, номера страниц. Все ссылки на журнальные публикации должны содержать DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef) или PMID (код статьи в PubMed). Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <https://search.crossref.org> или <https://www.citethisforme.com>. Для получения DOI нужно ввести в поисковую строку название статьи на английском языке;

- при ссылке на монографии указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания;

- при ссылке на данные, полученные из Интернета, указывают электронный адрес цитируемого источника, например: Детская онкология: 75 % детей выздоравливают. [Электронный ресурс]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (дата обращения 20.08.2018). [Pediatric oncology: 75 % of children recover. [Electronic resource]: <https://www.rakpobedim.ru/forum/blog/38/entry-19> (appeal date 20.08.2018). (In Russ.);];

- по правилам, учитывающим требования Web of Science и Scopus, библиографические списки входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны быть переведены на английский язык. Англоязычная часть библиографического описания ссылки размещается непосредственно после русскоязычной части в квадратных скобках. Например: [Korman D.B. Fundamentals of antitumor chemotherapy. М.: Prakticheskaya meditsina, 2006. 512 p. (In Russ.)] или [Osipova A.A., Semenova E.V., Morozova E.V. et al. Efficacy allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with different conditioning regimens in pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2017;4(2):70–7. (In Russ.)].

- Все ссылки на литературные источники в тексте статьи печатаются арабскими цифрами в квадратных скобках (например, [7]).

- Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях не более 20–25 источников, в обзорах литературы – не более 60, в лекциях – не более 15.

7. Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

8. Все статьи, в том числе подготовленные аспирантами и соискателями ученой степени кандидата наук по результатам собственных исследований, принимаются к печати бесплатно.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Все поступающие статьи рецензируются. Присланные материалы обратно не возвращаются.

Авторы, публикующие статьи в журнале, соглашаются на следующее:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях Creative Commons Attribution License, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале;

- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Авторы могут присылать свои материалы на электронный адрес info@nodgo.org с обязательным указанием названия журнала.



Коселуго® (селуметиниб) – первый и единственный зарегистрированный в России таргетный препарат для лечения симптоматических неоперабельных плексиформных нейрофибром у детей в возрасте от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа¹⁻³

НА ФОНЕ ТЕРАПИИ КОСЕЛУГО®:

66%

пациентов достигли уменьшения объема опухоли на 20% и более

84%

ВБП через 3 года с начала лечения⁴

15%

ВБП при естественном течении заболевания^{4,5}

ВБП – выживаемость без прогрессирования,

* В открытом исследовании SPRINT II фазы по оценке безопасности и эффективности применения селуметиниба для лечения симптоматических неоперабельных ПН у детей не было группы сравнения. Для оценки влияния селуметиниба на рост плексиформных нейрофибром, по сравнению с естественным течением заболевания, использованы данные когорты пациентов из исследования по естественному течению НФ 1 типа. Для моделирования кривых выживаемости без прогрессирования исходы пациентов в исследовании по естественному течению заболевания сопоставлены с исходами соответствующих по возрасту пациентов, получавших селуметиниб в рамках исследования SPRINT, при эквивалентном периоде наблюдения.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Коселуго® (МНН: селуметиниб). ЛП-007563 от 01.11.2021г. Anderson MK, Johnson M, Thorinburg L, Halford Z, A Review of Selumetinib in the Treatment of Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *Annals of Pharmacotherapy*. 2022;56(6):716-726. doi:10.1177/10600280211046298. 3. Электронный ресурс <https://rfs.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx> дата обращения 28.04.2023 года. 4. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Bakwin A, Whitcomb P, Fisher M, Weiss B, Kim A, Bornhorst M, Shah AC, Martin S, Roderick MC, Pichard DC, Carbone A, Paul SM, Therien J, Kapusina O, Heisey K, Clapp DW, Zhang C, Peer CI, Figg WD, Smith M, Glod J, Blakeley JO, Steinberg SM, Venzon DJ, Doyle LA, Widemann BC, Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1430-1442. doi: 10.1056/NEJMoa1912735. Epub 2020 Mar 18. Enriatum inc: *N Engl J Med*. 2020 Sep 24;383(13):1290. PMID: 32187457; PMCID: PMC7305659. 5. Электронный ресурс <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00924196> дата обращения 28.04.2023 года.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА КОСЕЛУГО® (СЕЛУМЕТИНИБ). Регистрационный номер: ЛП-007563 от 01.11.2021. Торговое название: Коселуго®, Международное непатентованное наименование: селуметиниб, Лекарственная форма: капсулы, Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протеинкиназы ингибитор. Код АТХ: L01EE04. Показания к применению: В качестве монотерапии для лечения симптоматических, неоперабельных плексиформных нейрофибром (ПН) у пациентов детского возраста от 3 лет и старше с нейрофиброматозом 1 типа (НФ1). Противопоказания: Повышенная чувствительность к селуметинибу или вспомогательным веществам, входящим в состав препарата; нарушение функции печени тяжелой степени; беременность; детский возраст от 3 лет (безопасности и эффективности не установлены). Способ применения и дозы: Рекомендуемая доза составляет 25 мг/м² площади поверхности тела (ППТ) два раза в сутки (приблизительно каждые 12 ч), для приема внутрь. Доза подбирается индивидуально на основе ППТ (м²) и округляется до ближайшей достижимой дозы 5 мг или 10 мг (до максимальной однократной дозы 50 мг). Для получения необходимой дозы можно комбинировать капсулы препарата Коселуго разной дозировки. Терапию следует продолжать, пока наблюдается клиническая польза, или до прогрессирования ПН или развития неприемлемой токсичности. Данные о пациентах старше 18 лет ограничены, поэтому продолжение терапии при достижении взрослого возраста должно основываться на оценке врачом соотношения пользы и риска у конкретного пациента. Пропуск приема дозы препарата. При пропуске приема Коселуго следует принять только в том случае, если до следующего запланированного приема препарата осталось более 6 ч. Коррекция дозы. В зависимости от индивидуальной переносимости и безопасности препарата может потребоваться приостановка терапии и/или снижение дозы, или прекращение терапии селуметинибом (см. разделы «Побочное действие» и «Особые указания» полного варианта Инструкции). Побочное действие: профиль безопасности. Профиль безопасности монотерапии селуметинибом у пациентов детского возраста с НФ1 с неоперабельными ПН был установлен по данным оценки объединенной популяции для анализа безопасности, состоящей из 74 пациентов детского возраста. Этот пул пациентов включал 50 пациентов в страте 1 исследования II фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе 25 мг/м² два раза в сутки (набор данных основного исследования), и 24 пациента в исследовании I фазы SPRINT, получавших селуметиниб в дозе от 20 до 30 25 мг/м² два раза в сутки (исследование по подбору дозы). Клинические значимых различий профиля безопасности в исследовании I фазы SPRINT и страте 1 исследования II фазы SPRINT не было выявлено. Наиболее частыми нежелательными реакциями любой степени тяжести (частота ≥ 45%) были рвота (62%), сыпь (60%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (76%), диарея (77%), тошнота (73%), астенические явления (59%), сухость кожи (58%), лихорадка (57%), анеормальная сыпь (54%), гипонатриемия (50%), повышение активности аспартатаминотрансферазы (50%) и паронихия (45%). Приостановка терапии и снижение дозы из-за развития нежелательных явлений были зарегистрированы у 78% и 32% пациентов соответственно. Наиболее частыми наблюдавшимися нежелательными реакциями, приводившими к изменению дозы селуметиниба (приостановке терапии или снижению дозы), были рвота (26%), паронихия (16%), диарея (15%) и тошнота (11%). У 12% пациентов терапия была прекращена из-за развития нежелательных явлений: диарея (3%), анемия (3%), лихорадка (3%), повышение активности креатинфосфокиназы в крови (3%), повышение концентрации креатинина в крови (1%), форма выпуска. Капсулы, 10 мг, 25 мг, Условия хранения, При температуре не выше 30° С. в оригинальном флаконе для защиты от влаги и света, Срок годности, 3 года. Не применять по истечению срока годности, Условия отпуска, Отпускают по рецепту, Дальнейшая информация по требованию: 000 «АстраЗенка Фармасьютикалз»: Российская Федерация, 123112, Москва, 1-й Красногвардейский пр-д, д. 21, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, KOS_RU-11851. Дата одобрения_15.11.2021 Дата истечения_15.11.2023.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Если Вам стало известно о нежелательной реакции при использовании лекарственного препарата компании «АстраЗенка», пожалуйста, сообщите эту информацию в медицинский отдел компании. Вы можете написать нам по электронной почте Safety.Russia@astrazeneca.com, заполнить веб-форму: <https://aeireporting.astrazeneca.com/> или связаться с нами по телефону 8 (495) 799-56-99, доб. 2580.

