

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

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

РОССИЙСКИЙ ЖУРНАЛ

3' **2023**
TOM/VOL. 10

Издаётся с 2014 года

ДЕТСКОЙ ГЕМАТОЛОГИИ
и ОНКОЛОГИИ

Russian Journal of
Pediatric Hematology and Oncology

В НОМЕРЕ:

**Оригинальные исследования
и обзоры литературы**

Original studies
and literature reviews

Клинические наблюдения

Clinical cases

**Новости нашего
сообщества**

News of our community

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



Фото к материалу из рубрики «От редакции»



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое



РОДОГ

РОССИЙСКОЕ ОБЩЕСТВО
ДЕТСКИХ ОНКОЛОГОВ И ГЕМАТОЛОГОВ

Ежеквартальный научно-практический
рецензируемый журнал

3' 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

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)

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

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. Свирикина
Корректор В.Д. Морозова
Подписка на журнал
E-mail: podpiska@nodgo.org

Российский журнал детской гематологии и онкологии.
2023. Том 10. № 3. 1—104.

Отпечатано при спонсорской поддержке
ООО «Изварино Фарма»
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)

Белокурова 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 «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, главный 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 ГБУЗ «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 «Нижнеуртовская окружная клиническая детская больница» (Нижнеуртовск, 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 хирургическим отделением № 1 (опухолей 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)

Румянцев 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)

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

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

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Виллих Норман, профессор Университетской клиники (Мюнстер, Германия)

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

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

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

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



RSPOH

"RUSSIAN SOCIETY OF PEDIATRIC
ONCOLOGISTS AND HEMATOLOGISTS"

Quarterly scientific-and-practical
peer-reviewed journal

3' 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. № 3. 1—104.
Printed with sponsorship
Izvarino Pharma LLC
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 Federal Scientific and Educational Centre of Medial and Social Expertise and Rehabilitation named after G.A. Albreht of the Ministry of Labour and Social Protection of Russia, Chief 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 Ludmilla 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 Surgical Department 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

Навстречу IV объединенному Конгрессу РОДОГ

10

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инфицирование COVID-19 онкобольных детей в Армении: отчет за весь период пандемии

11

I. Melnichenko, R. Papyan, Y. Margaryan, E. Minasyan, S. Hovhannisyan, M. Minasyan, M. Petrosyan, L. Hambardzumyan, H. Grigoryan, S. Hovsepyan, L. Krmoyan, L. Hakobyan, S. Iskanyan, S. Danielyan, L. Vagharshakyan, N. Azizyan, M. Grigoryan, S. Atoyan, G. Tamatyan, L. Sargsyan

Анализ профиля метилирования ДНК подтверждает содержание высокого процента иммунных клеток в образцах глиобластом

15

Е.И. Петрова, Л.В. Ольхова, С.А. Галстян, Е.Н. Тельшева, О.Г. Желудкова, М.В. Рыжова

Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей

22

О.Г. Желудкова, Л.В. Ольхова, М.В. Рыжова, Л.В. Шишкина, Ю.В. Кушель, А.Г. Меликян, С.К. Горелышев, А.В. Голанов, Ю.Ю. Трунин, Н.А. Воробьев, Н.А. Плахотина, К.Ф. Бойко, А.С. Левашов, О.Б. Полушкина, Д.Ю. Корнеев, Т.В. Постникова, И.Д. Бородина, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев, С.В. Горбатов, С.С. Озеров, Е.В. Скоробогатова, Е.В. Инюшкина, В.Е. Попов, М.В. Мушинская, С.Г. Коваленко, Д.Н. Погорелов, Н.Б. Юдина, А.Н. Зайчиков, Р.Р. Байрамгулов, Д.Л. Сакун, Л.М. Минкина, Е.П. Мацева, Н.В. Цыренова, Е.Н. Гришина, М.В. Борисова, А.Ф. Матыцын, Т.Б. Федорова, Ю.В. Диникина, В.В. Мартыненко, А.П. Шапочник, И.М. Юнусова, В.А. Митрофанов, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, В.Н. Тимофеева, А.В. Шамин, А.М. Марковский, Г.В. Быкова, Н.А. Попова, Н.В. Кочукова, Е.А. Останина, А.А. Пшеничникова

Метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия. Опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

41

Х.А. Алескерова, О.М. Романцова, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, В.Ю. Панарина, К.И. Киргизов

Формирование здорового образа жизни как инструмент снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний

48

Ф.Н. Костин

Токсические осложнения высоких доз треоосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

55

Т.З. Алиев, Е.Б. Мачнева, И.О. Костарева, К.А. Сергеенко, Н.А. Бурлака, Л.М. Кудаева, Т.И. Потёмкина, Ю.В. Лозован, Д.С. Смирнова, А.С. Слинин, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Нейробластомы очень высокого прогностического риска: гистологические, иммунофенотипические и генетические характеристики. Обзор литературы и собственные наблюдения

63

А.В. Тараканова, А.С. Шарлай, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<p>Внескелетная саркома Юинга почки: описание двух редких клинических случаев и обзор мировой литературы</p> <p><i>О.М. Романцова, В.Ю. Панарина, М.А. Болохонова, В.В. Хайруллова, Д.Б. Хестанов, М.М. Ефимова, Т.Р. Панферова, О.А. Игнатенко, Н.А. Козлов, А.М. Строганова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева</i></p>	70
<p>Клинические случаи успешного лечения жизнеугрожающих осложнений при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой</p> <p><i>Е.А. Ковалева, Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова</i></p>	82
<p>СММРD-ассоциированная эмбриональная рабдомиосаркома у ребенка. Клинический случай с обзором литературы</p> <p><i>А.Д. Родина, В.Г. Поляков, А.С. Крылов, В.В. Семенова, В.М. Козлова, Т.В. Наседкина, А.Л. Кашанина, Н.А. Козлов, В.В. Мигунова, Т.В. Горбунова</i></p>	89

НАШЕ СООБЩЕСТВО – ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РОДОГ

<p>Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»</p>	101
<p>Школа по терапии рефрактерных и рецидивных солидных опухолей у детей</p>	101
<p>Школа-семинар «Инновации в неонатальной онкологии: 1 год первому отделению неонатальной онкологии в России»</p>	101
<p>III Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек</p>	101
<p>IV международный форум «Инновационная онкология»</p>	101
<p>XVI международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»</p>	102
<p>VI Международный форум онкологии и радиотерапии РАДИ ЖИЗНИ – FOR LIFE</p>	102
<p>XXII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием</p>	102
<p>XVIII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины</p>	102
<p>Евразийская Школа детского онколога и гематолога</p>	102

НЕКРОЛОГ

<p>Памяти Ирины Дмитриевны Бородиной</p>	103
---	-----

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

104

FROM EDITION

Towards the IV Joint Congress of RSPOH

10

ORIGINAL STUDIES

COVID-19 infection in children with cancer in Armenia: report for the whole pandemic period

11

I. Melnichenko, R. Papyan, Y. Margaryan, E. Minasyan, S. Hovhannisyan, M. Minasyan, M. Petrosyan, L. Hambardzumyan, H. Grigoryan, S. Hovsepyan, L. Krmoyan, L. Hakobyan, S. Iskanyan, S. Danielyan, L. Vagharshakyan, N. Azizyan, M. Grigoryan, S. Atoyan, G. Tamamyan, L. Sargsyan

Analysis of DNA methylation profiles confirms a high proportion of immune cells in glioblastoma samples

15

E.I. Petrova, L.V. Olkhova, S.A. Galstyan, E.N. Telysheva, O.G. Zheludkova, M.V. Ryzhova

Results of a multicenter study of the treatment of WNT medulloblastomas in children

22

O.G. Zheludkova, L.V. Olkhova, M.V. Ryzhova, L. V. Shishkina, Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, A.V. Golanov, Yu. Yu. Trunin, N.A. Vorobyov, N.A. Plakhotina, K.F. Boiko, A.S. Levashov, O.B. Polushkina, D. Yu. Korneev, T.V. Postnikova, I.D. Borodina, A.N. Kistyakov, D.A. Skobeev, S.V. Gorbatykh, S.S. Ozerov, E.V. Skorobogatova, E.V. Inyushkina, V.E. Popov, M.V. Mushinskaya, S.G. Kovalenko, D.N. Pogorelov, N.B. Yudina, A.N. Zaychikov, R.R. Bayramgulov, D.L. Sakun, L.M. Minkina, E.P. Matsekha, N.V. Tsyrenova, E.N. Grishina, M.V. Borisova, A.F. Matytsyn, T.B. Fedorova, Yu.V. Dinikina, V.V. Martynenko, A.P. Shapochnik, I.M. Yunusova, V.A. Mitrofanov, A.A. Rumyantsev, I.V. Fisyun, V.N. Timofeeva, A.V. Shamin, A.M. Markovsky, G.V. Bykova, N.A. Popova, N.V. Kochukova, E.A. Ostanina, A.A. Pshenichnikova

Methotrexate-induced transient encephalopathy. The experience 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

41

Kh.A. Aleskerova, O.M. Romantsova, V.V. Khairullova, M.M. Efimova, V. Yu. Panarina, K.I. Kirgizov

Formation of a healthy lifestyle as a tool to reduce the risk of developing chronic non-communicable diseases

48

F.N. Kostin

Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

55

T.Z. Aliev, E.B. Machneva, I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, N.A. Burlaka, L.M. Kudaeva, T.I. Potemkina, Yu.V. Lozovan, D.S. Smirnova, A.S. Slinin, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

LITERATURE REVIEWS

Extremely high prognostic risk group of neuroblastic tumors: histological, immunophenotypic and genetic characteristics. Literature review and own observations

63

A.V. Tarakanova, A.S. Sharlai, A.E. Druy, D.M. Konovalov

CLINICAL CASES

Primary Ewing's sarcoma of the kidney: description of two rare clinical cases and review of world literature	70
<i>O.M. Romantsova, V.Yu. Panarina, M.A. Bolokhonova, V.V. Khairullova, D.B. Hestanov, M.M. Efimova, T.R. Panferova, O.A. Ignatenko, N.A. Kozlov, A.M. Stroganova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva</i>	
Clinical cases of successful treatment of life-threatening complications of selective intraarterial chemotherapy in children with retinoblastoma	82
<i>E.A. Kovaleva, E.I. Belousova, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova</i>	
CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a child. Clinical case with literature review	89
<i>A.D. Rodina, V.G. Polyakov, A.S. Krylov, V.V. Semenova, V.M. Kozlova, T.V. Nasedkina, A.L. Kashanina, N.A. Kozlov, V.V. Migunova, T.V. Gorbunova</i>	

OUR COMMUNITY – ACTIVITIES OF THE RSPOH

Scientific and educational seminars on the program “Remote regions”	101
School for the Treatment of Refractory and Recurrent Solid Tumors in Children	101
School-seminar “Innovations in neonatal oncology: 1 year for the first Neonatal Oncology Department in Russia”	101
III School of Diagnosis and Treatment of Children with Kidney Tumors	101
IV International Forum “Innovative Oncology”	101
XVI International Meeting “Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Gene and Cellular Therapy”	102
VI International Forum of Oncology and Radiotherapy FOR LIFE	102
XXII Russian Congress “Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery” with international participation	102
XVIII Annual All-Russian Congress of Perinatal Medicine Specialists	102
Eurasian School of Pediatric Oncologist and Hematologist	102

OBITUARY

In memory of I.D. Borodina	103
-----------------------------------	------------

INFORMATION FOR AUTHORS

104

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья!

Приближается одно из самых долгожданных событий в российской медицине – IV объединенный Конгресс РОДОГ «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2023», который состоится в Москве 23–25 ноября 2023 г.

Традиционно на мероприятии будут представлены научные исследования ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области детской онкологии-гематологии, хирургии и других разделов медицины.

Конгресс пройдет в гибридном формате – онлайн на сайте мероприятия: <https://congress.rodog.ru/> и очно в Отеле AZIMUT Олимпик 4* по адресу: Россия, г. Москва, Олимпийский проспект, д. 18/1.

Ознакомиться с основными темами мероприятия, предварительной научной программой, зарегистрироваться и подать тезисы вы можете на указанном выше сайте. Как и в предыдущие годы, Конгресс подан на аккредитацию в системе непрерывного медицинского образования.

Особо хотим отметить, что научная программа является результатом труда представительного научного комитета, в который вошли специалисты федеральных и региональных центров.

По вопросам регистрации, проживания и подачи тезисов просим обращаться по электронному адресу: rodog2020@yandex.ru.

Ждем вас в ноябре на самом главном событии в области детской онкологии-гематологии России!

Уважаемая Маргарита Борисовна!



От всей души поздравляем Вас с днем рождения!

Свой юбилей замечательный человек, учитель, доктор медицинских наук, профессор Маргарита Борисовна Белогурова отметила 04 сентября.

Родившись в семье инженеров, учась в математической школе и собираясь поступать в экономический вуз, Вы круто изменили свою жизнь, благодаря своему племяннику, которого Вам очень захотелось вылечить и стать именно детским врачом. Вы получили красный диплом Ленинградского педиатрического института и выбрали специальностью детскую онкологию. В 1993 г. защитили кандидатскую диссертацию по теме оптимизации лечения нейробластомы у детей, а в 2003 г. – докторскую диссертацию по теме опухолей центральной нервной системы у детей. Сегодня Вы заведуете детским онкологическим отделением ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», преподаете на кафедре педиатрии, медико-социальной экспертизы и реабилитации детей-инвалидов ФГБУ «Федеральный научно-образовательный центр медико-социальной экспертизы и реабилитации им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации и являетесь главным научным сотрудником Института онкологии и гематологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Хочется отметить Ваши высокую квалификацию и профессионализм, неоценимый вклад в развитие детской онкологии, гематологии и медицинское образование в целом. На протяжении многих лет Вы передаете свои знания и богатый опыт коллегам и ученикам.

Вы не только врач, Вы – наставник и друг, вложивший в профессию свои сердце и душу. Желаем Вам крепкого здоровья, семейного благополучия и новых успехов на научном поприще!

COVID-19 infection in children with cancer in Armenia: report for the whole pandemic period*

I. Melnichenko¹, R. Papyan¹⁻³, Y. Margaryan⁴, E. Minasyan^{1,2}, S. Hovhannisyan¹, M. Minasyan^{1,2}, M. Petrosyan¹, L. Hambardzumyan², H. Grigoryan^{1,2}, S. Hovsepian¹⁻³, L. Krmoyan^{1,2}, L. Hakobyan^{1,2}, S. Iskanyan¹, S. Danielyan⁵, L. Vagharshakyan^{1,2}, N. Azizyan⁶, M. Grigoryan^{1,7}, S. Atoyan⁸, G. Tamamyanyan¹⁻⁵, L. Sargsyan^{1,2}

¹Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; 7 Nersisyan St., Yerevan 0014;

²Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan 0025;

³Immune Oncology Research Institute; 7 Nersisyan St., Yerevan 0014;

⁴The Institute of Cancer & Crisis; 7 Nersisyan St., Yerevan 0014;

⁵Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; 7 Nersisyan St., Yerevan 0014;

⁶National Center of Oncology after V.A. Fanarjian; 76 Fanarjian St., Yerevan 0052;

⁷Department of Infectious Diseases, Yerevan State Medical University; 2 Koryun St., Yerevan 0025;

⁸National Infectious Diseases Center of Armenia; 2 Acharyan St., Yerevan 0041

Contact details: Irina Melnichenko Irinamelnichenko2009@gmail.com

Background and aims. Immunocompromised pediatric patients with cancer are more susceptible to experiencing severe COVID-19 infection compared to other children. In a global registry study of childhood cancer with COVID-19, involving 1500 patients, severe or critical infections were detected in 20 % of the cases. The mortality rate of 4 % excelled that of the general pediatric population. Data about the development of COVID-19 complications in children with cancer remains limited and varies across different countries. This study aims to describe the incidence and characteristics of COVID-19 infection in children with cancer in Armenia.

Methods. A prospective analysis was conducted on PCR-confirmed cases of COVID-19 infection in children with cancer aged 0–18 years from 2020 to 2022 at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Yeolyan Hematology Center, the only pediatric hematology/oncology institution in our country.

Results. Between June 2020 and March 2022, we studied 201 children with cancer in Armenia, of whom 35 cases of COVID-19 infection were confirmed. The median age was 8.4, and the male/female ratio was 1.3. Among the COVID-19-positive patients, 15 had acute lymphoblastic leukemia, 5 had lymphomas, 4 patients had neuroblastoma, and 2 each had medulloblastoma, rhabdomyosarcoma and Ewing sarcoma. There were single cases of osteosarcoma, acute myeloid leukemia and malignant triton tumor. Twenty patients (57 %) were asymptomatic, and the rest presented with fever, sore throat, and cough. Among the patients with hematological malignancies, four developed pneumonia, and two of them experienced cancer progression subsequently. Additionally, four patients had pancytopenia/thrombocytopenia, likely due to the infection with the Omicron in the last three months of the mentioned period. Overall, the incidence of COVID-19 complications was 11 %, and mortality was zero.

Conclusion. This is the first nationwide report on COVID-19 in children with cancer in Armenia. The findings indicate lower rates of severe infection and mortality among compared to global estimates. Further studies are emerging to explore these differences.

Key words: COVID-19 infection, childhood cancer, study, incidence, mortality, complications

For citation: Melnichenko I., Papyan R., Margaryan Y., Minasyan E., Hovhannisyan S., Minasyan M., Petrosyan M., Hambardzumyan L., Grigoryan H., Hovsepian S., Krmoyan L., Hakobyan L., Iskanyan S., Danielyan S., Vagharshakyan L., Azizyan N., Grigoryan M., Atoyan S., Tamamyanyan G., Sargsyan L. COVID-19 infection in children with cancer in Armenia: report for the whole pandemic period. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2023;10(3):11–4.

Information about the authors

I. Melnichenko: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist and Head of the Survivorship Clinic at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: Irinamelnichenko2009@gmail.com

R. Papyan: MD, Pediatric Oncologist, Head of Musculoskeletal Multidisciplinary Working Group at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Assistant Professor at the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University; Clinical Research Physician at Immune Oncology Research Institute, e-mail: ruzannapapyan92@gmail.com

Y. Margaryan: MD, MPH, Executive Director and co-founder of the Institute of Cancer and Crisis, e-mail: margaryanyeva@gmail.com

E. Minasyan: MD, Third-year fellow of the Hematology and Pediatric Oncology Department of Yerevan State Medical University, based in the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: elya.minasyan.pns@gmail.com

S. Hovhannisyan, MD, MPH, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: satenhovhannisyan93@gmail.com

M. Minasyan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: mariam.minasyan.nsk@gmail.com

M. Petrosyan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: mpt950522@gmail.com

L. Hambardzumyan: MD, Fellow of the Hematology and Pediatric Oncology Department of Yerevan State Medical University, e-mail: lianahambardzumyan00@gmail.com

H. Grigoryan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: henrik.grigoryan93@gmail.com

S. Hovsepian: MD, Pediatric Oncologist and Hematologist, Research Fellow at the Immune-oncology Research Institute, e-mail: Shushhovsepian96@gmail.com

L. Krmoyan: MD, Pediatric Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Assistant Professor at the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University, e-mail: lusinekrmoyan3@gmail.com
L. Hakobyan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Assistant Professor at the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University, e-mail: lusinehakopian77@mail.ru
S. Iskanyan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: samveliskanyan@yahoo.com
S. Danielyan: MD, PhD, Director of Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan, e-mail: danielsamvel@yahoo.com
L. Vagharshakyan: MD, Pediatric Hematologist and Head of Pediatric Hematology Department at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Assistant Professor at the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University, e-mail: lalavagarshakyan@yahoo.com
N. Azizyan: MD, Pulmonologist and the Deputy Head of the Diagnostic Service at the National Center of Oncology after V.A. Fanarjian, e-mail: nazizyan@mail.ru
M. Grigoryan: MD, Pediatric Infectious Disease Specialist at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Department of Infectious Diseases, Yerevan State Medical University, e-mail: Markgrigoryan@gmail.com
S. Atoyán: MD, MPH, Director of the National Infectious Diseases Center of Armenia, e-mail: stepan.atoyan@gmail.com
G. Tamamyán: MD, MSc, PhD, DSc, Head of the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology Center after Prof. R.H. Yeolyan; Chairman and Professor of the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University; CEO of the Immune Oncology Research Institute; President-Elect of the Pediatric Oncology East and Mediterranean (POEM) Group; Editor-in-chief of OncoDaily.com, e-mail: gevorgtamamyan@gmail.com
L. Sargsyan: MD, Pediatric Oncologist/Hematologist and the Head of Pediatric Oncology Department at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia, Hematology center after Prof. R.H. Yeolyan; Assistant Professor at the Department of Hematology and Pediatric Oncology, Yerevan State Medical University, e-mail: lilitirsargsyan@gmail.com

Authors' contributions

All authors had equal contribution to this study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

Introduction

Cancer ranks second leading cause of pediatric death in the developed world. In high-income countries, the survival rate in pediatric oncology exceeds 80 percent, whereas in low- and middle-income countries this value remains significantly lower, at – 40 % or less [1]. The lack of specialized centers with appropriate expertise is one of the significant factors contributing to the higher mortality rates [2]. However, there has been a gradual improvement in the situation in the world, and Armenia, classified as a middle-income country, serves as a prime example of this progress. Based on the experiences of foreign countries, Armenia unified all the existing pediatric oncology and hematology units into the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia in 2019. Since its establishment, this dedicated center has achieved remarkable success in pediatric oncology, leading to a significant increase in the survival rate, which now stands at 75–80 % [3].

The coronavirus infection (COVID-19) that became quickly spread all over the world at the end of 2019 was one of the unprecedented challenges pediatric oncology faced.

Immunocompromised children with cancer face a higher vulnerability to severe COVID-19 infection than other children. In a global registry study of COVID-19 in childhood cancer involving 1500 patients reported that 20 % had severe or critical infections with a 4 % mortality rate exceeding that of the general pediatric population. The earlier literature reports on COVID-19 complications in children with cancer were limited. [4]. Due to the absence of specific guidelines regarding the continuity and modification of anti-cancer therapies, hospital admission procedures, and infection protection precautions the pandemic period has presented challenges for oncology units [5]. Hence, collaborative studies and comprehensive information collection from various clinics and institutions became vital to manage and prioritize pediatric cancer

treatment strategies during the COVID-19 pandemic. Moreover, these endeavors were crucial for the further development of strategies against other infections and to estimate the infection fatality risk for childhood cancer. Recent studies showed positive outcomes in pediatric oncology and COVID-19, with most cases experiencing mild symptoms. Moreover, these studies reported minimal changes to cancer outcomes during the pandemic.

This study is aimed to describe the incidence of COVID-19 infection in children with cancer and its impact on childhood cancer outcomes in Armenia.

This type of research holds immense value as comprehensive and integrated strategies used at regional and national levels complement each other, culminating in a comprehensive and standardized approach to combating childhood cancer during the pandemic at a global level.

Methods

A prospective analysis of PCR (polymerase chain reaction)-confirmed COVID-19 infection cases in children with cancer aged 0–18 years was conducting at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia from 2020 to 2022. Information was collected through questionnaires, covering various aspects such as patients' age, sex, type and stage of the disease, cancer treatment plan and modifications and outcome, COVID-19 symptoms, and duration. Initially, the data was gathered in a manual database and later transferred to an electronic database.

It is important to acknowledge the limitations of the study. Our focus was only on the children who were already diagnosed with cancer and undergoing treatment during the pandemic, excluding those who completed their treatments or tested negative for COVID-19 but displayed typical clinical symptoms related to the infection (false-negative tests).

Results

Between June 2020 and March 2022, a total of 201 children with cancer in Armenia were studied, and 35 cases of COVID-19 infection were confirmed. The median age was 8.4 years, male/female ratio – 1.3. Among the confirmed COVID-19 cases, 57 % of children were asymptomatic. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) was diagnosed in 15 children, Hodgkin lymphoma (HL) – 3, Burkitt lymphoma – 1, primary cutaneous T-cell lymphoma – 1, neuroblastoma – 4, medulloblastoma – 2, Ewing sarcoma (ES) – 2, rhabdomyosarcoma – 2, osteosarcoma – 1, acute myeloid leukemia (AML) – 1, malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) – 1.

Most symptomatic patients experienced common COVID-19 symptoms, such as fever, sore throat, and cough. Four patients, two with HL, one with ALL, and one with AML, developed pneumonia, and two of them experienced cancer progression after recovering from the infection.

One of the HL patients had already received the 5th cycle of chemotherapy when tested positive for COVID-19. Subsequently, 10 days later the patient exhibited number of COVID-19 symptoms such as persistent fever up to 39 °C, pericardial effusion, diarrhea, rash, and lymphadenopathy. Laboratory findings were consistent with Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome associated with COVID-19. The patient started receiving IVIG, but persistent fever remained. Computer tomography and biopsy of cervical lymph nodes revealed disease progression.

In another case, a patient diagnosed with AML received chemotherapy according to AML-MRD 2018 protocol. After AME and HAM chemotherapeutic regimen the patient developed a fever and cough. A positive PCR test result for COVID-19 confirmed the infection which was followed by hypoechogenic lesions in the liver, spleen, and leukemia cutis discovered by ultrasound examination. The progression of the disease was confirmed by biopsy.

Since February 2022, when the omicron variant of COVID-19 spread, some of the patients had a fever, and sore throat, and complete blood count analysis showed thrombocytopenia/pancytopenia (three patients were after a chemotherapy course, but had severe aplasia which was not detected before (ES – 1, MPNST – 1, ALL – 1). One of the patients with neuroblastoma experienced severe symptoms right before a myeloablative stem cell transplant.

Overall, the incidence of COVID-19 complications was 11 %, and there were no reported deaths.

Discussion

The information collected from all the medical records available at the Pediatric Cancer and Blood Disorders Center of Armenia reflects the situation that prevailed in pediatric oncology of Armenia during the pandemic.

The comprehensive analysis of the registered data has revealed that more than half of the oncological patients diagnosed during routine screening were asymptomatic and needed no special treatment but observation. Among the remaining patients, who constituted about 43 % of the cohort, the typical symptoms of COVID-19 were observed. Fever was the most common symptom, comprising 73.3 %, followed by respiratory symptoms in 46.7 % of cases, and 26.7 % developed pneumonia. Despite significant immunosuppression in most children, they did not experience severe manifestations of the COVID-19 infection.

Regarding mortality, no fatal cases were reported.

It is worth noting that similar findings have been reported by other reviews as well [6–8]. Worldwide, a larger proportion of COVID-19 infections in pediatric patients have been asymptomatic. Among symptomatic children, fever was the most commonly reported symptom [9]. Remarkably, several countries, including the United States, France, Italy, Spain, and Mexico have also reported a 100 % survival rate for pediatric COVID-19 cases [4]. Moreover, some studies highlighted that the mortality rate directly related to COVID-19 in the pediatric population is much lower (less than 1 %) in contrast to other seasonal epidemics, including respiratory viruses, like respiratory syncytial virus and H1N1 [6, 9].

Despite all the children experiencing delayed treatment including chemotherapy, stem cell transplantation, and surgeries, oncological disease progression only developed in two cases.

Therefore, it is unreasonable to definitively confirm that the delay in treatment serves as the sole reason for relapse or disease progression. While treatment delays could contribute to certain cases, various factors could influence relapse or disease progression, making it challenging to attribute it solely to treatment delays during the pandemic. Indeed, the modifications of treatment schedules and delays in diagnosis caused by the pandemic are likely to have both short-term and long-term effects on morbidity and mortality, as well as longer-term survival outcomes [9].

Conclusion

Despite challenges and serious issues related to the COVID-19 pandemic, children with cancer have continued to receive proper cancer care. It should be noted that the predictions that children with cancer, particularly the immunocompromised patients would experience severe disease has not been realized. In pediatric oncology COVID-19 has a mild effect and the mortality rate related to the infection is extremely low. Changes in cancer-directed therapies have not significantly affected treatment outcomes.

REFERENCES

- Lam C.G., Howard S.C., Bouffet E., Pritchard-Jones K. Science and health for all children with cancer. *Science*. 2019;363(6432):1182–6. doi: 10.1126/science.aaw4892.
- Zaghloul M.S. A single well-equipped pediatric oncology center may improve the results in low-/middle-income countries. *Child's Nervous System*. 2019;35(4):591–2. doi: 10.1007/s00381-019-04094-3.
- Hovhannisyan S., Papyan R., Sargsyan L., Danielyan S., Vagharshakyan L., Avagyan A.A., Hoveyan J., Tamamyanyan G. Pediatric cancer care in Armenia: The results of a qualitative analysis. 2020 ASCO Annual Meeting I, abstracts. *J Clin Oncol*. 2020;38(15_suppl):e19002. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e19002.
- Majeed A., Wright T., Guo B., Arora R.S., Lam C.G., Martiniuk A.L. The Global Impact of COVID-19 on Childhood Cancer Outcomes and Care Delivery - A Systematic Review. *Front Oncol*. 2022;12:869752. doi: 10.3389/fonc.2022.869752.
- Johnston E.E., Martinez I., Davis E.S., Caudill C., Richman J., Brackett J., Dickens D.S., Kahn A., Schwalm C., Sharma A., Patel P.A., Bhatia S., Levine J.M., Wolfson J.A.; POCC Consortium. SARS-CoV-2 in Childhood Cancer in 2020: A Disease of Disparities. *J Clin Oncol*. 2021;39(34):3778–88. doi: 10.1200/JCO.21.00702.
- Raja R., Uppuluria R., Parambil B., Dhariwal N., Totadric S., Mathew L.G., Radhakrishnan V., Charand A., Yadave S.P., Mahajanf A., Mudaliarg S., Sharmah R., Manglanih M., Kharyaf G., Vermai N., Aroraj R., Gharak N., KSk R., Radhakrishnan N., Iyer N., Mehtan P., Singho A., Patel P., Johnq J., Bhatr S., Badigerr S., Siddaiahgaris S., Kakkart S., Scottu J., Jayaraman D., Srinivasan A., Krishnan Y., Sonamanix N., Misray R., Bafnaz V., Sethaa R., Kutyab P.K., Kanakiay S., Raoac V., Prakashad A., Bharadwajad V., Chinnasamyb G., on behalf of the Indian Pediatric Oncology Group (InPOG). Outcomes of COVID-19 in children with cancer eReport from the Indian Pediatric Oncology Group (InPOG) COVID-19 registry in India. *Pediatric Hematol Oncol J*. 2022;7(Issue 2):34–7. doi: 10.1016/j.phoj.2022.03.002.
- Węclawek-Tompol J., Zakrzewska Z., Gryniewicz-Kwiatkowska O., Pierlejewski F., Bień E., Zaucha-Prażmo A., Zając-Spychała O., Szmydki-Baran A., Mizia-Malarz A., Bal W., Sawicka-Żukowska M., Kruk A., Ociepa T., Raciborska A., Książek A., Szczepański T., Peregud-Pogorzelski J., Krawczuk-Rybak M., Chaber R., Matysiak M., Wachowiak J., Irga-Jaworska N., Młynarski W., Dembowska-Bagińska B., Balwierz W., Matkowska-Kocjan A., Kazanowska B., Styczyński J., Ussowicz M. COVID-19 in pediatric cancer patients is associated with treatment interruptions but not with short-term mortality: a Polish national study. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):163. doi: 10.1186/s13045-021-01181-4.
- Kakunje M., Bharadwaj N., Alex K.S., Bharadwaj V., Prakash A. COVID-19 pandemic and childhood cancer: lessons learnt from a pediatric oncology unit in a developing country. *Asian Pac J Cancer Care*. 2023;8(1):213–8. doi: 10.31557/APJCC.2023.8.1.213.
- Kahn A.R., Schwalm C.M., Wolfson J.A., Levine J.M., Johnston E.E. COVID-19 in Children with Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2022;24(3):295–302. doi: 10.1007/s11912-022-01207-1.

Статья поступила в редакцию: 07.08.2023. Принята в печать: 12.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 07.08.2023. Accepted for publication: 12.09.2023.

Анализ профиля метилирования ДНК подтверждает содержание высокого процента иммунных клеток в образцах глиобластом

Е.И. Петрова¹, Л.В. Ольхова², С.А. Галстян¹, Е.Н. Тельшева¹, О.Г. Желудкова^{3,4}, М.В. Рыжова¹

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

²Российская детская клиническая больница – филиал ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени 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

Контактные данные: Марина Владимировна Рыжова mrizhova@nsi.ru

Глиобластомы – класс злокачественных новообразований центральной нервной системы, представляющий особую сложность для молекулярной диагностики и подтверждения диагноза ввиду значительной внутриопухолевой гетерогенности. Помимо поиска характерных генетических мутаций, например IDH, H3F3A, в «горячих точках» G34 и K27, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, важную роль играет анализ эпигенома опухоли – определение ее класса по структуре метилирования ДНК и статуса метилирования конкретных участков генома, в частности области промотора гена MGMT. Исходя из практического опыта, результаты молекулярно-генетических исследований нередко оказываются противоречивыми из-за неоднородного клеточного состава глиобластом. В данной работе мы приводим серию наблюдений из 35 образцов глиобластом, где сопоставляем морфологические особенности и результаты анализа клеточных типов методом деконволюции на основе общих профилей метилирования ДНК. Согласно нашим результатам, образцы глиобластом мезенхимального класса могут содержать более 50 % неопухолевых иммунных клеток, что следует учитывать при генетических исследованиях данных опухолей.

Ключевые слова: глиобластома, эпигенетика опухолей центральной нервной системы, молекулярная диагностика, метилирование ДНК, деконволюция клеточных типов, Illumina EPIC Methylation microarray

Для цитирования: Петрова Е.И., Ольхова Л.В., Галстян С.А., Тельшева Е.Н., Желудкова О.Г., Рыжова М.В. Анализ профиля метилирования ДНК подтверждает содержание высокого процента иммунных клеток в образцах глиобластом. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):15–21.

Информация об авторах

Е.И. Петрова: младший научный сотрудник патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: petrova.katr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2498-4713>

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

С.А. Галстян: врач-патологоанатом патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgalstyan@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>, SPIN-код: 9641-7996

Е.Н. Тельшева: к.б.н., биолог патологоанатомического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: telisheva_k@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>, SPIN-код: 8700-1335

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

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

Вклад авторов

Е.И. Петрова, С.А. Галстян, Е.Н. Тельшева: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

Л.В. Ольхова, О.Г. Желудкова, М.В. Рыжова: разработка дизайна статьи, литературное и научное редактирование

Analysis of DNA methylation profiles confirms a high proportion of immune cells in glioblastoma samples

E.I. Petrova¹, L.V. Olkhova², S.A. Galstyan¹, E.N. Telysheva¹, O.G. Zheludkova^{3,4}, M.V. Ryzhova¹

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 – Branch 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

Glioblastomas are malignant tumors that belong to the central nervous system and are challenging to diagnose due to their significant intratumoral heterogeneity, which makes molecular testing and diagnosis confirmation particularly difficult. In addition to identifying typical genetic mutations such as IDH, H3F3A G34 and K27, WHO recommendations emphasize the importance of analyzing the tumor epigenome to define its class based on DNA methylation patterns and methylation status of specific genomic regions, particularly the MGMT promoter region. Based on our clinical experience, molecular genetic studies sometimes yield contradictory results due to the heterogeneous cellular composition of glioblastomas. In this study, we present a series of observations made on 35 glioblastoma samples in which we compare the morphological features and the results of cell type detection by deconvolution method based on total DNA methylation profiles. Our results suggest that samples of mesenchymal class glioblastomas may contain over 50 % non-tumor immune cells, which should be considered in genetic testing of these tumors.

Key words: glioblastoma, epigenetics of CNS tumors, molecular diagnostics, DNA methylation, cell type deconvolution, Illumina EPIC Methylation microarray

For citation: Petrova E.I., Olkhova L.V., Galstyan S.A., Telysheva E.N., Zheludkova O.G., Ryzhova M.V. Analysis of DNA methylation profiles confirms a high proportion of immune cells in glioblastoma samples. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):15–21.

Information about the authors

E.I. Petrova: Research Assistant Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: petrova.katr@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2498-4713>

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Department of Bone Marrow Transplantation at Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rykova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

S.A. Galstyan: Pathologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgalstyan@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9953-6654>, SPIN-code: 9641-7996

E.N. Telysheva: Cand. of Sci. (Biol.), Biologist Pathology Department at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: telisheva_k@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0370-8667>, SPIN-code: 8700-1335

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: cledud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

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

Authors' contributions

E.I. Petrova, S.A. Galstyan, E.N. Telysheva: 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, O.G. Zheludkova, M.V. Ryzhova: article design development, literary and scientific edition of the article

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

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки № 075-15-2021-1343 «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализированного лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями». / **Funding.** The study was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075 15 2021 1343) “Development of a bioresource collection of tumors of the human nervous system with molecular genetic certification for personalized treatment of patients with neuro-oncological diseases”.

Введение

Глиобластома – наиболее частая первичная внутримозговая опухоль, поражающая как детей, так и взрослых, и отличающаяся крайне неблагоприятным прогнозом [1].

Исторически под глиобластомами понимались злокачественные диффузные опухоли глиального ряда, характеризующиеся 2 основными морфологическими признаками: пролиферацией эндотелия сосудов и некрозами. При дальнейшем изучении стало понятно, что это гетерогенная группа опухолей, и в 4-м издании классификации опухолей центральной нервной системы (ЦНС) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 г. глиобластомы были впервые подразделены в зависимости от мутационного статуса генов *IDH* [2].

Следующим шагом стало выделение 2 глобальных групп глиобластом – взрослые и педиатрические – в 5-м издании классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. [3]. Такая нозологическая единица, как «глио-

бластома» теперь рассматривается исключительно как диффузная астроцитарная глиома взрослого типа высокой степени злокачественности (high grade) с дикими типами генов *IDH1*, *IDH2*. *IDH*-мутантные астроцитарные глиомы в классификации теперь определяются как «астроцитомы, *IDH*-мутантная», а группа бывших педиатрических глиобластом включает в себя 3 нозологии: диффузная срединная глиома, *H3 K27*-мутантная, диффузная полушарная глиома, *H3 G34*-мутантная и диффузная глиома педиатрического типа высокой степени злокачественности, *IDH*-дикий тип, *H3*-дикий тип.

Одной из основ типирования глиобластом стало исследование особенностей их эпигенома: сочетание метилированных и неметилированных CpG-островков ДНК опухоли, складывающееся в уникальный для каждой опухоли профиль. Изначально глиобластомы были подразделены на 6 групп: *IDH*-мутантные, *H3F3A K27*-мутантные, *H3F3A G34*-мутантные, *RTK I (PDGFRA)*, *RTK II* (классические) и мезенхимальные [4].

В 2018 г. D. Sarrag с коллегами разработали и опубликовали свою версию классификации опухолей ЦНС, основанную на профиле метилирования ДНК [5]. В этой классификации глиобластомы, *IDH*-дикий тип, были подразделены на 7 метилиционных классов: GBM RTK I, GBM RTK II, GBM RTK III, GBM MES, GBM MID, GBM MYCN, GBM G34. Отдельно от глиобластом выделялась диффузная срединная глиома, H3 K27-мутантная – DMG K27.

В последней версии (12.8) классификатора опухолей ЦНС на основе метилирования ДНК структура приближена к классификации ВОЗ: есть глобальное подразделение на диффузные глиомы взрослого и педиатрического типа. В диффузные глиомы взрослого типа входит глиобластома, *IDH*-дикий тип с 5 подтипами (RTK1, RTK2, мезенхимальный, с примитивным нейрональным компонентом и средней линии/задней черепной ямки *H3/IDH*-дикий тип). Все остальные описанные подтипы теперь рассматриваются как группа диффузных глиом высокой степени злокачественности педиатрического типа.

Классификация опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г. [3] и опыт ведущих мировых научных центров [6] показывают важность внедрения эпигенетических исследований для точной диагностики и выбора адекватных методов лечения пациентов с опухолями ЦНС. С 2021 г. в патологоанатомическом отделении НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко используются микрочипы Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip Array для анализа общего профиля метилирования ДНК опухолей в целях определения их молекулярного класса [7].

Помимо молекулярной классификации полученные данные могут быть применены для анализа метилирования специфических участков генома, хромосомных вариаций, визуализации эпигенетического сходства между образцами [8, 9], а также для научных исследований, направленных на изучение биологических свойств редких и малоизученных типов опухолей ЦНС.

Цель настоящей работы – провести анализ молекулярных классов и клеточного состава образцов глиобластом на основе общего профиля метилирования ДНК и сопоставить полученные результаты с особенностями морфологии данного подтипа опухоли.

Материалы и методы

В ходе данной работы были исследованы 35 образцов опухолей (замороженной ткани или парафиновых блоков) взрослых пациентов в возрасте 30–82 лет, проходивших обследование и лечение в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко в 2021–2022 гг. с диагнозом «глиобластома, NOS, CNS WHO grade 4» и «глиобластома, *IDH*-дикий тип, CNS WHO grade 4».

Диагноз установлен одним или двумя врачами-патологоанатомами на основании диагностических критериев 5-го издания классификации опухолей ЦНС ВОЗ от 2021 г.

Выделение ДНК для определения общего профиля метилирования проводилось из свежемороженых образцов ткани опухоли набором Illumina Infinium Methylation EPIC BeadChip Kit. Далее подготовленные образцы ДНК были отсканированы на платформе Illumina Next-Seq 550 Sequencing System. Для каждого образца опухолевой ДНК был выполнен анализ профилей метилирования ДНК, определен молекулярный (метилиционный) подкласс опухоли и статус области промотора гена *MGMT*.

Первичная обработка данных об интенсивности сигнала метилирования, полученных на приборе Illumina, проводилась в среде Rstudio с помощью средств языка программирования R и специализированной библиотеки Bioconductor minfi (v.1.42.0) [10]. Для получения данных о структуре метилирования ДНК, согласно рекомендациям производителя микрочипов Illumina [11], был выполнен подсчет M- и Beta-значений уровней интенсивности сигнала на метилированных и неметилированных CpG-участках опухолевой ДНК. Для оценки статуса метилирования области промотора гена *MGMT* был использован специальный алгоритм анализа данных *MGMT-STP27* [12]. Для определения молекулярных классов глиобластом на основании профилей метилирования ДНК был задействован классификатор опухолей ЦНС (MNP brain classifier v11b4/12.3/12.5), основанный на алгоритмах машинного обучения [5] и реализованный на онлайн-платформе <https://www.moleculareuropathology.org/>.

На основании результатов морфологической оценки и определения молекулярных классов образцы опухолей были отобраны для дальнейшего анализа клеточных типов методом деконволюции данных. С этой целью был применен комбинированный алгоритм EpiDISH (Epigenetic Dissection of Intra-Sample-Heterogeneity) [13], позволяющий разделить сигналы метилирования ДНК, свойственные определенным типам клеток, из общего массива Beta-значений уровней интенсивности сигнала метилирования ДНК в образце опухоли, представляющем собой неоднородную смесь клеток. В качестве контрольного набора данных для определения клеточного состава образцов были использованы характерные профили метилирования ДНК 11 типов неопухолевых/иммунных клеток, наиболее характерных для опухолей ЦНС: регуляторные Т-клетки, CD4⁺ Т-клетки, CD8⁺ Т-клетки, В-клетки, НК-клетки, эозинофилы, нейтрофилы, моноциты, эндотелиальные клетки, глиальные клетки и нейроны [14].

Результаты

В результате анализа общих профилей метилирования ДНК образцов глиобластом были определены следующие молекулярные классы (согласно 11-й версии классификатора): глиобластома, *IDH*-дикий тип, RTK 1 (7 образцов), глиобластома, *IDH*-дикий тип, RTK 2 (11 образцов), глиобластома, *IDH*-дикий тип,

мезенхимальная (9 образцов), *IDH*-глиома/астроцитомы (1 образец), нормальная ткань коры головного мозга/опухолевое микроокружение (6 образцов), не удалось определить класс для 1 образца. При повторной оценке с помощью более новой уточненной 12-й версии классификатора опухоли распределились следующим образом: глиобластома, *IDH*-дикий тип, *RTK* 1 (5 образцов), глиобластома, *IDH*-дикий тип, *RTK* 2 (8 образцов), глиобластома, *IDH*-дикий тип, мезенхимальная (15 образцов), *IDH*-глиома/астроцитомы (1 образец), диффузная глиома детского типа *RTK*1/2 (2 образца) нормальная ткань/опухолевое микроокружение (2 образца), не удалось определить класс для 2 образцов. Область промотора гена *MGMT* была метилирована в 17 образцах, неметилирована – в 18.