000 «АстраЗенка Фармасьютикалз»,
123112, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1.
Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru
RU-16810. Дата одобрения: 15.05.2023. Дата истечения: 14.05.2025.



PROS

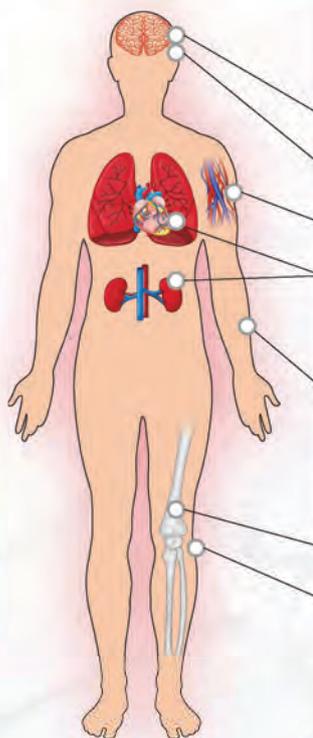
(PIK3CA related overgrowth spectrum)

Спектр синдромов избыточного разрастания тканей, ассоциированных с мутацией *PIK3CA*

PROS включает сосудистые мальформации и другие многочисленные пороки развития, развивающиеся в результате мутации в гене *PIK3CA*. Мутации гена *PIK3CA* возникают на ранних стадиях эмбрионального развития и приводят к повышенной активации фосфатидинозитол-3-киназы (PI3K), которая стимулирует рост и деление клеток¹.

Симптомы PROS¹

- ▶ Макродактилия
- ▶ Гемигиперплазия
- ▶ Мышечная гемигипертрофия
- ▶ Инфильтрирующий липоматоз лица
- ▶ CLOVES
- ▶ Мегалэнцефалия
- ▶ Сосудистые мальформации
- ▶ Поражение кожи
 - ▶ Эпидермальный невус
 - ▶ Себорейный кератоз
 - ▶ Доброкачественный лихеноидный кератоз



Осложнения PROS²

- ▶ ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ
- ▶ КРОВОИЗЛИЯНИЯ И ЭМБОЛИЯ
- ▶ СОСУДИСТЫЕ МАЛЬФОРМАЦИИ
- ▶ НАРУШЕНИЯ РАБОТЫ СЕРДЦА И ПОЧЕК
- ▶ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ
- ▶ ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ
- ▶ ЗАДЕРЖКА РАЗВИТИЯ
- ▶ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ▶ СКЕЛЕТНЫЕ НАРУШЕНИЯ
- ▶ ПОВЕРХНОСТНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Диагностика PROS

Молекулярно-генетическая диагностика синдрома PROS у детей проводится в ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» и в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ.

В ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова» можно записаться на медико-генетическую консультацию и/или передачу образцов ткани из очага поражения по **e-mail: semenova@med-gen.ru** к врачу-генетику Семеновой Наталии Александровне. Консультация и молекулярно-генетическое тестирование для граждан РФ бесплатны.

Для определения мутации гена *PIK3CA* в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ необходимо связаться с референс-центром патоморфологических, иммуногистохимических, молекулярно-генетических и лучевых методов исследований по телефону **+7-812-439-95-28** или по почте: **mol.oncology@gmail.com** и назначить время приезда курьера для забора парафинового блока с тканью из очага поражения. Исследование проводится бесплатно в рамках научной программы Центра.

Доставка и возврат образца ткани курьером проводятся бесплатно по всей территории РФ.

1. Canaud G. et al. Orphanet J Rare Dis. 2021 8;16(1):306. 2. Hughes et al., Curr Opin Pediatr. 2020;32(4):539-546.