Для дальнейшего анализа клеточных типов были отобраны 18 образцов глиобластом мезенхимального класса и классов *RTK*1/2, у которых конечный результат совпадал по обеим версиям классификатора, а также получил высокую оценку (prediction score/коэффициент соответствия > 0.9). Образцы, получившие противоречивые результаты, низкие коэффициенты соответствия, а также классифицированные как нормальная ткань/опухолевое микроокружение, были исключены из следующих этапов анализа.

При последующей деконволюции клеточного состава образцов было обнаружено, что во всех при-

сутствовали неопухолевые/иммунные клетки в разных пропорциях. При этом в образцах глиобластом классов *RTK*1/2 доля неопухолевых клеток составляла 17–47 %, в то время как для мезенхимальных глиобластом этот показатель был значимо выше (43–70 %) (рис. 1).

Состав неопухолевых клеток в разных образцах был неоднородным, однако в части мезенхимальных глиобластом преобладали моноциты и нейтрофилы (рис. 2).

Вышеизложенные результаты подтверждались наблюдениями в ходе морфологической оценки: инфильтрация нейтрофилами наблюдалась лишь в глиобластомах мезенхимального подтипа и была ассоциирована с выраженным ангиоматозом и кровоизлияниями (рис. 3).

При морфологической оценке инфильтрации иммунными клетками условно были выделены 4 группы: менее 1 %, менее 10 %, от 10 до 30 % и более 30 %. В группе мезенхимальных глиобластом было выявлено следующее распределение: 3 образца имели более 30 % лимфоидной инфильтрации, 4 образца – от 10 до 30 %, 3 образца – менее 10 %. В группе *RTK*1 2 образца имели от 10 до 30 % лимфоидной инфильтрации, 1 образец – менее 10 % и 1 образец – менее 1 %. В группе *RTK*2 2 образца имели более 30 % лимфоидной инфильтрации и 1 образец – от 10 до 30 %.

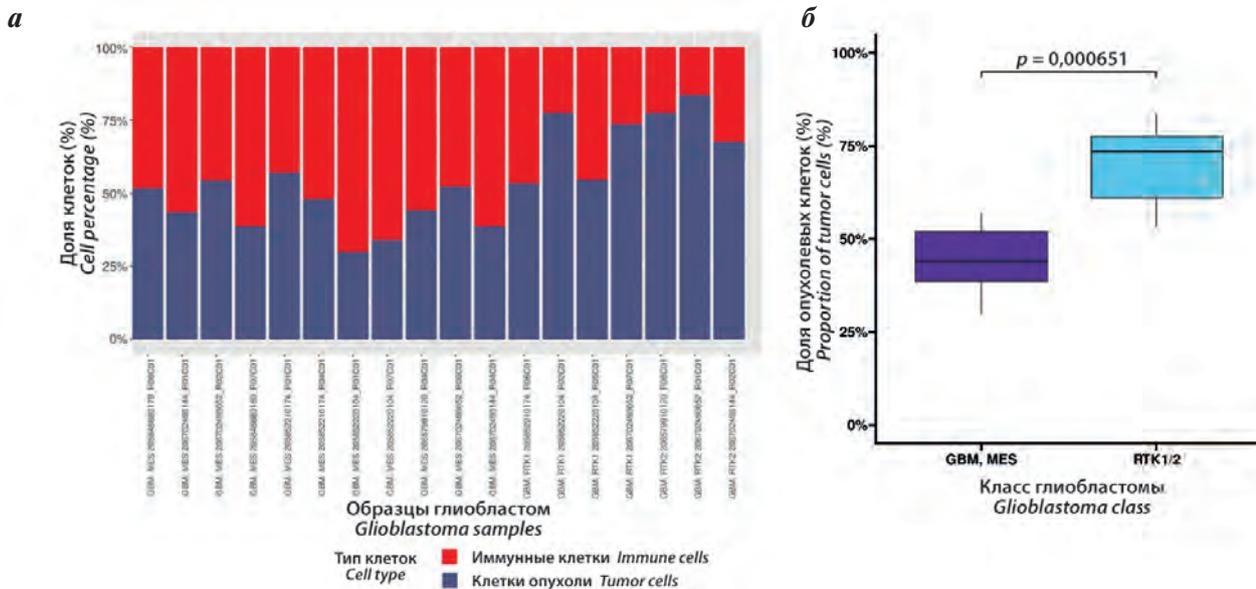


Рис. 1. а – оценка процентного соотношения опухолевых и иммунных клеток в образцах глиобластом. Столбики гистограммы по оси абсцисс обозначают образцы, по оси ординат показан процент содержания клеток. Образцы помечены как GBM MES – мезенхимальная глиобластома, GBM RTK1, RTK2 – глиобластома класса RTK1, RTK2 соответственно; б – сравнение процентного содержания опухолевых клеток в образцах глиобластом разных классов. По оси ординат – процент опухолевых клеток согласно профилю метилирования, по оси абсцисс – группы образцов опухолей в соответствии с молекулярным классом (GBM MES – мезенхимальная глиобластома, GBM RTK1/RTK2 – глиобластома класса RTK1 и RTK2 вместе). Значение *p*-value приведено на основании *t*-теста

Fig. 1. а – estimated percentage of tumor and immune cells in glioblastoma samples. The bars of the histogram along the x-axis denote tumor samples, while the y-axis shows the percentage of cell types. Samples are labeled as GBM MES – mesenchymal glioblastoma, GBM RTK1, RTK2 – RTK1, RTK2 class glioblastoma, respectively; б – comparison of tumor cell proportion in glioblastoma samples of different classes. Along the y-axis is the percentage of tumor cells according to methylation profile, along the x-axis are the groups of tumor samples according to molecular class (GBM MES – mesenchymal glioblastoma, GBM RTK1/RTK2 – glioblastoma of RTK1 and RTK2 class together). The *p*-value is given based on *t*-test

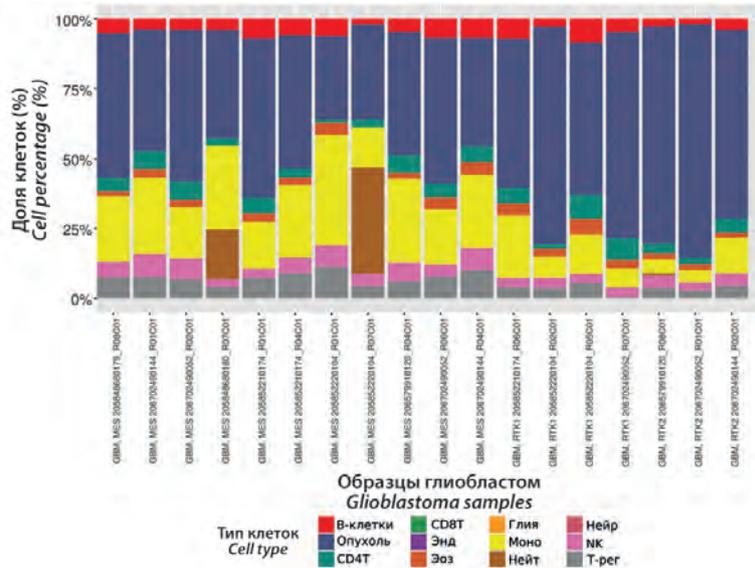


Рис. 2. Оценка процентного содержания разных типов неопухолевых/иммунных клеток в образцах глиобластом. Столбики гистограммы по оси абсцисс обозначают образцы, по оси ординат показан процент содержания клеток. Образцы помечены как GBM MES – мезенхимальная глиобластома, GBM RTK1, RTK2 – глиобластома класса RTK1, RTK2 соответственно. Сокращенные названия типов клеток: регуляторные T-клетки (T-reg), CD4⁺ T-клетки (CD4-T), CD8⁺ T-клетки (CD8-T), B-клетки (B-клетки), NK-клетки (NK), эозинофилы (Эоз), нейтрофилы (Нейт), моноциты (Моно), эндотелиальные клетки (Энд), глиальные клетки (Глия) и нейроны (Нейр)

Fig. 2. Estimated percentage of different types of non-tumor/immune cells in glioblastoma samples. The bars of the histogram along the x-axis denote the samples, while the y-axis shows the percentage of cell types. Samples are labeled as GBM MES – mesenchymal glioblastoma, GBM RTK1, RTK2 – glioblastoma of RTK1, RTK2 class, respectively. Abbreviations of cell types: regulatory T cells (T-reg), CD4⁺ T cells (CD4-T), CD8⁺ T cells (CD8-T), B cells (B-клетки), NK cells (NK), eosinophils (Эоз), neutrophils (Нейт), monocytes (Моно), endothelial cells (Энд), glial cells (Глия) and neurons (Нейр)

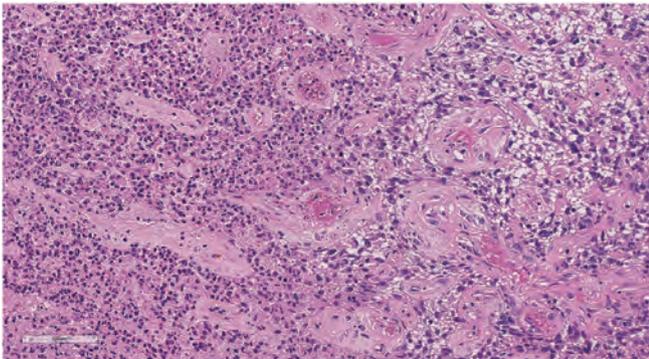


Рис. 3. Мезенхимальный подтип глиобластомы с выраженной микрососудистой пролиферацией и инфильтрацией нейтрофилами. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 3. Mesenchymal subtype of glioblastoma with brisk microvascular proliferation and neutrophilic infiltration. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

Обсуждение

В ходе данной работы мы наблюдали высокую инфильтрацию ткани глиобластом иммунными клетками при деконволюции данных общего профиля метилирования. Вероятно, высокое процентное содержание иммунных клеток обусловлено тем, что в своем развитии глиобластомы активно стимулируют ангиогенез с явлениями микрососудистой пролиферации, которая приводит к нарушению плотных контактов в гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ). Повышенная проницаемость ГЭБ позволяет иммунным клеткам более свободно проникать в опухоль. Глиомы рекрутируют иммунные клетки и «заставляют» их ингибировать иммунные реакции, например,

за счет повышения экспрессии индоламин-2,3-диоксигеназы 1 (от англ. – indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1) [15–18].

Чем выше проницаемость ГЭБ, тем больше иммунных клеток сможет проникнуть в ткань опухоли. Выделенные условные группы имели между собой гистологические сходства: группу «менее 1 %» чаще всего составляли образцы в краевой зоне опухоли на границе с инфильтрацией мозгового вещества и единичными иммунными клетками; группа «менее 10 %» была представлена опухолью с начальными явлениями микрососудистой пролиферации и отсутствием некротизированных участков; группа «от 10 до 30 %» отличалась уже более «развернутой» морфологической картиной глиобластомы с явной микрососудистой пролиферацией и сформированными очагами некроза; и последняя группа «более 30 %» зачастую характеризовалась преобладанием сосудистого и некротического компонентов над витальной опухолью, что сопровождалось выраженной инфильтрацией иммунными клетками, в том числе высоким содержанием нейтрофилов, нетипичных опухолей ЦНС. Особенно часто в последнюю группу входили образцы мезенхимальной глиобластомы. Это может быть связано, например, с более активной стимуляцией ангиогенеза в сравнении с глиобластомами группы RTK.

Помимо повышения жизнеспособности опухоли, иммунные клетки снижают точность определения молекулярных классов глиобластом, так как вносят «шум», искажающий работу алгоритмов-классификаторов профилей метилирования ДНК – это, вероятно, является причиной того, что разные вер-

сии классификаторов в нашей практике показывают противоречивые результаты и низкие коэффициенты соответствия.

С другой стороны, высокий процент иммунных клеток в образце опухоли не стоит рассматривать только как «шум», затрудняющий диагностику, — возможно, именно для таких пациентов наиболее перспективным методом лечения окажется иммунотерапия. Данные молекулярного подтипа глиобластом и процентного содержания различных популяций иммунных клеток в перспективе можно использовать в качестве одного из критериев включения в клиническое исследование иммунной терапии у пациентов с глиобластомами.

Для изучения взаимосвязи молекулярного подтипа и клеточного состава опухоли с ответом на иммунную терапию необходимо исследовать большее количество различных образцов, уделяя особенное внимание выбору зоны взятия пробы для последующего выделения ДНК предварительным созданием криостатных срезов, и, возможно, сочетать примененный нами метод с более традиционными методами типирования клеток, например, с иммуногистохимическим исследованием.

В дальнейшем деконволюцию клеточного состава образцов можно использовать и для других опухолей

ЦНС, оценивая перспективы использования иммунной терапии.

Выводы

В данной работе продемонстрированы результаты анализа молекулярных классов и клеточного состава образцов глиобластом на основе общего профиля метилирования ДНК и проведена оценка их соответствия особенностям морфологической картины данного подтипа опухолей ЦНС. Примененный нами алгоритм деконволюции данных для выделения иммунных клеток в исследуемых образцах ДНК показал свою эффективность и позволил обнаружить статистически значимые различия в содержании иммунных клеток между глиобластомами различных классов.

Следует отметить, что проведенный анализ демонстрирует потенциальные возможности иммуно-метиломного профилирования как дополнительного инструмента для оценки опухолей на основе данных метилирования ДНК. Мы предполагаем, что развивающиеся вычислительные методы деконволюции клеточных типов впоследствии будут полезны для отбора пациентов и дальнейших исследований в области иммунотерапии опухолей ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Price M., Neff C., Cioffi G., Waite K.A., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015–2019. *Neuro Oncol.* 2022;24(Suppl 5):v1–v95. doi: 10.1093/neuonc/noac202.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed., updated ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
- WHO Classification of Tumours Editorial Board. World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System. 5th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021.
- Sturm D., Witt H., Hovestadt V., Khuong-Quang D.A., Jones D.T., Konermann C., Pfaff E., Tönjes M., Sill M., Bender S., Kool M., Zapatka M., Becker N., Zucknick M., Hielscher T., Liu X.Y., Fontebasso A.M., Ryzhova M., Albrecht S., Jacob K., Wolter M., Ebinger M., Schuhmann M.U., van Meter T., Frühwald M.C., Hauch H., Pekrun A., Radlwimmer B., Nihues T., von Kumorowski G., Dürken M., Kulozik A.E., Madden J., Donson A., Foreman N.K., Drissi R., Fouladi M., Scheurlen W., von Deimling A., Monoranu C., Roggendorf W., Herold-Mende C., Unterberg A., Kramm C.M., Felsberg J., Hartmann C., Wiestler B., Wick W., Milde T., Witt O., Lindroth A.M., Schwartzentruber J., Faury D., Fleming A., Zakrzewska M., Liberski P.P., Zakrzewski K., Hauser P., Garami M., Klekner A., Bogner L., Morrissy S., Cavalli F., Taylor M.D., van Sluis P., Koster J., Versteeg R., Volckmann R., Mikkelsen T., Aldape K., Reifemberger G., Collins V.P., Majewski J., Korshunov A., Lichter P., Plass C., Jabado N., Pfister S.M. Hotspot mutations in *H3F3A* and *IDH1* define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22(4):425–37. doi: 10.1016/j.ccr.2012.08.024.
- 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., Pajtlar 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., Beschoner 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 C., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Temming P., 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., Reifemberger 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.
- 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 copy-number-based CNS tumor diagnostics: the Heidelberg experience. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):181–210. doi: 10.1007/s00401-018-1879-y.
- 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.)].
8. 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. *Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко*. 2021;85(6):98–101. doi: 10.17116/neiro20218506192. [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.)].
 9. 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. *Rossiyskiy neyrokhirurgicheskiy zhurnal imeni professora A.L. Polenova = Russian Neurosurgical Journal named after prof. A.L. Polenov*. 2022;14(4):64–70. (In Russ.)].
 10. Aryee M.J., Jaffe A.E., Corrada-Bravo H., Ladd-Acosta C., Feinberg A.P., Hansen K.D., Irizarry R.A. Minfi: a flexible and comprehensive Bioconductor package for the analysis of Infinium DNA methylation microarrays. *Bioinformatics*. 2014;30(10):1363–9. doi: 10.1093/bioinformatics/btu049.
 11. Mansell G., Gorrie-Stone T.J., Bao Y., Kumari M., Schalkwyk L.S., Mill J., Hannon E. Guidance for DNA methylation studies: statistical insights from the Illumina EPIC array. *BMC Genomics*. 2019;20(1):366. doi: 10.1186/s12864-019-5761-7.
 12. Bady P., Sciuscio D., Diserens A.C., Bloch J., van den Bent M.J., Marosi C., Dietrich P.Y., Weller M., Mariani L., Heppner F.L., McDonald D.R., Lacombe D., Stupp R., Delorenzi M., Hegi M.E. *MGMT* methylation analysis of glioblastoma on the Infinium methylation BeadChip identifies two distinct CpG regions associated with gene silencing and outcome, yielding a prediction model for comparisons across datasets, tumor grades, and CIMP-status. *Acta Neuropathol*. 2012;124(4):547–60. doi: 10.1007/s00401-012-1016-2. Erratum in: *Acta Neuropathol*. 2013;126(1):159.
 13. Teschendorff A.E., Breeze C.E., Zheng S.C., Beck S. A comparison of reference-based algorithms for correcting cell-type heterogeneity in Epigenome-Wide Association Studies. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(1):105. doi: 10.1186/s12859-017-1511-5.
 14. Grabovska Y., Mackay A., O'Hare P., Crosier S., Finetti M., Schwalbe E.C., Pickles J.C., Fairchild A.R., Avery A., Cockle J., Hill R., Lindsey J., Hicks D., Kristiansen M., Chalker J., Anderson J., Hargrave D., Jacques T.S., Straathof K., Bailey S., Jones C., Clifford S.C., Williamson D. Pediatric pan-central nervous system tumor analysis of immune-cell infiltration identifies correlates of antitumor immunity. *Nat Commun*. 2020;11(1):4324. doi: 10.1038/s41467-020-18070-y.
 15. Chen Z., Hambardzumyan D. Immune Microenvironment in Glioblastoma Subtypes. *Front Immunol*. 2018;9:1004. doi: 10.3389/fimmu.2018.01004.
 16. Mo F., Pellerino A., Soffietti R., Rudà R. Blood-Brain Barrier in Brain Tumors: Biology and Clinical Relevance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12654. doi: 10.3390/ijms222312654.
 17. Han S., Ma E., Wang X., Yu C., Dong T., Zhan W., Wei X., Liang G., Feng S. Rescuing defective tumor-infiltrating T-cell proliferation in glioblastoma patients. *Oncol Lett*. 2016;12(4):2924–9. doi: 10.3892/ol.2016.4944.
 18. Zhai L., Ladomersky E., Lauing K.L., Wu M., Genet M., Gritsina G., Györfy B., Brastianos P.K., Binder D.C., Sosman J.A., Giles F.J., James C.D., Horbinski C., Stupp R., Wainwright D.A. Infiltrating T Cells Increase *IDO1* Expression in Glioblastoma and Contribute to Decreased Patient Survival. *Clin Cancer Res*. 2017;23(21):6650–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0120.

Статья поступила в редакцию: 03.09.2023. Принята в печать: 30.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 03.09.2023. Accepted for publication: 30.09.2023.

Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей

О.Г. Желудкова^{1, 2}, Л.В. Ольхова³, М.В. Рыжова⁴, Л.В. Шишкина⁴, Ю.В. Кушель⁴, А.Г. Меликян⁴, С.К. Горельшев⁴, А.В. Голанов⁴, Ю.Ю. Трунин⁴, Н.А. Воробьев^{2, 5, 6}, Н.А. Плахотина², К.Ф. Бойко², А.С. Левашов⁷, О.Б. Полушкина¹, Д.Ю. Корнеев¹, Т.В. Постникова¹, И.Д. Бородин⁸, А.Н. Кисляков⁹, Д.А. Скобеев⁹, С.В. Горбатов⁹, С.С. Озеров⁹, Е.В. Скоробогатова³, Е.В. Иношкина¹⁰, В.Е. Попов¹¹, М.В. Мушинская¹², С.Г. Коваленко¹³, Д.Н. Погорелов¹⁴, Н.Б. Юдина¹⁵, А.Н. Зайчиков¹⁶, Р.Р. Байрамгулов¹⁷, Д.Л. Сакун¹⁸, Л.М. Минкина¹⁹, Е.П. Мацеха²⁰, Н.В. Цыренова²¹, Е.Н. Гришина²², М.В. Борисова²³, А.Ф. Матыцын²⁴, Т.Б. Федорова²⁵, Ю.В. Диникина²⁶, В.В. Мартыненко²⁷, А.П. Шапочник^{28, 29}, И.М. Юнусова³⁰, В.А. Митрофанов³¹, А.А. Румянцев³², И.В. Фисюн³³, В.Н. Тимофеева³⁴, А.В. Шамин³⁵, А.М. Марковский³⁶, Г.В. Быкова³⁷, Н.А. Попова³⁸, Н.В. Кочукова³⁹, Е.А. Останина⁴⁰, А.А. Пшеничникова⁴¹

¹ГБУЗ «НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»; Россия, 119620, Москва, ул. Авиаторов, 38;

²ООО ЛДЦ МИБС им. Сергея Березина; Россия, 194354, Санкт-Петербург, ул. Есенина, 2, корп.3;

³РДКБ – филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

⁴ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

⁵ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9;

⁶ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени академика И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

⁸ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1;

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

¹⁰ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»; Россия, 143900, Московская область, Балашиха, ул. Карбышева, 6;

¹¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; Россия, 129110, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1;

¹²Онкогематологический центр имени Ф.П. Газа ГБУЗ ПК «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 614066 Пермь, ул. Баумана, 22;

¹³ГБУЗ «Челябинская областная детская клиническая больница»; Россия, 454087, Челябинск, ул. Блюхера, 42а;

¹⁴ГБУЗ «Областная детская больница»; Россия, 398042, Липецк, Московская, 6а;

¹⁵ГБУЗ ВО «Воронежская областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 394087, Воронеж, ул. Ломоносова, 114;

¹⁶ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»; Россия, 620149, Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, 32;

¹⁷ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница» Минздрава Республики Башкортостан; Россия, Республика Башкортостан, 450106, Уфа, ул. Степана Кувыкина, 98;

¹⁸ГБУЗ РК «Республиканская детская клиническая больница»; Россия, Республика Крым, 270004, Симферополь, ул. Титова, 71;

¹⁹ГБУЗ «Краевая детская клиническая больница № 1»; Россия, 690078, Приморский край, Владивосток, просп. Острякова, 27;

²⁰ГБУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер»; Россия, 627027, Забайкальский край, Чита, ул. Ленинградская, 104;

²¹ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница» Министерства здравоохранения Республики Бурятия; Россия, Республика Бурятия, 670042, Улан-Удэ, просп. Строителей, 2а;

²²ГБУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»; Россия, Республика Татарстан, 420138, Казань, ул. Оренбургский тракт, 140;

²³КГБУЗ «Красноярский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, Красноярский край, 660072, Красноярск, ул. Академика Киренского, 2а;

²⁴ГБУЗ «Тамбовская областная детская клиническая больница»; Россия, 392000, Тамбов, ул. Рылеева, 80;

²⁵ГБУЗ ЯО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 150042, Ярославль, Тутаевское шоссе, 27;

²⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, 2;

²⁷ГБУЗ «Брянская областная детская больница»; Россия, 241033, Брянск, просп. Станке Димитрова, 100;

²⁸ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 460021, Оренбург, просп. Гагарина, 11;

²⁹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская, 6;

³⁰БУ РД «Детская республиканская клиническая больница имени Н.М. Кураева»; Россия, Республика Дагестан, 367027, Махачкала, ул. Ахмеда Магомедова, 2а;

³¹ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени П.Г. Выжлецова»; Россия, 163002, Архангельск, просп. Обводный канал, 7;

- ³²КБУЗ АК «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства»; Россия, 656019, Барнаул, ул. Гуцина, 179;
- ³³БУЗ ОО «Научно-клинический многопрофильный центр медицинской помощи матерям и детям имени З.И. Круглой»; Россия, 302028, Орел, ул. Октябрьская, 4;
- ³⁴ГУЗ «Ульяновская областная детская клиническая больница имени политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева»; Россия, 432011, Ульяновск, ул. Радищева, 42;
- ³⁵ГБУЗ «Самарская областная детская клиническая больница имени Н.Н. Ивановой»; Россия, 443079, Самара, просп. Карла Маркса, 165 «А»;
- ³⁶ГБУЗ «Кузбасский клинический онкологический диспансер имени М.С. Раппопорта»; Россия, 650036, Кемерово, ул. Волгоградская, 35;
- ³⁷ГБУЗ СО «Краевая детская клиническая больница»; Россия, 355029, Ставрополь, ул. Семашко, 3;
- ³⁸Детский онкогематологический центр ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер»; Россия, 400138, Волгоград, ул. Землячки, 78;
- ³⁹ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой»; Россия, 414011, Астрахань, ул. Медиков, 6;
- ⁴⁰ГБУЗ ВО «Областная детская клиническая больница»; Россия, 600016, Владимир, ул. Добросельская, 34;
- ⁴¹КОГБУЗ «Детский клинический консультативно-диагностический центр»; Россия, 610045, Киров, просп. Строителей, 23/11

Контактные данные: Людмила Владимировна Ольхова rylkova87@mail.ru

Медуллобластома (МБ) молекулярной группы WNT (МБ-WNT) представляет собой наиболее малочисленную группу среди МБ и составляет всего 10 % их общего числа. Данная молекулярная группа характеризуется благоприятным прогнозом. Учитывая агрессивные схемы лечения МБ, редукция интенсивности терапии для прогностически благоприятных опухолей представляется оправданной.

Цель исследования – продемонстрировать результаты лечения детей с МБ-WNT и определить влияние на выживаемость различных факторов. В исследование включены 85 больных с МБ-WNT в возрасте до 18 лет, которые получали лечение и наблюдались с 1993 по 2022 г. Медиана возраста на момент постановки диагноза составила 10 лет (тип – 3, max – 17). У всех больных выявлен классический вариант МБ. Метастатическое распространение опухоли на момент постановки диагноза выявлено у 18 (21,2 %) пациентов, наличие остаточной опухоли по данным постоперационной магнитно-резонансной томографии обнаружено у 32 (37,7 %) больных. Соматические мутации в гене TP53 выявлены у 10 (7,1 %), в гене CTNNB1 – у 79 (92,9 %), в гене APC – у 5 (5,9 %), моносомия 6-й хромосомы – у 76 (89,4 %) детей. На момент проведения анализа живы 74 (87,1 %) пациента, умерли 11 (12,9 %), рецидив диагностирован у 6 (7,1 %) больных, из них 5 умерли от прогрессирования болезни, 1 пациентка жива во 2-й ремиссии. У 1 больного в длительной ремиссии отмечено развитие вторичной менингиомы в сроки 20 лет от установления диагноза МБ. Десятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 0,92. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) – 0,90, 10-летняя – 0,86. Медиана ОВ составила 112 мес. При анализе выборки пациентов с МБ-WNT в нашем исследовании ВБП и ОВ были статистически значимо выше у девочек без метастатического распространения опухоли, с тотальной резекцией опухоли, стратифицированных в группу низкого риска и в случае отсутствия соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани. При многофакторном анализе на ВБП влияли стадия заболевания и наличие соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани; на ОВ – только наличие соматической мутации в гене TP53 в опухолевой ткани.

Ключевые слова: дети, медуллобластома, молекулярная группа WNT, результаты лечения, выживаемость, прогностические факторы

Для цитирования: Желудкова О.Г., Ольхова Л.В., Рыжова М.В., Шишкина Л.В., Кушель Ю.В., Меликян А.Г., Горельшев С.К., Голанов А.В., Трунин Ю.Ю., Воробьев Н.А., Плахотина Н.А., Бойко К.Ф., Левашов А.С., Полушкина О.Б., Корнеев Д.Ю., Постникова Т.В., Бородин И.Д., Кисляков А.Н., Скобеев Д.А., Горбачев С.В., Озеров С.С., Скоробогатова Е.В., Инюшкина Е.В., Попов В.Е., Мушинская М.В., Коваленко С.Г., Погорелов Д.Н., Юдина Н.Б., Зайчиков А.Н., Байрамгулов Р.Р., Сакун Д.Л., Минкина Л.М., Мацеха Е.П., Цыренова Н.В., Гришина Е.Н., Борисова М.В., Матыхин А.Ф., Федорова Т.Б., Диникина Ю.В., Мартыненко В.В., Шапочник А.П., Юнусова И.М., Митрофанов В.А., Румянцев А.А., Фисюн И.В., Тимофеева В.Н., Шамин А.В., Марковский А.М., Быкова Г.В., Попова Н.А., Кочукова Н.В., Останина Е.А., Пшеничникова А.А. Результаты мультицентрового исследования лечения медуллобластомы молекулярной группы WNT у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):22–40.

Информация об авторах

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

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

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. 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

Ю.В. Кушель: д.м.н., профессор, врач-нейрохирург 2-го нейрохирургического отделения НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-код: 4894-6237

А.Г. Меликян: д.м.н., профессор, заведующий 2-м нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: Melikian@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-код: 2342-5802

С.К. Горельшев: д.м.н., профессор, заведующий 1-м детским нейрохирургическим отделением НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-код: 6686-3132

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

- Ю.Ю. Трунин: к.м.н., старший научный сотрудник НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-код: 7538-8520
- Н.А. Воробьев: к.м.н., врач-радиотерапевт, заведующий отделением протонной лучевой терапии ООО «ЛДЦ МИБС», доцент кафедры онкологии СПбГУ, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>, SPIN-код: 7565-8879
- Н.А. Плахотина: к.м.н., врач-рентгенолог ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-код: 1740-5486
- К.Ф. Бойко: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии ООО «ЛДЦ МИБС», e-mail: boiko@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>
- А.С. Левашов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения хирургических методов лечения с проведением химиотерапии № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ ДООГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: andreyslevashov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-код: 5036-5214
- О.Б. Полушкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-код: 5707-2002
- Д.Ю. Корнеев: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: eldecor2016@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2940-1640>, SPIN-код: 4266-3794
- Т.В. Постникова: врач-детский онколог онкологического отделения № 2 НПЦ СМПД им. В.Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1664-7103>
- И.Д. Бородина: к.м.н., заведующая отделом медицинской реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга ЛРНЦ «Русское поле», врач-детский онколог консультативного отделения НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: borodina-fccho@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6805-7797>, SPIN-код: 8738-4152
- А.Н. Кисляков: заведующий патологоанатомическим отделением Морозовской ДГКБ, e-mail: alkiyakov@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>
- С.В. Горбатьих: врач-детский онколог отделения детской онкологии Морозовской ДГКБ, e-mail: svetatos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-код: 9400-0793
- С.С. Озеров: к.м.н., врач-нейрохирург отделения нейрохирургии Морозовской ДГКБ, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
- Е.В. Скоробогатова: д.м.н., заведующая отделением трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
- Е.В. Инюшкина: к.м.н., врач-детский онколог, заведующая отделением детской онкологии МООД, e-mail: evin72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>
- В.Е. Попов: к.м.н., врач-нейрохирург МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, e-mail: Ipopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-код: 5978-3811
- М.В. Мушинская: к.м.н., врач-детский онколог, гематолог отделения детской онкологии и гематологии Детского онкогематологического центра им. Ф.П. Газа КДКБ, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-код: 4240-6199
- С.Г. Коваленко: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ЧОДКБ, e-mail: maurer1974@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6498-9776>
- Д.Н. Погорелов: заведующий онкологическим отделением Липецкой ОДКБ, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>
- Н.Б. Юдина: врач-гематолог, заведующая онкогематологическим отделением ВОДКБ № 1, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Воронежской области, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>
- А.Н. Зайчиков: заведующий онкологическим отделением ОДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
- Р.Р. Байрамгулов: врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкогематологии РДКБ, e-mail: bayramgulov@yandex.ru
- Д.Л. Сакун: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с химиотерапией РДКБ, e-mail: hematology@child-hosp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>
- Л.М. Минкина: к.м.н., заведующая онкологическим отделением КДКБ № 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
- Е.П. Матеха: к.м.н., врач-детский онколог, заведующий отделением детской онкологии КОД, e-mail: matekha@mail.ru
- Н.В. Цыренова: к.м.н., заведующая отделением детской онкологии/гематологии ДРКБ, e-mail: nima_oncolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6690-4781>
- Е.Н. Гришина: врач-детский онколог отделения онкологии № 1 ДРКБ, e-mail: ekgrishina@bk.ru
- М.В. Борисова: к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии КККЦОМД, главный внештатный детский специалист гематолог Минздрава Красноярского края, e-mail: bmv-2012@bk; <https://orcid.org/0000-0003-4338-4940>
- А.Ф. Матыцын: врач-детский онколог, заведующий 2-м хирургическим отделением ТОДКБ, главный внештатный детский специалист онколог Минздрава Тамбовской области, e-mail: afmonco2015@gmail.com
- Т.Б. Федорова: врач-детский онколог отделения онкологии, гематологии, химиотерапии ОДКБ ГБУЗ, главный внештатный детский специалист онколог Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, e-mail: fyodorova-tb@yandex.ru
- 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
- В.В. Мартыненко: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии, онкологии и химиотерапии БОДБ, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>
- А.П. Шапочник: к.м.н., заведующий детским онкологическим отделением ООКОД, ассистент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии ОрГМУ, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
- И.М. Юнусова: к.м.н., заведующая отделением онкологии, гематологии и химиотерапии ДРКБ им. Н.М. Кураева, e-mail: indira-61@yandex.ru
- В.А. Митрофанов: врач-детский онколог, заведующий онкологическим отделением химиотерапии опухолей АОДКБ им. П.Г. Выжлецова, e-mail: slavam72@list.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9931-7236>
- 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>
- В.Н. Тимофеева: к.м.н., врач-детский онколог отделения онкологии УОДКБ им. политического и общественного деятеля Ю.Ф. Горячева, e-mail: vntimo68@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7700-0927>
- А.В. Шагин: врач-детский онколог, заведующий отделением онкологии, гематологии и химиотерапии СОДКБ им. Н.Н. Ивановой, e-mail: detoncob3@mail.ru
- А.М. Марковский: врач-детский онколог детского онкологического отделения ККОД им. М.С. Раппопорта, e-mail: al.mark82@mail.ru
- Г.В. Быкова: к.м.н., врач-детский онколог отделения гематологии и детской онкологии КДКБ, e-mail: gal_bykova@mail.ru
- Н.А. Попова: врач-детский онколог ВОКОД, e-mail: паророва753@gmail.com
- Н.В. Чочукова: врач-детский онколог онкологического отделения ОДКБ им. Н.Н. Силищевой, e-mail: Co4ukowa.nata@yandex.ru

Е.А. Останина: врач-детский онколог ОДКБ, e-mail: Xvostek@gmail.com

А.А. Пшеничникова: врач-детский онколог клинико-диагностического отделения ДККДЦ, e-mail: massash312@mail.ru; https://orcid.org/0009-0003-7929-1532, SPIN-код: 2190-7873

Вклад авторов

О.Г. Желудкова, Л.В. Ольхова: выбор тематики публикации, разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи, составление резюме

М.В. Рыжова, Л.В. Шишкина, А.Н. Кисляков, Д.А. Скобеев: предоставление нейрпатоморфологических данных

Ю.В. Кушель, А.Г. Меликян, С.К. Горелышев, С.С. Озеров, В.Е. Попов: проведение нейрохирургического этапа лечения

А.В. Голанов, Ю.Ю. Трунин, Н.А. Воробьев: предоставление данных о лучевом этапе лечения

Н.А. Плахотина: предоставление данных лучевых исследований и их описание

К.Ф. Бойко, А.С. Левашов, О.Б. Полушкина, Д.Ю. Корнеев, Т.В. Постникова, И.Д. Бородин, С.В. Горбатых, Е.В. Скоробогатова, Е.В. Инюшкина, М.В. Мушинская, С.Г. Коваленко, Д.Н. Погорелов, Н.Б. Юдина, А.Н. Зайчиков, Р.Р. Байрамгулов, Д.Л. Сакун, Л.М. Минкина, Е.П. Мацеха, Н.В. Цыренова, Е.Н. Гришина, М.В. Борисова, А.Ф. Матыцын, Т.Б. Федорова, Ю.В. Динкина, В.В. Мартыненко, А.П. Шапочник, И.М. Юнусова, В.А. Митрофанов, А.А. Румянцев, И.В. Фисюн, В.Н. Тимофеева, А.В. Шамин, А.М. Марковский, Г.В. Быкова, Н.А. Попова, Н.В. Кочукова, Е.А. Останина, А.А. Пшеничникова: предоставление катamnестических данных пациентов

Results of a multicenter study of the treatment of WNT medulloblastomas in children

O.G. Zheludkova^{1, 2}, L.V. Olkhova³, M.V. Ryzhova⁴, L.V. Shishkina⁴, Yu.V. Kushel⁴, A.G. Melikyan⁴, S.K. Gorelyshev⁴, A.V. Golanov⁴, Yu.Yu. Trunin⁴, N.A. Vorobyov^{2, 5, 6}, N.A. Plakhotina², K.F. Boiko², A.S. Levashov⁷, O.B. Polushkina¹, D.Yu. Korneev¹, T.V. Postnikova¹, I.D. Borodina⁸, A.N. Kislyakov⁹, D.A. Skobeev⁹, S.V. Gorbatykh⁹, S.S. Ozerov⁹, E.V. Skorobogatova³, E.V. Inyushkina¹⁰, V.E. Popov¹¹, M.V. Mushinskaya¹², S.G. Kovalenko¹³, D.N. Pogorelov¹⁴, N.B. Yudina¹⁵, A.N. Zaychikov¹⁶, R.R. Bayramgulov¹⁷, D.L. Sakun¹⁸, L.M. Minkina¹⁹, E.P. Matsekha²⁰, N.V. Tsyrenova²¹, E.N. Grishina²², M.V. Borisova²³, A.F. Matytsyn²⁴, T.B. Fedorova²⁵, Yu.V. Dinikina²⁶, V.V. Martynenko²⁷, A.P. Shapochnik^{28, 29}, I.M. Yunusova³⁰, V.A. Mitrofanov³¹, A.A. Rumyantsev³², I.V. Fisyun³³, V.N. Timofeeva³⁴, A.V. Shamin³⁵, A.M. Markovsky³⁶, G.V. Bykova³⁷, N.A. Popova³⁸, N.V. Kochukova³⁹, E.A. Ostanina⁴⁰, A.A. Pshenichnikova⁴¹

¹Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department; 38 Aviatorov St., Moscow, 119620, Russia; ²Diagnostic and Treatment Center of International Institution for Biological Systems named after Sergey Berezin; Bldg. 3, 2 Yesenin St., S.-Petersburg, 194354, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁴N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow, 125047, Russia; ⁵Saint-Petersburg State University; 7/9 Universitetskaya Emb., S.-Petersburg, 199034, Russia; ⁶North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., S.-Petersburg, 191015, Russia; ⁷N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia; ⁸Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia; ⁹Morozovskaya Children's Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department; 1/9 4th Dobryninskiy Per., Moscow, 119049, Russia; ¹⁰Moscow Regional Oncological Dispensary; 6 Karbysheva St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia; ¹¹Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"); 61/2 Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia; ¹²F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology, Regional Children's Clinical Hospital; 22, Baumana St., Perm, 614066, Russia; ¹³Chelyabinsk Regional Children's Hospital; 42a Blukher St., Chelyabinsk, 454087, Russia; ¹⁴Lipetsk Regional Children's Hospital; 6a Moskovskaya St., Lipetsk, 398042, Russia; ¹⁵Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1; 114 Lomonosova St., Voronezh, 394087, Russia; ¹⁶Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 32 Seraphimy Deryabinov St., Yekaterinburg, 620149, Russia; ¹⁷Republican Children's Clinical Hospital of Ministry of Health of Republic of Bashkortostan; 98 Stepana Kuvykina St., Ufa, 450106, Russia; ¹⁸Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital; 71 Titova St., Simferopol, 270004, Russia; ¹⁹Regional Children's Clinical Hospital No. 1; 27 Prosp. Ostryakova, Vladivostok, 690078, Russia; ²⁰Trans-Baikal Regional Oncology Center; 104 Leningradskaya St., Chita, 672027, Russia; ²¹Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia; 2a Prosp. Stroiteley, Ulan-Ude, 670042, Russia; ²²Children's Republican Clinical Hospital Ministry of Health of the Republic of Tatarstan; 140 Orenburg trakt St., Kazan, 420138, Russia; ²³Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health; 2a Academician Kirensky St., Krasnoyarsk, 660072, Russia; ²⁴Tambov Regional Children's Hospital; 80 Ryleeva St., Tambov, 392000, Russia; ²⁵Regional Children's Clinical Hospital; 27 Tutaevskoe Shosse, Yaroslavl, 150042, Russia; ²⁶Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of Russia; 2 Akkuratova St., S.-Petersburg, 197341, Russia; ²⁷Bryansk Regional Children's Hospital; 100 Prosp. Stanke Dimitrova, Bryansk, 241033, Russia; ²⁸Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital; 11 Prosp. Gagarina, Orenburg, 460021, Russia; ²⁹Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6 Sovetskaya St., Orenburg, 460000, Russia; ³⁰Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev; 2a Ahmed Magomedov St., Makhachkala, 367027, Russia; ³¹Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsov; 7 Obvodny Kanal Prosp., Arkhangelsk, 163002, Russia; ³²Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health; 179 Gushchina St., Barnaul, 656019, Russia; ³³Scientific and Clinical Multidisciplinary Center of Medical Care for Mothers and Children named after Z.I. Kruglaya; 4 Oktyabrskaya St., Orel, 302028, Russia; ³⁴Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after the political and public figure Y.F. Goryachev; 42, Radischeva St., Ulyanovsk, 432011, Russia; ³⁵Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanovoy; 165 "A" Prosp. Karla Marxa, Samara, 443079, Russia; ³⁶Kuzbass Clinical Oncological Dispensary named after M.S. Rappoport; 35, Volgogradskaya St., Kemerovo, 650036, Russia; ³⁷Stavropol Regional Children's Clinical Hospital; 3 Semashko St., Stavropol, 355029, Russia; ³⁸Pediatric Oncohematological Center, Volgograd Regional Clinical Oncological Dispensary; 78 Zemlyachki St., Volgograd, 400138, Russia; ³⁹Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishchevoy; 6 Medikov St., Astrakhan, 414011, Russia; ⁴⁰Regional Children's Clinical Hospital; 34 Dobroselskaya St., Vladimir, 600016, Russia; ⁴¹Children's Clinical Consulting and Diagnostic Center; 23/1 Prosp. Stroiteley, Kirov, 610045, Russia

Medulloblastomas of the WNT molecular group (MB-WNT) represent the smallest group of MB and account for only 10 % of the total. This molecular group is characterized by a favorable prognosis. Given the aggressive treatment regimens for MB, reducing the intensity of therapy for prognostically favorable tumors seems justified. **Purpose of the study** – to demonstrate the results of treatment of children with MB-WNT and to determine the impact on survival of various prognostic factors. The study included 85 patients with MB-WNT under the age of 18 who received treatment and were followed up from 1993 to 2022. Median age at diagnosis was 10 years (min – 3, max – 17). All patients had classical MB. Metastatic spread of the tumor at the time of diagnosis was detected in 18 (21.2 %) patients, the presence of a residual tumor according to postoperative magnetic resonance imaging – in 32 (37.7 %). Somatic mutations in the TP53 gene were detected in 10 (7.1 %) patients, in the CTNNB1 gene – in 79 (92.9 %), in the APC gene – in 5 (5.9 %), chromosome 6 monosomy – in 76 (89.4 %) children. At the time of the analysis, 74 (87.1 %) patients were alive, 11 (12.9 %) patients died, a relapse was diagnosed in 6 (7.1 %) patients, of which 5 died from disease progression, 1 patient is alive in the second remission. One patient in long-term remission developed secondary meningioma 20 years after the diagnosis of MB. The 10-year progression-free survival (PFS) was 0.92. 5-year overall survival (OS) was 0.90, 10-year – 0.86. The median OS is 112 months. When analyzing the sample of patients with MB-WNT in our study, PFS and OS were statistically significantly higher in girls without metastatic tumor spread, with total resection of the tumor, stratified into the low-risk group, and in the absence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue. In multivariate analysis, PFS was influenced by the stage of the disease and the presence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue; on OS – only the presence of a somatic mutation in the TP53 gene in the tumor tissue.

Key words: children, medulloblastoma, WNT molecular group, treatment outcomes, survival, prognostic factors

For citation: Zheludkova O.G., Olkhova L.V., Ryzhova M.V., Shishkina L.V., Kushel Yu.V., Melikyan A.G., Gorelyshev S.K., Golanov A.V., Trunin Yu.Yu., Vorobyov N.A., Plakhotina N.A., Boiko K.F., Levashov A.S., Polushkina O.B., Korneev D.Yu., Postnikova T.V., Borodina I.D., Kislyakov A.N., Skobeev D.A., Gorbatykh S.V., Ozerov S.S., Skorobogatova E.V., Inyushkina E.V., Popov V.E., Mushinskaya M.V., Kovalenko S.G., Pogorelov D.N., Yudina N.B., Zaychikov A.N., Bayramgulov R.R., Sakun D.L., Minkina L.M., Matsekha E.P., Tsyrenova N.V., Grishina E.N., Borisova M.V., Matysyn A.F., Fedorova T.B., Dinikina Yu.V., Martynenko V.V., Shapochnik A.P., Yunusova I.M., Mitrofanov V.A., Rummyantsev A.A., Fisyun I.V., Timofeeva V.N., Shamina A.V., Markovsky A.M., Bykova G.V., Popova N.A., Kochukova N.V., Ostanina E.A., Pshenichnikova A.A. Results of a multicenter study of the treatment of WNT medulloblastomas in children. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):22–40.

Information about the authors

O.G. Zheludkova: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Expert of the Higher Attestation Commission on Pediatric Neuro-Oncology, Chief Researcher of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, Pediatric Oncologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: cledud@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-8607-3635>, SPIN-code: 4850-7788

L.V. Olkhova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Bone Marrow Transplantation, Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russia; e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-7531-6443>, SPIN-code: 3968-0470

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://www.orcid.org/0000-0001-7206-6365>, SPIN-code: 2388-5809

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://www.orcid.org/0000-0001-7045-7223>; SPIN-code: 6341-2050

Yu.V. Kushel: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Neurosurgeon 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: kuszel@yandex.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-7136-0693>, SPIN-code: 4894-6237

A.G. Melikyan: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 2nd Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: Melikian@nsi.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-0737-5983>, SPIN-code: 2342-5802

S.K. Gorelyshev: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the 1st Children Neurosurgical Department of the N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: sgorel@nsi.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-0984-2039>, SPIN-code: 6686-3132

A.V. Golanov: Corresponding Members of the Russian Academy of 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://www.orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Yu.Yu. Trunin: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at N.N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, e-mail: ytrunin@nsi.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-4240-5036>, SPIN-code: 7538-8520

N.A. Vorobyev: Cand. of Sci. (Med.), Radiation Therapist, Head of the Department Proton Radiotherapy DTC IIBS named after S. Berezin, Assistant Professor Department of Oncology at Saint-Petersburg State University, Assistant Professor Department of Oncology at North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, e-mail: vorobyov@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6998-5771>, SPIN-code: 7565-8879

N.A. Plakhotina: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: plahotina@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-9131-7924>, SPIN-code: 1740-5486

K.F. Boiko: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology at DTC IIBS named after S. Berezin, e-mail: boiko@ldc.ru; <https://www.orcid.org/0000-0003-3293-0061>

A.S. Levashov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher at 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: andreyslevashov@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0001-5081-3964>, SPIN-code: 5036-5214

O.B. Polushkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the 2nd Oncology Department of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: opolushkina@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-9364-5881>, SPIN-code: 5707-2002

D.Yu. Korneev: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: elldcor2016@gmail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-2940-1640>, SPIN-code: 4266-3794

T.V. Postnikova: Pediatric Oncologist 2nd Oncology Department of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V.F. Voyno-Yasenetsky Moscow Healthcare Department, e-mail: t.postnikova1984@mail.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-1664-7103>

I.D. Borodina: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Medical Rehabilitation of Children with Tumors of the Brain and Spinal Cord, Russian Research Center “Russkoe Pole”, Pediatric Oncologist Consultative Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: borodina-fccho@yandex.ru; <https://www.orcid.org/0000-0002-6805-7797>, SPIN-code: 8738-4152

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://www.orcid.org/0000-0001-8735-4909>

- D.A. Skobeev: Pathologist Pathology Department at the 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>
- S.V. Gorbatykh: Pediatric Oncologist Oncology Department at the Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: svetlotos-07@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3327-3772>, SPIN-code: 9400-0793
- S.S. Ozerov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: gagara3@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7891-402X>
- E.V. Skorobogatova: Dr. of Sci. (Med.), Head of Bone Marrow Transplantation Department at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: skorobog.e@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>
- E.V. Inyushkina: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology at Moscow Regional Oncological Hospital, e-mail: evin72@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3888-9656>
- V.E. Popov: Cand. of Sci. (Med.), Neurosurgeon of Moscow Regional Research and Clinical Institute ("MONIKI"), e-mail: Ipopov1@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4835-8047>, SPIN-code: 5978-3811
- M.V. Mushinskaya: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Hematologist of the F.P. Haass Center of Pediatric Oncology and Hematology at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: marina.mushinskaya08@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5093-9196>, SPIN-code: 4240-6199
- S.G. Kovalenko: Cand. Of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology at Chelyabinsk Regional Children's Hospital, e-mail: maurer1974@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6498-9776>
- D.N. Pogorelov: Head of Oncology Department Children's Clinical Hospital, e-mail: rylkova87@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9331-5049>
- N.B. Yudina: Hematologist, Head of the Oncohematology Department Voronezh Regional Children's Clinical Hospital No 1, Chief Freelance Pediatric Oncologist and Hematologist of the Voronezh region, e-mail: n.yudina@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7305-6959>
- A.N. Zaychikov: Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <http://orcid.org/0000-0002-0462-6591>
- R.R. Bayramgulov: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncohematology at Republican Children's Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Bashkortostan, e-mail: bayramgulov@yandex.ru
- D.L. Sakun: Pediatric Oncologist of the Crimean Republican Pediatric Clinical Hospital, e-mail: hematology@child-hosp.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2663-068X>
- L.M. Minkina: Cand. of Sci. (Med.), Head of Oncology Department Regional Children's Clinical Hospital № 1; <https://orcid.org/0000-0003-4637-1707>
- E.P. Matsekha: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist, Head of the Department of Pediatric Oncology of the Trans-Baikal Regional Oncology Center, e-mail: matsekha@mail.ru
- N.V. Tsyrenova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology/Hematology of the Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Buryatia, e-mail: nima_oncolog@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0007-6690-4781>
- E.N. Grishina: Pediatric Oncologist Department of Oncology at Children's Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Republic of Tatarstan, e-mail: ekrishina@bk.ru
- M.V. Borisova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children Oncology and Hematology Department of the Krasnoyarsk Regional Clinical Centre for Maternal and Child Health, the Main Specialist in Children Hematology in Krasnoyarsk Region, e-mail: bmv-2012@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4338-4940>
- A.F. Matysyn: Pediatric Oncologist, Head of Children's Surgery Department at Tambov Regional Children's Hospital, Chief Freelance Pediatric Oncologist of the Ministry of Health of Tambov Region, e-mail: afmonco2015@gmail.com
- T.B. Fedorova: Pediatric Oncologist Department of Oncology, Hematology, and Chemotherapy at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: fyodorova-tb@yandex.ru
- 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
- V.V. Martynenko: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Bryansk Regional Children's Hospital, e-mail: martynenko2915@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5203-7815>
- A.P. Shapochnik: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Pediatric Oncology Department at Orenburg Regional Clinical Oncology Hospital, Assistant of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of the Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: shapochnik@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0630-9618>
- I.M. Yunusova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Children's Republican Clinical Hospital named after N.M. Kuraev, e-mail: indira-61@yandex.ru
- V.A. Mitrofanov: Pediatric Oncologist, Head of the Oncology Department of Tumor Chemotherapy at Arkhangelsk Regional Children's Clinical Hospital named after P.G. Vyzhletsova, e-mail: slavam72@list.ru; <https://orcid.org/0009-0006-9931-7236>
- A.A. Rummyantsev: 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>
- V.N. Timofeeva: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Oncology at Ulyanovsk Regional Children's Clinical Hospital named after the political and public figure Y.F. Goryachev, e-mail: vntimo68@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0005-7700-0927>
- A.V. Shamin: Pediatric Oncologist, Head of the Department of Oncology, Hematology and Chemotherapy at Samara Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Ivanova, e-mail: detonco63@mail.ru
- A.M. Markovsky: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department of the Kuzbass Clinical Oncology Dispensary named after M.S. Rappoport, e-mail: al.mark82@mail.ru
- G.V. Bykova: Cand. of Sci. (Med.), Pediatric Oncologist Department of Hematology and Pediatric Oncology at Stavropol Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: gal_bykova@mail.ru
- N.A. Popova: Pediatric Oncologist at Volgograd Regional Clinical Oncologic Dispensary, Chief Freelance Oncologist-Hematologist of the Ministry of Health of Volgograd region, e-mail: napopova753@gmail.com
- N.V. Kochukova: Pediatric Oncologist Oncology Department at Regional Children's Clinical Hospital named after N.N. Silishcheva, e-mail: Co4ukova.nata@yandex.ru
- E.A. Ostanina: Pediatric Oncologist at Regional Children's Clinical Hospital, e-mail: Xvostek@gmail.com
- A.A. Pshenichnikova: Pediatric Oncologist Department of Clinical and Diagnostic at Children's Clinical Consulting and Diagnostic Center, e-mail: massash312@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0003-7929-1532>, SPIN-code: 2190-7873

Authors' contributions

- O.G. Zheludkova, L.V. Olkhova: choosing the subject of publication, article design development, review of publications on the topic of the article, preparation of the list of references, writing the text of the article, composing a resume
- M.V. Ryzhova, L.V. Shishkina, A.N. Kislyakov, D.A. Skobeev: providing of neuropathological data
- Yu.V. Kushel, A.G. Melikyan, S.K. Gorelyshev, S.S. Ozerov, V.E. Popov: carrying out the neurosurgical stage of treatment
- A.V. Golanov, Yu. Yu. Trunin, N.A. Vorobyov: providing data on the radiation stage of treatment
- N.A. Plakhotina: provision of radiation research data and their description
- K.F. Boiko, A.S. Levashov, O.B. Polushkina, D. Yu. Korneev, T.V. Postnikova, I.D. Borodina, S.V. Gorbatykh, E.V. Skorobogatova, E.V. Inyushkina, M.V. Mushinskaya, S.G. Kovalenko, D.N. Pogorelov, N.B. Yudina, A.N. Zaychikov, R.R. Bayramgulov, D.L. Sakun, L.M. Minkina, E.P. Matsekha, N.V. Tsyrenova, E.N. Grishina, M.V. Borisova, A.F. Matysyn, T.B. Fedorova, Yu.V. Dintkina, V.V. Martynenko, A.P. Shapochnik, I.M. Yunusova, V.A. Mitrofanov, A.A. Rummyantsev, I.V. Fisyun, V.N. Timofeeva, A.V. Shamin, A.M. Markovsky, G.V. Bykova, N.A. Popova, N.V. Kochukova, E.A. Ostanina, A.A. Pshenichnikova: providing follow-up data of patients

Благодарности

Коллектив авторов выражает искреннюю признательность врачам детского отделения лучевой терапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России: О.И. Шербенко, Н.И. Зелинской, Р.А. Пархоменко, А.М. Кряеву, О.С. Регентовой; ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России: А.В. Нечеснюку, А.Х. Тедеевой; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России: И.В. Глекову, В.А. Григоренко; а также профессору А.Г. Коршунову (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Neuropathology, Heidelberg University Hospital, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany).

Thanks

The team of authors expresses their sincere gratitude to doctors of the Pediatric Radiation Therapy Department of the Russian Scientific Center of Roentgenradiology, Ministry of Health of Russia: O.I. Shcherbenko, N.I. Zelinskaya, R.A. Parkhomenko, A.M. Kryanev, O.S. Regentova; Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia: A.V. Nechesnyuk, A.Kh. Tedeeva; N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia: I.V. Glekov, V.A. Grigorenko; as well as Professor A.G. Korshunov (Clinical Cooperation Unit Neuropathology (G380), German Cancer Research Center (DKFZ), Department of Neuropathology, Heidelberg University Hospital, German Cancer Consortium (DKTK), Heidelberg, Germany).

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

Медуллобластома (МБ) является наиболее частой злокачественной опухолью центральной нервной системы (ЦНС) у детей, составляет 20–30 % всех злокачественных новообразований ЦНС и около 40 % опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) [1]. Около 80 % пациентов с первично диагностированной МБ имеют возраст до 15 лет с двумя пиками заболеваемости, первый из которых приходится на возраст 3–4 года, 2-й – на возраст 5–9 лет, также МБ может встречаться у подростков и взрослых [2, 3]. МБ в подавляющем большинстве случаев заболевание спорадическое, но около 10 % случаев ассоциированы с синдромами предрасположенности к опухолям. Среди них чаще всего встречаются синдром Горлина (синдром невоидной базальноклеточной карциномы) (OMIM#109400), синдром Ли-Фраумени (OMIM#151623), синдром Тюрко (семейный аденоматозный полипоз кишечника) (OMIM#175100) [4–6]. Современная классификация опухолей ЦНС Всемирной организации здравоохранения от 2021 г. на основании морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических данных выделяет 4 подтипа МБ: WNT, SHH, группы 3 и 4 [7].

МБ молекулярной группы WNT (МБ-WNT) является самой редкой подгруппой и составляет около 10 % общего числа МБ [8]. В основе молекулярного механизма развития данного вида опухоли лежит активация онкогенного сигнального пути WNT. В большинстве случаев это является результатом активирующей мутации в экзоне 3 гена *CTNNB1*, приводящей к нарушению утилизации β -катенина и последующему накоплению его в ядрах клеток [9, 10]. Также было продемонстрировано, что в редких случаях мутации в опухолевых генах-супрессорах, таких как *APC*, *Axin1* или *Axin2/Conductin*, также являются альтернативными генетическими изменениями [11–13]. При этом благоприятный прогноз МБ-WNT, по данным литературы, не зависит от активирующих мутаций [14, 15]. Моносомия 6-й хромосомы выявляется у 85 % пациентов детского возраста с МБ-WNT [16, 17] и только у 30–35 % подростков и взрослых [18, 19].

МБ-WNT имеет наиболее благоприятное течение и крайне редко метастазирует по ликворным пространствам [8].

Все программы терапии пациентов с МБ, по данным крупных международных исследований, проведенных за последние два десятилетия, можно условно разделить на 3 группы:

1) лучевая терапия (ЛТ), химиотерапия (ХТ) и (или) высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (SJMB 96, SJMB 2003, SJMB 2012, POG 9031 [arm 2], COG ACNS0331, HIT-SIOP PNET 4, PNET HR+5, HIT 2000 [non-met-AB4]), HIT-MED [20–26];

2) индукционная ХТ, ЛТ, ХТ и/или ВДХТ с ауто-ТГСК (HIT 2000 (met – AB4), HIT-MED, POG 9031 (arm 1), COG ACNS0333) [27];

3) индукционная ХТ, ВДХТ с ауто-ТГСК с последующей ЛТ (Head Start 3, Head Start 4, PNET HR+5, HIT-MED) [28, 29].

Также стоит отметить, что в последние 15 лет появились данные о результатах лечения пациентов с МБ-WNT. В соответствии с результатами исследования SJMB 96 ни у одного из 10 детей с WNT – молекулярной подгруппой МБ – не было выявлено рецидива или прогрессирования заболевания в сравнении с другими молекулярными подгруппами (5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 100 %; $p = 0,030$) [30]. В исследовании N. Zhukova et al. в 2013 г. авторы сообщили о 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов с МБ-WNT с выявленной соматической мутацией в гене *TP53* и без нее – $90 \pm 9\%$ и $97 \pm 3\%$ соответственно ($p = 0,21$) [31].

В исследовании HIT-SIOP-PNET4, включавшем 338 пациентов с нематастатической МБ стандартного риска в возрасте от 4 лет до 21 года, 5-летняя БСВ у пациентов с МБ-WNT составляла 100 % ($p = 58$) [20].

В исследовании HIT 2000 (met-AB4) были включены 123 пациента с метастатической МБ в возрасте от 4 лет до 21 года, получивших индукционную ХТ по схеме HIT-SKK, гиперфракционированную ЛТ и 4 цикла поддерживающей ХТ (в составе цисплатин, винкри-

стин и ломустин). Среди них у 4 больных МБ-WNT с метастатическим поражением была достигнута 100 % 5-летняя БСВ [27].

Nobre et al. в 2020 г. сообщили о высокой частоте рецидивов (16 %) в ретроспективной мультиинституциональной группе пациентов с МБ-WNT ($n = 93$). В данном исследовании были выявлены 15 больных с рецидивом опухоли, у 12 из них диагностированы метастазы (в том числе 1 с экстракраниальными метастазами), и у 3 пациентов – локальные рецидивы. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) и ОВ составили 84 % и 92,9 % соответственно [32].

В 2021 г. Американской исследовательской группой клиники St. Jude представлены результаты фазы III терапии по протоколу SJMB03, в соответствии с которыми 350 пациентов с МБ различных молекулярных групп получали стратифицированную в зависимости от группы риска ЛТ и 4 цикла ВДХТ с ауто-ТГСК (винкристин, цисплатин, циклофосфамид). Пятилетняя ОВ, ВБП и БСВ у пациентов с МБ-WNT ($n = 53$) составили 100 %. При этом 4 поздних летальных исхода у пациентов с WNT произошли по следующим причинам: у 1 больного развился легочный фиброз и он умер через 8,3 года после постановки диагноза; у 4 пациентов развились вторичные злокачественные опухоли, в среднем через 7,0 года с момента постановки диагноза (диапазон – 2,7–10,5 года), и 3 из них умерли. У 1 пациента была подтверждена мутация *APC* зародышевой линии [25].

В исследование COG ACNS0331 были включены 464 пациента с МБ в возрасте от 3 лет до 21 года, которые подходили под критерии группы среднего риска (с тотальной резекцией опухоли, M0-стадией заболевания и исключением крупноклеточного/анapластического гистологического варианта опухоли). Эти больные получали краниоспинальное облучение (КСО) в редуцированной дозе 23,4 или 18 Гр с бустом на ЗЧЯ до суммарной очаговой дозы (СОД) 54 Гр и 9 циклов поддерживающей ХТ в виде чередующихся циклов цисплатин-ломустин-винкристин и циклофосфамид-винкристин. При этом была выявлена статистически значимая разница в 5-летней БСВ у пациентов различных молекулярных групп: WNT – 93,3 %, SHH – 82,6 %, группа 3 – 63,3 %, группа 4 – 86,7 % ($p = 0,0001$), 5-летняя ОВ у пациентов с МБ-WNT ($n = 64$) составила 95,5 % [26].

Напротив, в исследование COG ACNS0332 были включены 216 пациентов с МБ в возрасте от 3 лет до 21 года, которые подходили под критерии группы высокого риска (с остаточной опухолью, M+стадией заболевания и с анапластическим/крупноклеточным гистологическим вариантом опухоли). Целью данного исследования была оценка эффективности применения карбоплатина и изотреонина у детей с МБ высокого риска. Пациентам проводили КСО в дозе 36 Гр с бустом на ЗЧЯ до СОД 54 Гр и параллельной ХТ (винкристин и/или карбоплатин) с последующими 6 циклами ХТ (циклофосфамид, цисплатин и вин-

кристин с и/или без применения изотреонина). Ветвь с применением изотреонина была закрыта до окончания исследования ввиду ее неэффективности. В ходе данного исследования для всей группы пациентов была достигнута 5-летняя БСВ 62,9 %, а 5-летняя ОВ составила 73,4 %. Также была выявлена разница в 5-летней БСВ и ОВ у пациентов различных молекулярных групп: WNT – 92,3 % и 100 %, SHH – 49,6 % и 53,6 %, группа 3 – 64,2 % и 73,7 %, группа 4 – 65,6 % и 76,9 % соответственно ($p = 0,06$ для ВБП; $p = 0,006$ для ОВ). При этом в группе пациентов с МБ-WNT не выявлено влияния стадии заболевания на выживаемость [33].

В начале 2023 г. группа ученых представила сравнительные результаты лечения пациентов с МБ-WNT у детей до 15 лет ($n = 44$) и подростков и взрослых ($n = 23$) [34]. Так, 5-летние показатели ВБП составили 86,2 % у детей и 81,8 % для подростков и взрослых ($p = 0,80$). Аналогично не выявлено существенных различий в 5-летней ОВ – 91,1 % и 91,7 % соответственно ($p = 0,30$). Возраст на момент постановки диагноза, пол, степень резекции, метастазы не влияли на развитие рецидива [34].

Учитывая благоприятный прогноз при проведении стандартной терапии, пациенты с МБ-WNT включаются в клинические исследования, направленные на снижение интенсивности лечения и токсических осложнений. Общим для этих исследований являются редукция дозы КСО до 15 Гр (NCT01878617, St. Jude, SJMB12) или до 18 Гр (NCT02724579, COG-Children's Oncology Group, NCI и NCT02066220, SIOP-PNET5) и уменьшение числа курсов поддерживающей ХТ с редукцией дозы цисплатина для снижения нейрокогнитивных последствий [26]. При этом стоит подчеркнуть, что большинство рецидивов МБ-WNT после стандартной терапии приводят к летальному исходу, несмотря на проводимую противорецидивную терапию [21, 32]. Так, по данным M. Sabel et al., в исследовании HIT-SIOP-PNET-4 в группе из 58 МБ-WNT у 8 (14 %) больных выявлен рецидив, который в дальнейшем у 7 из них привел к летальному исходу, 1 пациент жив со стабилизацией болезни. [21]. Поэтому все большую важность у пациентов с МБ-WNT приобретает выявление факторов, влияющих на прогноз.

Цель исследования – оценить результаты лечения детей с МБ-WNT и определить влияние на выживаемость различных клинических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы

В условиях специализированных отделений федеральных центров, а также в многопрофильных стационарах различных регионов Российской Федерации (РФ) с 1993 по 2021 г. проведено когортное ретроспективно-проспективное, многоцентровое (в 27 регионах РФ) исследование. В него были включены 765 пациентов с гистологически верифицированной МБ, у большинства из них диагноз установлен в период с 2014 по

2020 г. Молекулярная группа WNT была определена у 87 (11,4 %) детей, из них 2 пациента в дальнейшем выбыли из наблюдения и не были включены в статистический анализ.

Всем пациентам проводили иммуногистохимическое исследование ткани опухоли в отделении патоморфологии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Полногеномный анализ метилирования ДНК был выполнен в г. Хайдельберге (Германия). ДНК опухоли извлекали из парафинового блока, затем проводили исследование структуры метилирования ДНК на уровне генома с использованием матриц метилирования Illumina Methylation EPIC 850k. Молекулярную группу определяли согласно электронному классификатору опухолей головного мозга, созданному на основе исследований Illumina 850k, включающему и распознающему метилиационные группы более 80 интракраниальных и спинальных опухолей, а также 9 метилиационных групп нормальной и реактивно измененной мозговой ткани [35], показатели $> 0,9$ считались совпадением. Для выявления соматических мутаций в опухоли проводили молекулярно-генетическое исследование. Наличие мутаций в генах *CTNNB1*, *APC* и *TP53* в опухолевой ткани было непосредственно проанализировано с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) по Сэнгеру (BeckmanCoulterGenomeLabGeXP) с использованием набора Cobas DNA Sample Preparation Kit. Исследование флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) проводили для определения в опухолевых клетках моносомии хромосомы 6.

Выборка из 85 пациентов является репрезентативной для того, чтобы выявить различия в оценке прогностической значимости отдельных показателей. Сбор данных, их последующая коррекция, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel (2016). Статистический анализ проводили с использованием программы STATISTICA v.13.3 (StatSoft Inc., США). Для оценки соответствия количественных показателей использовался критерий Шапиро–Уилка. Полученные в исследовании данные отличались от нормального распределения, поэтому в дальнейшем расчеты проводили методами непараметрической статистики. В качестве центра распределения была определена медиана (Me), а в качестве показателей вариации – квартили (Q1; Q3) и диапазон вариации (min–max). Доверительный интервал (ДИ) 95 % для доли был рассчитан по методу Вальда. Функция выживаемости рассчитана по методу Каплана–Майера, сравнение функции выживаемости выполняли при помощи критерия log-rank. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Данные о пациентах, которые живы на момент анализа, цензурированы 01.03.2023. ОВ оценивали как время, прошедшее с момента первичного оперативного вмешательства до смерти пациента от любых причин или до даты окончания наблюдения

для выживших. ВВП оценивали как время от даты операции до даты неблагоприятного события (рецидив, прогрессирование заболевания) для пациентов, у которых это событие произошло, либо до даты окончания наблюдения для детей, у которых неблагоприятное событие не отмечено. Под прогрессией заболевания понимали появление нового опухолевого очага или увеличение любого доступного измерению очага > 25 %.

Пациенты

В статистический анализ включены 85 пациентов из различных регионов РФ в возрасте от 0 до 18 лет с медианой возраста 10 лет, у которых по данным иммуногистохимического и молекулярного исследований была верифицирована МБ-WNT, получавших комплексное лечение и наблюдавшихся в период с 1993 по 2021 г. Из анализа были исключены пациенты, получившие только оперативное лечение без химиолучевой терапии и выбывшие из наблюдения. Произведена оценка результатов лечения пациентов с МБ-WNT в зависимости от пола, возраста, распространения опухоли, объема оперативного вмешательства, молекулярно-генетических характеристик опухолевой ткани, режима проведения ЛТ и ХТ.

Инициальные характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Группа WNT практически не встречается у пациентов младшего возраста. В нашей когорте только у одной девочки младше 4 лет был верифицирован данный вариант МБ. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 10 лет. В соотношении по полу преобладали девочки.

Всем пациентам инициально выполнена резекция первичного опухолевого очага в условиях детских нейрохирургических отделений НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко. Радикальность хирургического лечения определяли на основании протоколов операции (критерий S) и результатов компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной (МРТ) томографии головного и спинного мозга, выполненных после операции нативно и с контрастным усилением (критерий R) в соответствии с рекомендациями SIOP. Расчет объема остаточной опухоли (R) проводили следующим образом: R0 – расчетный объем резидуальной опухоли менее $1,5 \text{ см}^3$; R+ – расчетный объем резидуальной опухоли более $1,5 \text{ см}^3$. При заключении нейрохирурга о наличии остаточной опухоли, которая не визуализировалась по данным постоперационной КТ/МРТ, делали вывод в пользу наличия остаточной опухоли. В данном исследовании у большинства пациентов (62,3 %) выполнена тотальная резекция опухоли, у 32 больных определялась остаточная опухоль размером более $1,5 \text{ см}^3$ (R+) (67,7 %).

Определение стадии заболевания проводили в соответствии с классификацией по Chang (1969 г.) [36]. При исключении M2/3-стадии по данным послеоперационной МРТ ЦНС с контрастированием на 10–14-е сутки после хирургической резекции опухоли

Таблица 1. Инициальные характеристики пациентов с МБ-WNT, включенных в исследование (n = 85)

Table 1. The initial characteristics of study subjects with MB-WNT (n = 85)

Показатель Parameter	Значение Value	
	Абс. Abs.	%
Пол Gender		
Мужской Male	35	41,2
Женский Female	50	58,8
Возраст на момент постановки диагноза Age at the diagnosis		
Младше 12 лет Under 12 years old	57	67,1
Старше 12 лет Over 12 years old	28	32,9
Разброс (min–max), годы Range (min–max), years	3–17	
Медиана, годы Median, years	10 [8; 12]	
Стадия заболевания Stage of the disease		
M0	67	78,8
M+	18	21,2
Объем резекции опухоли Extent of resection		
R0	53	62,3
R+	32	37,7
Проведение ЛТ Conducting radiation therapy		
Стандартная ЛТ Standart radiation therapy	57	67,1
Редуцированная ЛТ Reduced radiation therapy	28	32,9
Группа риска Risk group		
Низкий риск Low risk	50	58,8
Стандартный риск Standart risk	13	15,3
Высокий риск High risk	22	25,9
Соматическая мутация в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene		
Выявлена Identified	10	11,8
Не выявлена Not identified	75	88,2
Мутация APC APC mutation		
Выявлена Identified	5	5,9
Не выявлена Not identified	80	94,1
Мутация CTNNB CTNNB1 mutation		
Выявлена Identified	79	92,9
Не выявлена Not identified	6	7,1
Моносомия 6-й хромосомы Monosomy 6 chromosomes		
Выявлена Identified	76	89,4
Не выявлена Not identified	9	10,6

выполняли диагностическую люмбальную пункцию с цитологическим исследованием ликвора на наличие опухолевых клеток (верификация М1-стадии). В нашей когорте пациентов М1-стадия (обнаружение опухолевых клеток в ликворе) выявлена у 6 детей, М2-стадия (метастатическое поражение оболочек головного мозга) – у 2, М3-стадия (метастатическое поражение оболочек спинного мозга) – у 10.

У всех пациентов с МБ-WNT выявлен классический вариант МБ. По данным молекулярно-генетического исследования мутация гена *CTNNB1* в нашей работе выявлена у 79 (92,9 %) больных. У 80 (94,1 %) пациентов значимые генетические варианты в гене *APC* отсутствовали. Наличие в опухолевых клетках соматической мутации в гене *TP53* выявлено у 10 (11,8 %) детей.

За основу стратификации пациентов с МБ-WNT на группы риска были взяты критерии, ранее предложенные V. Ramaswamy et al., с последующей модификацией с учетом молекулярно-генетических характеристик опухоли, объема оперативного вмешательства и метастатического распространения опухоли [23]. В группу низкого риска стратифицированы пациенты с тотально удаленной опухолью, М0-стадией заболевания, наличием мутации в гене *CTNNB1*; в группу стандартного риска – больные с наличием остаточной опухоли не более 1,5 см³, без метастатического поражения, без мутации в генах *CTNNB1* и *TP53*; в группу высокого риска – пациенты с остаточной опухолью и/или с метастатическим поражением (R+M+), и/или с мутацией *APC* и *TP53* в ткани опухоли. В данном исследовании 50 (58,8 %) больных были стратифицированы в группу низкого риска, 13 – в группу стандартного риска и 22 – в группу высокого риска.

В нашем исследовании 5 пациентов получили ЛТ без последующей ХТ. Остальным 80 больным проводили терапию по различным версиям протоколов НИТ и SJMB, в которых отсутствовали отдельно выделенные ветви терапии для группы WNT. В целях удобства анализа ХТ пациенты были разделены на 3 группы: получавшие ВДХТ с ауто-ТГСК (n = 5), терапию по схеме НИТ-SKK (n = 5) и постлучевую полихимиотерапию (n = 70). Редуцированную ЛТ – КСО в дозе 23,4 Гр с бустом на область ЗЧЯ – получили 28 (32,9 %) больных. Редукция количества циклов поддерживающей постлучевой ХТ (менее 8) была проведена у 24 пациентов.

Результаты

На момент проведения анализа 01.03.2023 живы 74 (87,1 %), умерли 11 (12,9 %) больных, рецидив диагностирован у 6 (7,1 %) пациентов, из них 5 умерли от прогрессирования болезни, 1 девочка жива в ремиссии. Среди причин летальности, не ассоциированных с основным заболеванием, были инфекционные осложнения (n = 2), ишемический (n = 1) и геморрагический (n = 1) инсульты, развитие отека головного мозга на фоне ЛТ (n = 1), анорексия (n = 1). У 1 пациента в длительной ремиссии отмечено разви-

тие вторичной менингиомы спустя 20 лет от момента диагностики МБ. Также стоит подчеркнуть, что данный больной получал только ЛТ без постлучевой полихимиотерапии в связи с отказом родителей от ее проведения.

С помощью статистического анализа всей группы пациентов с МБ-WNT ($n = 85$) было установлено, что 5- и 10-летняя ВБП составила 0,92 (95 % ДИ 0,89–0,95). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 112 мес [67; 202] (разброс – 4–360) (рис. 1а). ОВ в нашем исследовании составила: 5-летняя – 0,90 (95 % ДИ 0,86–0,94), 10-летняя – 0,86 (95 % ДИ 0,82–0,90). Медиана наблюдения – 112 мес [68; 202] (разброс – 4–360) (рис. 1б).

По результатам статистического анализа выявлено статистически значимое влияние на ВБП пола пациентов, стадии заболевания, объема резекции первичного опухолевого очага, группы риска, наличия соматической мутации в гене *TP53*. Графики выживаемости представлены на рис. 2.

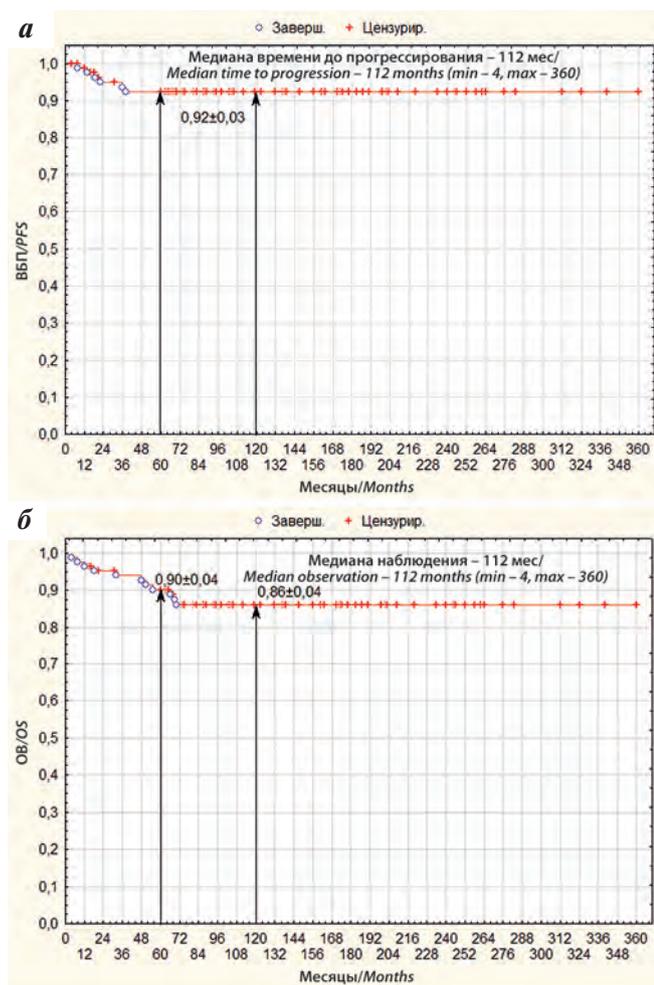


Рис. 1. Результаты анализа эффективности проводимой терапии. Популяция всех пациентов, включенных в исследование: а – ВБП, рассчитанная от даты установления диагноза. Популяция всех пациентов, включенных в исследование; б – ОВ, рассчитанная от даты установления диагноза

Fig. 1. The results of the analysis of the effectiveness of the therapy. The population of all patients included in the study: а – progression-free survival (PFS), calculated from the date of diagnosis; б – overall survival (OS) calculated from the date of diagnosis

ВБП у пациентов с МБ-WNT была статистически значимо выше:

- у пациентов женского пола по сравнению с мужским: 0,98 [0,93; 1,00] и 0,81 [0,74; 0,89] соответственно ($p = 0,02036$) (см. рис. 2а);
- при M0-стадии заболевания по сравнению с M+-стадией заболевания – соответственно 0,97 [0,90; 1,0] и 0,74 [0,67; 0,81] ($p = 0,00437$) (см. рис. 2б);
- у пациентов с тотальным удалением опухоли по сравнению с пациентами с остаточной опухолью – соответственно 0,96 [0,88; 1,0] и 0,85 [0,77; 0,93] ($p = 0,03090$) (см. рис. 2в);
- у пациентов, стратифицированных в группу низкого риска, по сравнению с группами стандартного и высокого риска – 0,98 [0,90; 1,0], 0,92 [0,86; 1,0] и 0,78 [0,69; 0,87] соответственно ($p = 0,03579$) (см. рис. 2г);
- при отсутствии соматической мутации в гене *TP53* по сравнению со случаями выявления данной мутации в опухолевой ткани – соответственно 0,98 [0,89; 1,0] и 0,50 [0,41; 0,59] ($p = 0,00000$) (см. рис. 2д).

Аналогично можно охарактеризовать и ОВ: по результатам статистического анализа ОВ статистически достоверно выше у пациентов женского пола, с тотальной резекцией первичного опухолевого очага, без метастатического распространения, стратифицированных в группу низкого риска, без соматической мутации в гене *TP53*. Графики выживаемости представлены на рис. 3.

Десятилетняя ОВ у пациентов с МБ-WNT была статистически значимо выше:

- у пациентов женского пола по сравнению с мужским: 0,93 [0,86; 0,99] и 0,74 [0,68; 0,80] соответственно ($p = 0,01433$) (см. рис. 3а);
- при M0-стадии заболевания по сравнению с M+-стадией – соответственно 0,93 [0,86; 0,99] и 0,60 [0,54; 0,66] ($p = 0,00030$) (см. рис. 3б);
- у пациентов с тотальным удалением опухоли по сравнению с пациентами с остаточной опухолью – соответственно 0,94 [0,80; 1,0] и 0,72 [0,58; 0,76] ($p = 0,00896$) (см. рис. 3в);
- у пациентов, стратифицированных в группу низкого риска, по сравнению с группами стандартного и высокого риска – 0,96 [0,89; 1,0], 0,70 [0,62; 10,78] и 0,72 [0,58; 0,86] соответственно ($p = 0,00896$) (см. рис. 3г);
- при отсутствии соматической мутации в гене *TP53* по сравнению со случаями выявления данной мутации в опухолевой ткани – соответственно 0,92 [0,84; 1,0] и 0,50 [0,41; 0,59] ($p = 0,00049$) (см. рис. 3д).

В нашем исследовании генетическая альтерация *OTX2* выявлена всего у 2 пациентов, оба живы. Таким образом, с учетом малого числа больных делать выводы о прогностическом значении данного фактора не представляется возможным.

Нами был проведен многофакторный анализ (регрессия Кокса) – Cox Proportional Hazard Model (Survival Regression) (табл. 3, 4).

Таблица 2. Результаты лечения пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов

Table 2. The results of treatment of the children with MB-WNT according to various factors

Фактор Factor	ВБП PFS			ОВ OS		
	5-летняя ВБП (95 % ДИ) 5-year PFS (95 % CI)	10-летняя ВБП (95 % ДИ) 10-year PFS (95 % CI)	Log Rank, p	5-летняя ВБП (95 % ДИ) 5-year PFS (95 % CI)	10-летняя ВБП (95 % ДИ) 10-year PFS (95 % CI)	Log Rank, p
Пол: Gender:						
мужской/male (n = 35)	0,81 (0,74–0,89)	0,81 (0,74–0,89)	0,02036	0,78 (72–84)	0,74 (0,68–0,80)	0,01433
женский/female (n = 50)	0,98 (0,93–1,00)	0,98 (0,93–1,00)		0,98 (93–100)	0,93 (0,86–0,99)	
Возраст: Age:						
младше 12 лет/under 12 years old (n = 57)	0,91 (0,85–0,97)	0,91 (0,85–0,97)	0,43490	0,93 (0,87–0,99)	0,89 (0,82–0,96)	0,31808
старше 12 лет/over 12 years old (n = 28)	0,95 (0,89–0,99)	0,95 (0,89–0,99)		0,85 (0,79–0,91)	0,81 (0,74–0,89)	
Стадия заболевания: Stage of the disease:						
M0 (n = 67)	0,97 (0,90–1,0)	0,97 (0,90–1,0)	0,00437	0,97 (0,90–1,00)	0,93 (0,86–0,99)	0,00030
M+ (n = 18)	0,74 (0,67–0,81)	0,74 (0,67–0,81)		0,67 (0,60–0,74)	0,60 (0,54–0,66)	
Объем резекции опухоли: Extent of resection:						
R0 (n = 53)	0,96 (0,88–1,0)	0,96 (0,88–1,0)	0,03090	0,94 (0,80–1,00)	0,94 (0,80–1,00)	0,00896
R+ (n = 32)	0,85 (0,77–0,93)	0,85 (0,77–0,93)		0,83 (0,69–0,97)	0,72 (0,58–0,86)	
Группы риска: Risk groups:						
низкий риск/low risk (n = 50)	0,98 (0,90–1,0)	0,98 (0,90–1,0)	0,03579	0,96 (0,89–1,0)	0,96 (0,89–1,0)	0,00979
стандартный риск/standard risk (n = 13)	0,92 (0,86–1,0)	0,92 (0,86–1,0)		1,00 (0,93–1,0)	0,70 (0,62–0,78)	
высокий риск/high risk (n = 22)	0,78 (0,69–0,87)	0,78 (0,69–0,87)		0,72 (0,65–0,79)	0,72 (0,65–0,79)	
ЛТ: Radiation therapy:						
редуцированная/reduced (n = 28)	0,96 (0,88–1,0)	0,96 (0,88–1,0)	0,35726	0,93 (0,85–1,0)	0,93 (0,85–1,0)	0,27178
стандартная/standard (n = 57)	0,90 (0,82–0,98)	0,90 (0,82–0,98)		0,89 (0,82–0,97)	0,81 (0,74–0,88)	
Соматическая мутация в гене TP53: Somatic mutation in the TP53 gene:						
выявлена/identified (n = 10)	0,50 (0,41–0,59)	0,50 (0,41–0,59)	0,00000	0,70 (0,61–0,79)	0,50 (0,41–0,59)	0,00049
не выявлена/not identified (n = 75)	0,98 (0,89–1,0)	0,98 (0,89–1,0)		0,94 (0,87–1,0)	0,92 (0,84–1,0)	
Мутация APC: APC mutation:						
выявлена/identified (n = 5)	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)	0,49340	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)	0,33583
не выявлена/not identified (n = 80)	0,92 (0,84–1,0)	0,92 (0,84–1,0)		0,85 (0,78–0,92)	0,85 (0,78–0,92)	
Мутация CTNNB1: CTNNB1 mutation:						
выявлена/identified (n = 79)	0,92 (0,84–1,0)	0,92 (0,84–1,0)	0,52939	0,86 (0,78–0,92)	0,86 (0,78–0,92)	0,77548
не выявлена/not identified (n = 6)	1,0 (0,91–1,0)	1,0 (0,91–1,0)		0,82 (0,74–0,90)	0,82 (0,74–0,90)	
Моносомия 6-й хромосомы: Monosomy 6 chromosomes:						
выявлена/identified (n = 76)	0,93 (0,85–1,0)	0,93 (0,85–1,0)	0,69939	0,87 (0,72–0,99)	0,87 (0,72–0,99)	0,51398
не выявлена/not identified (n = 9)	0,89 (0,81–0,97)	0,89 (0,81–0,97)		0,80 (0,65–0,95)	0,80 (0,65–0,95)	

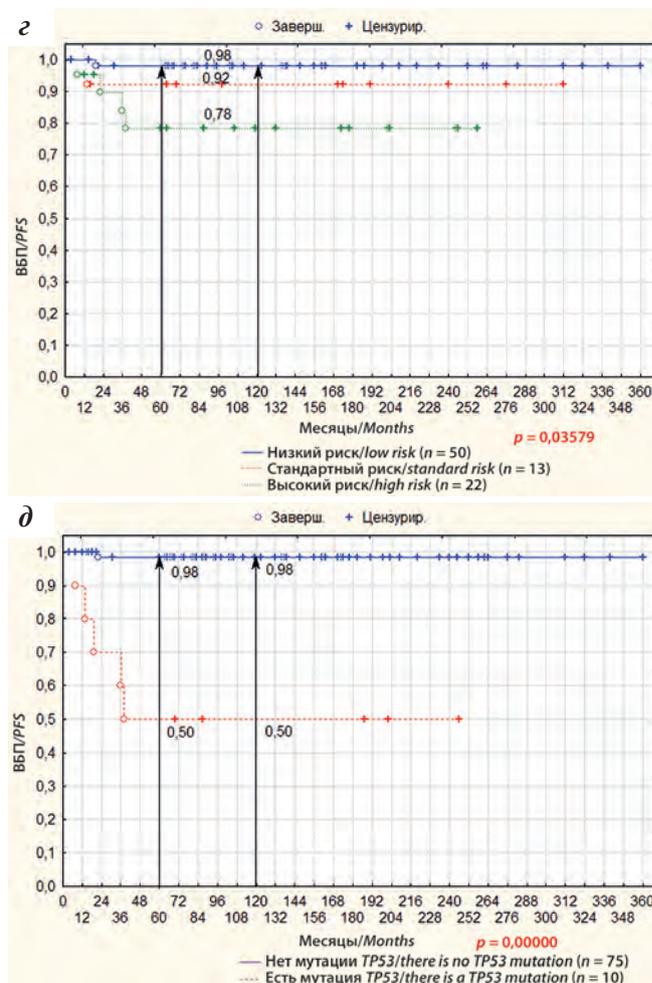
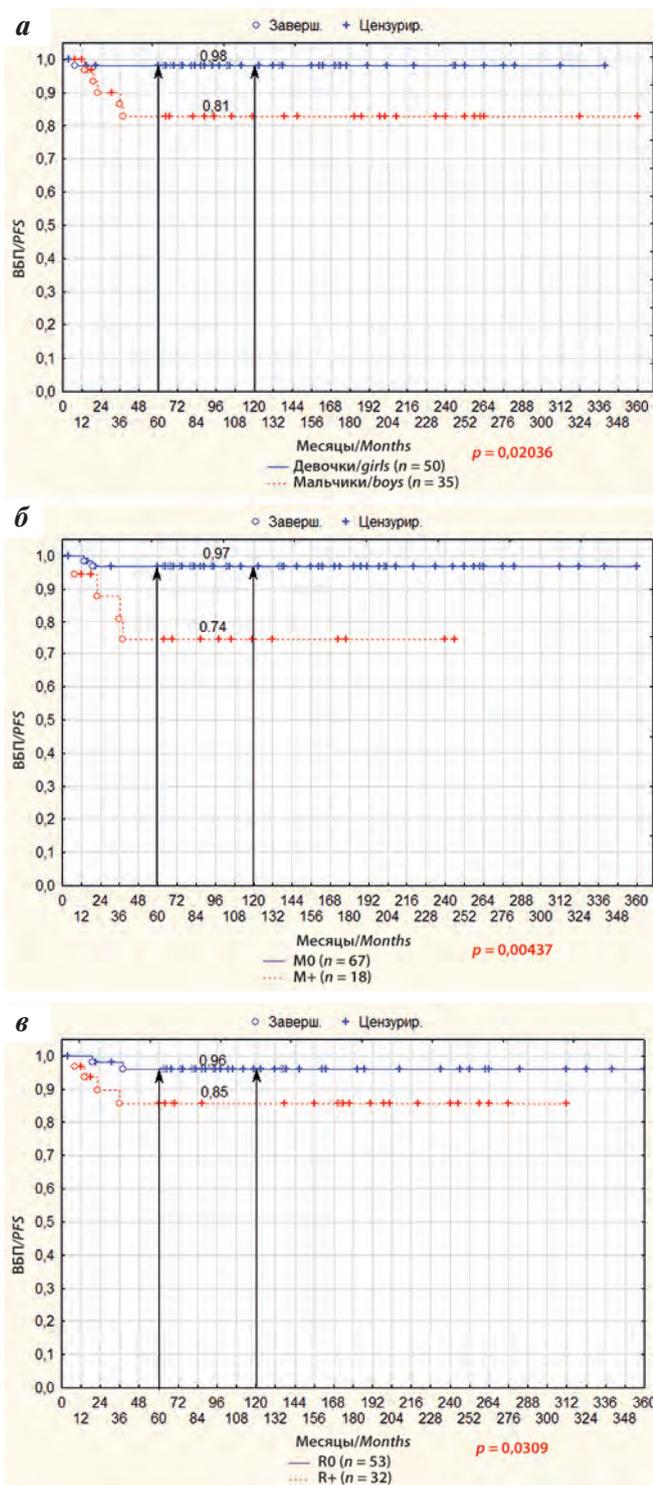


Рис. 2. ВБП пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов: а – возраста пациентов; б – стадии заболевания; в – объема резекции первичного опухолевого очага; г – группы риска; д – наличия соматической мутации в гене TP53

Fig. 2. PFS of patients with MB-WNT depending on various factors: а – age of patients; б – stages of the disease; в – volume of resection of the primary tumor; г – risk groups; д – the presence of a somatic mutation in the TP53 gene

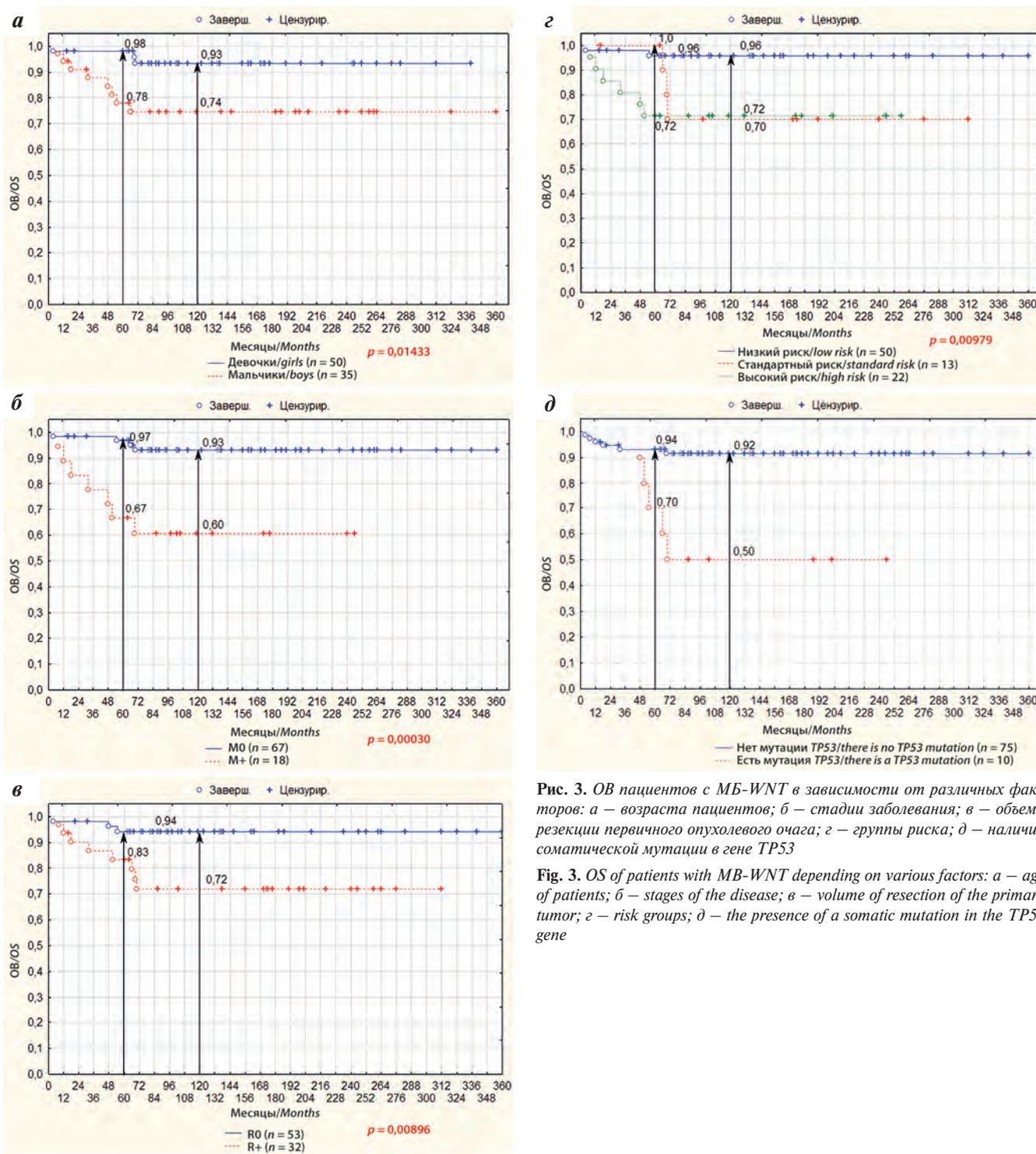


Рис. 3. ОВ пациентов с МБ-WNT в зависимости от различных факторов: а – возраста пациентов; б – стадии заболевания; в – объема резекции первичного опухолевого очага; г – группы риска; д – наличия соматической мутации в гене TP53

Fig. 3. OS of patients with MB-WNT depending on various factors: а – age of patients; б – stages of the disease; в – volume of resection of the primary tumor; г – risk groups; д – the presence of a somatic mutation in the TP53 gene

Таблица 3. Зависимость ВБП
Table 3. The dependence of PFS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95 %	Exp(B)	Exp(B) upper 95 %
Стадия заболевания Stage of the disease	0,0143	0,2924	0,3056	0,8752
Наличие соматической мутации в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene	< 0,001	0,0445	0,0875	0,1717

Из табл. 3 видно, что итоговая модель «ВБП» включает следующие переменные:

- стадия заболевания;
- наличие соматической мутации в гене TP53.

Значение Exp(B) для переменной [Стадия заболевания] равно 0,3056. Это означает, что при отсутствии метастатического поражения риск наступления рецидива увеличивается в 0,3056 раза или уменьшается на 79,44 %. Или для членов популяции риск развития исхода (рецидива) при отсутствии метастатического поражения может уменьшаться на 32,46–80,77 %.

Значение Exp(B) для переменной [Наличие соматической мутации в гене TP53] равно 0,0875. Это означает, что риск развития рецидива снижается на 91,25 % в случае отсутствия данной соматической мутации в ткани опухоли. Границы 95 % ДИ [82,83; 96,55].

Таблица 4. Зависимость ОВ
Table 4. The dependence of OS

Показатель Parameter	Sig.	Exp(B) lower 95 %	Exp(B)	Exp(B) upper 95 %
Наличие соматической мутации в гене TP53 Somatic mutation in the TP53 gene	< 0,001	0,1068	0,1890	0,3344

Из табл. 4 видно, что итоговая модель «ОВ» включает одну переменную – наличие соматической мутации в гене TP53.

Значение Exp(B) для переменной [Наличие соматической мутации в гене TP53] равно 0,1890. Это означает, что риск смерти снижается на 81,10 % в случае отсутствия соматической мутации в гене TP53. Границы 95 % ДИ [66,56; 89,32].

Обсуждение

МБ-WNT представляют собой наиболее редкую группу и составляют около 10 % общего числа МБ. Согласно многочисленным международным исследованиям, пациенты данной группы имеют благоприятный прогноз: показатели 5-летней ОВ составляют более 90 % [20, 21, 25, 26, 30–34]. По данным нашего исследования, было установлено, что 5- и 10-летняя ВБП составили 92 %, а 5- и 10-летняя ОВ – 90 % и 86 % соответственно, что кардинально не отличается от международных данных. Развитие рецидива выявлено у 6 пациентов из 85, что составило 7 %. При этом следует подчеркнуть, что все рецидивы были представлены развитием метастатического процесса

и у 5 пациентов была выявлена соматическая мутация в гене TP53. Частота развития рецидива у пациентов с МБ-WNT, по данным разных авторов, варьирует от 0 до 16 % [20, 21, 25, 26, 30–34]. При этом у больных с другими молекулярно-генетическими группами МБ эта цифра может достигать 25–35 %. Сравнительный анализ выживаемости, частоты и типов рецидивов у пациентов с МБ-WNT по результатам собственных данных и данных литературы представлен в табл. 5.

В 2016 г. группа НИТ опубликовала результаты терапии рецидивов МБ, развившихся у больных стандартной группы риска. Из 8 пациентов группы WNT, развивших рецидив, от прогрессии болезни погибли 7; 1 пациент жив со стабилизацией болезни [21]. Наиболее высокая частота рецидивов у пациентов с МБ-WNT была описана Nobre et al., и составила 16 %. Так, в ретроспективной когорте, включавшей 93 пациента, были выявлены 15 случаев рецидива опухоли, в том числе 12 метастатических и 3 локальных, среди которых у 12 в дальнейшем отмечен летальный исход [32]. Таким образом, несмотря на изначально благоприятный прогноз и низкий риск развития рецидивов, они отличаются агрессивным течением и в большинстве случаев оказываются фатальными.

В нашем исследовании проведен анализ факторов прогноза, влияющих на выживаемость пациентов с МБ-WNT, таких как возраст и пол, метастазирование, радикальность резекции первичного опухолевого очага, молекулярно-генетические маркеры опухолевой ткани, группа риска. На основании проведенного анализа мы сделали вывод, что на выживаемость не влияли возраст пациентов, редуцированная или стандартная ЛТ, наличие мутации APC, CTNNB1, моносомия 6-й хромосомы в ткани опухоли.

В нашей когорте пациентов незначительно преобладали девочки (58,8 %), и статистически значимо лучшая выживаемость выявлена у лиц женского пола ($p = 0,02036$ для ВБП; $p = 0,01433$ для ОВ). Аналогично и в исследовании Nobre et al., мужской пол был значимым предиктором рецидива ($p = 0,033$) [32]. Напротив, ряд международных исследований не выявили влияния пола на выживаемость пациентов [20, 34, 37].

Влияние объема резекции первичного опухолевого очага на выживаемость пациентов с МБ-WNT активно обсуждается в международной литературе. Так, в своем исследовании Cliford et al. продемонстрировали, что наличие остаточной опухоли значительно ухудшает БСВ – 82 % против 64 %, $p = 0,020$ [20]. Напротив, в исследовании Nobre et al. клинические факторы риска, такие как объем резекции и метастатическое распространение опухоли, не были значимыми предикторами рецидива у пациентов с МБ-WNT, что согласуется с несколькими предыдущими сообщениями [27, 32, 38]. В недавнем исследовании Mani et al. продемонстрировали, что возраст на момент постановки диагноза, пол, объем резекции и метастазы не влияли на риск рецидива у больных МБ-WNT [34].

Таблица 5. Сравнительный анализ выживаемости и типов рецидивов у пациентов с МБ-WNT (собственные данные и данные литературы)
Table 5. Comparative analysis of survival and types of relapses in patients with MB-WNT (own data and literature data)

Исследование, литературные источники <i>Research, literature sources</i>	5-летняя ВБП или БСВ <i>5-year PFS or EFS</i>	5-летняя ОВ <i>5-year OS</i>	Тип рецидива, n (%) <i>Relapse type, n (%)</i>			
			Локальный <i>Local</i>	Метастазы <i>Metastases</i>	Сочетанный <i>Combined</i>	Всего <i>Total</i>
SJMB 96, n = 10 [30]	БСВ/EFS – 100 %	НД/ND	0	0	0	0
MAGIC & Int.CC, ретроспективная когорта, n = 101 [31] <i>MAGIC & Int.CC, retrospective cohort, n = 101 [31]</i>	НД/ND	Открытая когорта: 90 % (TP53+) и 97 % (TP53–) <i>Open cohort: 90 % (TP53+) и 97 % (TP53–)</i> Когорта валидации: 86 % (TP53+) и 94 % (TP53–) <i>Validation cohort: 86 % (TP53+) и 94 % (TP53–)</i>	НД/ND	НД/ND	НД/ND	НД/ND
HIT-SIOP-PNET4 Phase III (n = 58) [20, 21]	БСВ/EFS – 91 %	НД/ND	2 (25 %)	4 (50 %)	2 (25 %)	8 8/58 (14 %)
MAGIC & Int.CC, ретроспективная когорта (n = 93) [32] <i>MAGIC & Int.CC, retrospective cohort (n = 93) [20, 21]</i>	ВБП/PFS – 84 %	92,9 %	3 (20 %)	12 (80 %)	0	15 15/93 (16 %)
COG ACNS0331 Phase III (n = 64) [26]	БСВ/EFS – 93,3 %	95,5 %	4 (100 %)	0	0	4 4/64 (6 %)
COG ACNS0332 Phase III (n = 14) [33]	БСВ/EFS – 92,9 %	100 %	0	0	1	1 1/14 (7 %)
St. Jude SJMB03 Phase III (n = 53) [25]	ВБП/PFS – 100 % БСВ/EFS – 100 %	100 %	0	0	0	0
S. Mani et al. (n = 67) [34]	БСВ/EFS 86,2 % < 15 лет/years 81,8 % ≥ 15 лет/years	91,1 % < 15 лет/years 91,7 % ≥ 15 лет/years	2 (40 %) < 15 лет/years 0 ≥ 15 лет/years	2 (40 %) < 15 лет/years 0 ≥ 15 лет/years	0 < 15 лет/years 3 (100 %) ≥ 15 лет/years	7 7/67 (10 %)
Собственные данные/own data (n = 85)	ВБП/PFS – 92 %	5-летняя/5-year – 90 % 10-летняя/10-year – 86 %	0	6	0	6 6/85 (7 %)

Примечание. НД – нет данных.

Note. ND – no data.

В нашем исследовании тотальная резекция первичного опухолевого очага была выполнена у 62,4 % пациентов. Отсутствие остаточной опухоли статистически достоверно улучшало как ВБП, так и ОВ (10-летняя ВБП – 96 %, ОВ 94 % против ВБП 85 %; ОВ – 72 %).

У пациентов с МБ-WNT соматические мутации в гене TP53 описаны в 10–16 % случаев и, в отличие от больных с молекулярной группой SHN, не ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени [2, 17, 31]. При этом влияние данной мутации на прогноз пациентов с МБ-WNT в настоящее время крайне дискуссионно. Так, группой исследователей из Канады (the Hospital for Sick Children, Sick Kids, г. Торонто) в 2013 г. были представлены результаты крупного молекулярно-биологического анализа, в котором изучена взаимосвязь наличия мутации в гене TP53 в опухолевых клетках и показателя ОВ у пациентов с МБ. В исследовании проанализированы 397 опухолевых образцов. Мутация гена TP53 была установлена в 41 (10 %) случае. В молекулярной подгруппе WNT мутация в гене TP53 обнаружена в 11 (16 %) из 66 случаев, в SHN-подгруппе – в 28 (21 %) из 133, в группе 4 – в 1 (2,4 %) из 122 и отсутствовала во всех 72 образцах опухоли молекулярной группы 3 (p = 0,001). Показатели 5-летней ОВ для детей с МБ-WNT и SHN с мутацией в гене TP53 составили 90 % и 41 %

соответственно (p = 0,018). Важно отметить, что 5-летняя ОВ у пациентов с МБ-WNT с наличием соматической мутации в гене TP53 значительно не отличалась от ОВ пациентов без данной мутации – 90 ± 9 % и 97 ± 3 % соответственно (p = 0,21). При этом в данном исследовании не была оценена прогностическая значимость влияния соматической мутации в гене TP53 на ВБП [31]. В исследовании Американской исследовательской группы из клиники St. Jude (SJMB03) соматическая мутация в гене TP53 была выявлена у 4 (8 %) пациентов с МБ-WNT из 53, при этом наличие данной мутации не влияло на показатели выживаемости (5-летние ВБП и ОВ составили 100 %) [25]. В исследовании COG ACNS0331 только 3 % из 64 пациентов с МБ-WNT имели соматическую мутацию в гене TP53, а 5-летняя БСВ составила 93,3 %, при этом было только 4 локальных рецидива [26], в то время как в ACNS0332 у 11 % была выявлена соматическая мутация TP53 и только у 1 больного развился рецидив опухоли (см. табл. 5) [33]. Примечательно, что мутация TP53 не была выявлена у пациентов с рецидивом в исследованиях ACNS0331 и ACNS0332. В дальнейшем в 2022 г. Richardson et al. в своем исследовании выявили, что у 4 (80 %) из 5 пациентов с рецидивом МБ-WNT была соматическая мутация в гене TP53 [39]. Это недавнее исследование

возродило интерес к прогностической значимости мутации *TP53* при МБ-WNT. Самым крупным исследованием, посвященным оценке прогностического влияния соматической мутации *TP53* и выявлению специфических хромосомных aberrаций в качестве возможных прогностических маркеров у пациентов МБ-WNT, было исследование Goschzik et al., опубликованное в конце 2022 г. [37]. В когорте из 191 пациента с МБ-WNT мутации в *CTNNB1*, *APC* и *TP53* были проанализированы с помощью секвенирования ДНК. Прогностическое влияние было оценено у 120 пациентов в соответствии с данными исследования NIT 2000 или регистров NIT. Мутации *CTNNB1* присутствовали в 92,2 %, а мутации *APC* – в 6,8 % образцов, данные мутации не влияли на ВБП и ОВ. Моносомия 6-й хромосомы присутствовала у 78,6 % и также не влияла на прогноз пациентов с МБ-WNT. В 16,1 % образцов опухолей выявлена мутация в гене *TP53*, из которых 60 % имели ядерно-положительную реакцию на белок p53. У пациентов с соматической мутацией в гене *TP53* была выявлена значительно худшая ВБП по сравнению с пациентами без данной мутации (5-летняя ВБП – 68 % против 93 %, $p = 0,001$), но статистически значимой разницы в ОВ у этих пациентов выявлено не было (5-летняя ОВ – 88 % против 94 %, $p = 0,105$). Наличие мутации *OTX2* (14q22.3) наблюдалось в 38,9 % случаев и было ассоциировано с плохими ВБП и ОВ (5-летняя ВБП – 72 % против 93 %, $p = 0,017$ и 5-летняя ОВ – 83 % против 97 %, $p = 0,006$). Многофакторный регрессионный анализ Кокса для ВБП и ОВ выявил оба генетических изменения как независимые прогностические маркеры, статистически значимо ухудшающие прогноз. Основываясь на этих результатах, авторы предлагают мутацию *TP53* и наличие *OTX2* в качестве биомаркеров для выявления пациентов с МБ-WNT с более высоким риском рецидива, которые в их серии составляли 58,1 %. Аналогичные результаты были получены и в нашем исследовании: мутации *CTNNB1* присутствовали в 92,9 %, а мутации *APC* – в 5,9 % образцов, при этом

они не влияли на ВБП и ОВ пациентов с МБ-WNT. Моносомия 6-й хромосомы присутствовала в 89,4 % образцов опухолевой ткани, при этом ее влияние на прогноз пациентов с МБ-WNT не отмечен. Соматическая мутация в гене *TP53* в нашем исследовании выявлена в 11,8 %. Наличие данной мутации статистически достоверно ухудшало выживаемость пациентов как по данным одно-, так и многофакторного анализа (10-летняя ВБП – 98 %, ОВ 92 % против ВБП 50 %; ОВ – 50 %; $p < 0,01$).

Заключение

Учитывая очень благоприятный прогноз при применении современной стандартной терапии, пациенты с МБ-WNT включаются в клинические исследования, направленные на снижение интенсивности лечения и, таким образом, снижение побочных эффектов, связанных с терапией. Рецидивы, возникающие у больных МБ-WNT, зачастую рефрактерны к проводимой противорецидивной терапии. Поэтому все большее значение имеет поиск факторов прогноза для выявления пациентов, у которых интенсивность лечения не должна снижаться, и тех больных, которые подлежат деэскалации терапии. В нашем исследовании на крупной ретроспективной когорте пациентов проведен анализ предикторов прогноза, влияющих на выживаемость больных МБ-WNT: возраст и пол пациентов, стадия заболевания, радикальность резекции первичного опухолевого очага, группа риска. Отдельно подробно оценены влияние на прогноз молекулярно-генетических маркеров опухолевой ткани – соматической мутации в гене *TP53*, мутации *APC*, *CTNNB1*, моносомии 6-й хромосомы. По данным одно- и многофакторного анализа соматическая мутация в гене *TP53* была определена в качестве предиктора, статистически достоверно повышающего риск рецидива и/или летального исхода. Пациенты с выявленной мутацией должны относиться к группе высокого риска и проведение деэскалации терапии у этих больных не показано.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ostrom Q.T., Cioffi G., Waite K., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J.S. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2014–2018. *Neuro Oncol.* 2021;23(12 Suppl 2):iii1–iii105. doi: 10.1093/neuonc/naob200.
- Johnston D.L., Keene D., Strother D., Taneva M., Lafay-Cousin L., Fryer C., Scheinemann K., Carret A.S., Fleming A., Afzal S., Wilson B., Bowes L., Zelcer S., Mpofu C., Silva M., Larouche V., Brassard J., Bouffert E. Survival Following Tumor Recurrence in Children With Medulloblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(3):e159–e163. doi: 10.1097/MPH.0000000000001095.
- Chintagumpala M., Gajjar A. Brain tumors. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(1):167–78. doi: 10.1016/j.pcl.2014.09.011.
- Onodera S., Nakamura Y., Azuma T. Gorlin Syndrome: Recent Advances in Genetic Testing and Molecular and Cellular Biological Research. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7559. doi: 10.3390/ijms21207559.
- Langenberg K.P.S., Meister M.T., Bakhuizen J.J., Boer J.M., van Eijkelenburg N.K.A., Hulleman E., Ilan U., Looze E.J., Dierselhuus M.P., van der Lugt J., Breunis W., Schild L.G., Ober K., van Hooff S.R., Scheijde-Vermeulen M.A., Hiemcke-Jiwa L.S., Flucke U.E., Kranendonk M.E.G., Wesseling P., Sonneveld E., Punt S., Boltjes A., van Dijk F., Verwiel E.T.P., Volckmann R., Hehir-Kwa J.Y., Kester L.A., Koudijs M.M.J., Waanders E., Holstege F.C.P., Vormoor H.J., Hoving E.W., van Noesel M.M., Pieters R., Kool M., Stumpf M., Blattner-Johnson M., Balasubramanian G.P., Van Tilburg C.M., Jones B.C., Jones D.T.W., Witt O., Pfister S.M., Jongmans M.C.J., Kuiper R.P., de Krijger R.R., Wijnen M.H.W., den Boer M.L., Zwaan C.M., Kemmeren P., Koster J., Tops B.B.J., Goemans B.F., Molenaar J.J. Implementation of paediatric precision oncology into clinical practice: The Individualized Therapies for Children with cancer program 'iTHER'. *Eur J Cancer.* 2022;175:311–25. doi: 10.1016/j.ejca.2022.09.001.
- Schroeder K., Gururangan S. Molecular variants and mutations in medulloblastoma. *Pharmgenomics Pers Med.* 2014;7:43–51. doi: 10.2147/PGPM.S38698.
- Louis D.N., Perry A., Wesseling P., Brat D.J., Cree I.A., Figarella-Branger D., Hawkins C., Ng H.K., Pfister S.M., Reifenberger G., Soffietti R., von Deimling A., Ellison D.W. The 2021 WHO

- Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231–51. doi: 10.1093/neuonc/noab106.
8. Kram D.E., Henderson J.J., Baig M., Chakraborty D., Gardner M.A., Biswas S., Khatua S. Embryonal Tumors of the Central Nervous System in Children: The Era of Targeted Therapeutics. *Bioengineering (Basel).* 2018;5(4):78. doi: 10.3390/bioengineering5040078.
 9. Eberhart C.G., Tihan T., Burger P.C. Nuclear localization and mutation of beta-catenin in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000;59(4):333–7. doi: 10.1093/jnen/59.4.333.
 10. Fattet S., Haberler C., Legoux P., Varlet P., Lellouch-Tubiana A., Lair S., Manie E., Raquin M.A., Bours D., Carpentier S., Barillot E., Grill J., Doz F., Puget S., Janoueix-Lerosey I., Delattre O. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol.* 2009;218(1):86–94. doi: 10.1002/path.2514.
 11. Dahmen R.P., Koch A., Denkhaus D., Tonn J.C., Sörensen N., Berthold F., Behrens J., Birchmeier W., Wiestler O.D., Pietsch T. Deletions of AXIN1, a component of the WNT/wingless pathway, in sporadic medulloblastomas. *Cancer Res.* 2001;61(19):7039–43. PMID: 11585731.
 12. Huang H., Mahler-Araujo B.M., Sankila A., Chimelli L., Yonekawa Y., Kleihues P., Ohgaki H. APC mutations in sporadic medulloblastomas. *Am J Pathol.* 2000;156(2):433–7. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64747-5.
 13. Koch A., Hrychuk A., Hartmann W., Waha A., Mikeska T., Waha A., Schüller U., Sörensen N., Berthold F., Goodyer C.G., Wiestler O.D., Birchmeier W., Behrens J., Pietsch T. Mutations of the WNT antagonist AXIN2 (Conductin) result in TCF-dependent transcription in medulloblastomas. *Int J Cancer.* 2007;121(2):284–91. doi: 10.1002/ijc.22675.
 14. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M., Korshunov A., Ramaswamy V., Kool M., Luu B., Yao Y., Wang X., Dubuc A.M., Garzia L., Peacock J., Mack S.C., Wu X., Rolider A., Morrissy A.S., Cavalli F.M., Jones D.T., Zitterbart K., Faria C.C., Schüller U., Kren L., Kumabe T., Tominaga T., Shin Ra Y., Garami M., Hauser P., Chan J.A., Robinson S., Bognár L., Klekner A., Saad A.G., Liu L.M., Albrecht S., Fontebasso A., Cinalli G., De Antonellis P., Zollo M., Cooper M.K., Thompson R.C., Bailey S., Lindsey J.C., Di Rocco C., Massimi L., Michiels E.M., Scherer S.W., Phillips J.J., Gupta N., Fan X., Muraszko K.M., Vibhakar R., Eberhart C.G., Fouladi M., Lach B., Jung S., Wechsler-Reya R.J., Fèvre-Montange M., Jouvét A., Jabado N., Pollack I.F., Weiss W.A., Lee J.Y., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Leonard J.R., Rubin J.B., de Torres C., Lavarino C., Mora J., Cho Y.J., Tabori U., Olson J.M., Gajjar A., Packer R.J., Rutkowski S., Pomeroy S.L., French P.J., Kloosterhof N.K., Kros J.M., Van Meir E.G., Clifford S.C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F.F., Hawkins C.E., Malkin D., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Bouffét E., Rutka J.T., Pfister S.M., Taylor M.D. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups. *J Clin Oncol.* 2014;32(9):886–96. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9539.
 15. Waszak S.M., Northcott P.A., Buchhalter I., Robinson G.W., Sutter C., Groebner S., Grund K.B., Brugieres L., Jones D.T.W., Pajtlar K.W., Morrissy A.S., Kool M., Sturm D., Chavez L., Ernst A., Brabetz S., Hain M., Zichner T., Segura-Wang M., Weischenfeldt J., Rauch T., Mardin B.R., Zhou X., Baciu C., Lawerenz C., Chan J.A., Varlet P., Guerrini-Rousseau L., Fults D.W., Grajkowska W., Hauser P., Jabado N., Ra Y.S., Zitterbart K., Shringarpure S.S., De La Vega F.M., Bustamante C.D., Ng H.K., Perry A., MacDonald T.J., Hernáiz Driever P., Bendel A.E., Bowers D.C., McCowage G., Chintagumpala M.M., Cohn R., Hassall T., Fleischhack G., Eggen T., Wesenberg F., Feychting M., Lannering B., Schüz J., Johansen C., Andersen T.V., Rösli M., Kuehni C.E., Grotzer M., Kjaerheim K., Monoranu C.M., Archer T.C., Duke E., Pomeroy S.L., Shelagh R., Frank S., Sumerauer D., Scheurlen W., Ryzhova M.V., Milde T., Kratz C.P., Samuel D., Zhang J., Solomon D.A., Marra M., Eils R., Bartram C.R., von Hoff K., Rutkowski S., Ramaswamy V., Gilbertson R.J., Korshunov A., Taylor M.D., Lichter P., Malkin D., Gajjar A., Korbel J.O., Pfister S.M. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):785–98. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30242-0.
 16. Goschzik T., ZurMühlen A., Kristiansen G., Haberler C., Stefanits H., Friedrich C., von Hoff K., Rutkowski S., Pfister S.M., Pietsch T. Molecular stratification of medulloblastoma: comparison of histological and genetic methods to detect WNT activated tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2015;41(2):135–44. doi: 10.1111/nan.12161.
 17. Kool M., Korshunov A., Remke M., Jones D.T., Schlanstein M., Northcott P.A., Cho Y.J., Koster J., Schouten-van Meeteren A., van Vuurden D., Clifford S.C., Pietsch T., von Bueren A.O., Rutkowski S., McCabe M., Collins V.P., Bäcklund M.L., Haberler C., Bourdeaut F., Delattre O., Doz F., Ellison D.W., Gilbertson R.J., Pomeroy S.L., Taylor M.D., Lichter P., Pfister S.M. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2012;123(4):473–84. doi: 10.1007/s00401-012-0958-8.
 18. Cavalli F.M.G., Remke M., Rampasek L., Peacock J., Shih D.J.H., Luu B., Garzia L., Torchia J., Nor C., Morrissy A.S., Agnihotri S., Thompson Y.Y., Kuzan-Fischer C.M., Farooq H., Isaev K., Daniels C., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Lee J.Y., Grajkowska W.A., Perek-Polnik M., Vasiljevic A., Faure-Conte C., Jouvét A., Giannini C., Nageswara Rao A.A., Li K.K.W., Ng H.K., Eberhart C.G., Pollack I.F., Hamilton R.L., Gillespie G.Y., Olson J.M., Leary S., Weiss W.A., Lach B., Chambless L.B., Thompson R.C., Cooper M.K., Vibhakar R., Hauser P., van Veelen M.C., Kros J.M., French P.J., Ra Y.S., Kumabe T., López-Aguilar E., Zitterbart K., Sterba J., Finocchiaro G., Massimino M., Van Meir E.G., Osuka S., Shofuda T., Klekner A., Zollo M., Leonard J.R., Rubin J.B., Jabado N., Albrecht S., Mora J., Van Meter T.E., Jung S., Moore A.S., Hallahan A.R., Chan J.A., Tirapelli D.P.C., Carlotti C.G., Fouladi M., Pimentel J., Faria C.C., Saad A.G., Massimi L., Liu L.M., Wheeler H., Nakamura H., Elbaba S.K., Perezpeña-Diazconti M., Chico Ponce de León F., Robinson S., Zapotocky M., Lassaletta A., Huang A., Hawkins C.E., Tabori U., Bouffét E., Bartels U., Dirks P.B., Rutka J.T., Bader G.D., Reimand J., Goldenberg A., Ramaswamy V., Taylor M.D. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2017;31(6):737–54.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2017.05.005.
 19. Goschzik T., ZurMuehlen A., Doerner E., Waha A., Friedrich C., Hau P., Pietsch T. Medulloblastoma in Adults: Cytogenetic Phenotypes Identify Prognostic Subgroups. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(5):419–30. doi: 10.1093/jnen/nlab020.
 20. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C., Hicks D., O'Toole K., Nicholson S.L., Goschzik T., Zur Mühlen A., Figarella-Branger D., Doz F., Rutkowski S., Gustafsson G., Pietsch T.; SIOP-Europe PNET Group. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget.* 2015;6(36):38827–39. doi: 10.18632/oncotarget.5149.
 21. Sabel M., Fleischhack G., Tippelt S., Gustafsson G., Doz F., Kortmann R., Massimino M., Navajas A., von Hoff K., Rutkowski S., Warmuth-Metz M., Clifford S.C., Pietsch T., Pizer B., Lannering B.; SIOP-E Brain Tumour Group. Relapse patterns and outcome after relapse in standard risk medulloblastoma: a report from the HIT-SIOP-PNET4 study. *J Neurooncol.* 2016;129(3):515–24. doi: 10.1007/s11060-016-2202-1.
 22. Gottardo N.G., Hansford J.R., McGlade J.P., Alvaro F., Ashley D.M., Bailey S., Baker D.L., Bourdeaut F., Cho Y.-J., Clay M., Clifford S.C., Cohn R.J., Cole C.H., Dallas P.B., Downie P., Doz F., Ellison D.W., Endersby R., Fisher P.G., Hassall T., Heath J.A., Hii H.L., Jones D.T.W., Junckerstorff R., Kellie S., Kool M., Kotecha R.S., Lichter P., Laughton S.J., Lee S., McCowage G., Northcott P.A., Olson J.M., Packer R.J., Pfister S.M., Pietsch P.T., Pizer B., Pomeroy S.L., Remke M., Robinson G.W., Rutkowski S., Schoep T., Shelat A.A., Stewart C.F., Sullivan M., Taylor M.D., Wainwright B., Walwyn T., Weiss W.A., Williamson D., Gajjar A. Medulloblastoma down under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol.* 2014;127(2):189–201. doi: 10.1007/s00401-013-1213-7.
 23. Ramaswamy V., Remke M., Bouffét E., Bailey S., Clifford S.C., Doz F., Kool M., Dufour C., Vassal G., Milde T., Witt O., von Hoff K., Pietsch T., Northcott P.A., Gajjar A., Robinson G.W., Padovani L., André N., Massimino M., Pizer B., Packer R., Rutkowski S., Pfister S.M., Taylor M.D., Pomeroy S.L. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: the current consensus. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):821–31. doi: 10.1007/s00401-016-1569-6.
 24. Dietzsch S., Placzek F., Pietschmann K., von Bueren A.O., Matuschek C., Glück A., Guckenberger M., Budach V., Welzel J., Pöttgen C., Schmidberger H., Heinzlmann F., Paulsen F., Escudero M.P., Schwarz R., Hornung D., Martini C., Grosu A.L., Stueben G., Jablonska K., Dunst J., Stranzl-Lawatsch H., Dieckmann K., Timmermann B., Pietsch T., Warmuth-Metz M., Bison B., Kwicien R., Benesch M., Gerber N.U., Grotzer M.A., Pfister S.M., Clifford S.C., von Hoff K., Klagges S., Rutkowski S., Kortmann R.D., Mynarek M. Evaluation of Prognostic Factors and Role of Participation in a Randomized Trial or a Prospective Registry in Pediatric and

- Adolescent Nonmetastatic Medulloblastoma – A Report From the HIT 2000 Trial. *Adv Radiat Oncol.* 2020;5(6):1158–69. doi: 10.1016/j.adro.2020.09.018.
25. Gajjar A., Robinson G.W., Smith K.S., Lin T., Merchant T.E., Chintagumpala M., Mahajan A., Su J., Bouffet E., Bartels U., Schechter T., Hassall T., Robertson T., Nicholls W., Gururangan S., Schroeder K., Sullivan M., Wheeler G., Hansford J.R., Kellie S.J., McCowage G., Cohn R., Fisher M.J., Krasin M.J., Stewart C.F., Broniscer A., Buchhalter I., Tatevossian R.G., Orr B.A., Neale G., Klimo P. Jr, Boop F., Srinivasan A., Pfister S.M., Gilbertson R.J., Onar-Thomas A., Ellison D.W., Northcott P.A. Outcomes by Clinical and Molecular Features in Children With Medulloblastoma Treated With Risk-Adapted Therapy: Results of an International Phase III Trial (SJMB03). *J Clin Oncol.* 2021;39(7):822–35. doi: 10.1200/JCO.20.01372.
 26. Michalski J.M., Janss A.J., Vezina L.G., Smith K.S., Billups C.A., Burger P.C., Embry L.M., Cullen P.L., Hardy K.K., Pomeroy S.L., Bass J.K., Perkins S.M., Merchant T.E., Colte P.D., Fitzgerald T.J., Booth T.N., Cherlow J.M., Muraszko K.M., Hadley J., Kumar R., Han Y., Tarbell N.J., Fouladi M., Pollack I.F., Packer R.J., Li Y., Gajjar A., Northcott P.A. Children's Oncology Group Phase III Trial of Reduced-Dose and Reduced-Volume Radiotherapy With Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2021;39(24):2685–97. doi: 10.1200/JCO.20.02730.
 27. Bueren A.O., Kortmann R.-D., Hoff K., Friedrich C., Mynarek M., Muller K., Goschzik T., Muhlen A., Gerber N., Warmuth-Metz M., Soerensen N., Deinlein F., Benesch M., Zwiener I., Kwiecien R., Faldum A., Bode U., Fleischhack G., Hovestadt V., Kool M., Jones D., Northcott P., Kuehl J., Pfister S., Pietsch T., Rutkowski S. Treatment of children and adolescents with metastatic medulloblastoma and prognostic relevance of clinical and biologic parameters. *J Clin Oncol.* 2016;34(34):4151–60. doi: 10.1200/JCO.2016.67.2428.
 28. Michiels E.M.C., Schouten-Van Meeteren A.Y.N., Doz F., Janssens G.O., van Dalen E.C. Chemotherapy for children with medulloblastoma (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1:CD006678. doi: 10.1002/14651858.CD006678.pub2.
 29. Dhall G., O'Neil S.H., Ji L., Haley K., Whitaker A.M., Nelson M.D., Gilles F., Gardner S.L., Allen J.C., Cornelius A.S., Pradhan K., Garvin J.H., Olshefski R.S., Hukin J., Comito M., Goldman S., Atlas M.P., Walter A.W., Sands S., Sposto R., Finlay J.L. Excellent outcome of young children with nodular desmoplastic medulloblastoma treated on "Head Start" III: a multi-institutional, prospective clinical trial. *Neuro Oncol.* 2020;22(12):1862–72. doi: 10.1093/neuonc/noaa102.
 30. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D., Kellie S., Kun L.E., Merchant T.E., Woo S., Wheeler G., Ahern V., Krasin M.J., Fouladi M., Broniscer A., Krance R., Hale G.A., Stewart C.F., Dauser R., Sanford R.A., Fuller C., Lau C., Boyett J.M., Wallace D., Gilbertson R.J. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(10):813–20. doi: 10.1016/S1470-2045(06)70867-1. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2006;7(10):797.
 31. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M., Pfaff E., Shih D.J., Martin D.C., Castelo-Branco P., Baskin B., Ray P.N., Bouffet E., von Bueren A.O., Jones D.T., Northcott P.A., Kool M., Sturm D., Pugh T.J., Pomeroy S.L., Cho Y.J., Pietsch T., Gessi M., Rutkowski S., Bognar L., Klekner A., Cho B.K., Kim S.K., Wang K.C., Eberhart C.G., Fevre-Montange M., Fouladi M., French P.J., Kros M., Grajkowska W.A., Gupta N., Weiss W.A., Hauser P., Jabado N., Jouvett A., Jung S., Kumabe T., Lach B., Leonard J.R., Rubin J.B., Liau L.M., Massimi L., Pollack I.F., Shin Ra Y., Van Meir E.G., Zitterbart K., Schüller U., Hill R.M., Lindsey J.C., Schwalbe E.C., Bailey S., Ellison D.W., Hawkins C., Malkin D., Clifford S.C., Korshunov A., Pfister S., Taylor M.D., Tabori U. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2013;31(23):2927–35. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5052.
 32. Nobre L., Zapotocky M., Khan S., Fukuoka K., Fonseca A., McKeown T., Sumerauer D., Vicha A., Grajkowska W.A., Trubicka J., Li K.K.W., Ng H.K., Massimi L., Lee J.Y., Kim S.K., Zelcer S., Vasiljevic A., Faure-Contier C., Hauser P., Lach B., van Veelen-Vincent M.L., French P.J., Van Meir E.G., Weiss W.A., Gupta N., Pollack I.F., Hamilton R.L., Nageswara Rao A.A., Giannini C., Rubin J.B., Moore A.S., Chambless L.B., Vibhakar R., Ra Y.S., Massimino M., McLendon R.E., Wheeler H., Zollo M., Ferruci V., Kumabe T., Faria C.C., Sterba J., Jung S., López-Aguilar E., Mora J., Carlotti C.G., Olson J.M., Leary S., Cain J., Krskova L., Zamecnik J., Hawkins C.E., Tabori U., Huang A., Bartels U., Northcott P.A., Taylor M.D., Yip S., Hansford J.R., Bouffet E., Ramaswamy V. Pattern of Relapse and Treatment Response in WNT-Activated Medulloblastoma. *Cell Rep Med.* 2020;1(3):100038. doi: 10.1016/j.xcrm.2020.100038.
 33. Leary S.E.S., Packer R.J., Li Y., Billups C.A., Smith K.S., Jaju A., Heier L., Burger P., Walsh K., Han Y., Embry L., Hadley J., Kumar R., Michalski J., Hwang E., Gajjar A., Pollack I.F., Fouladi M., Northcott P.A., Olson J.M. Efficacy of Carboplatin and Isotretinoin in Children With High-risk Medulloblastoma: A Randomized Clinical Trial From the Children's Oncology Group. *JAMA Oncol.* 2021;7(9):1313–21. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.2224.
 34. Mani S., Chatterjee A., Dasgupta A., Shirsat N., Epari S., Chinnaswamy G., Gupta T. WNT-pathway medulloblastoma: what constitutes low-risk and how low can one go? *Oncotarget.* 2023;14:105–10. doi: 10.18632/oncotarget.28360.
 35. Capper D., Jones D.T.W., Sill M., Hovestadt V., Schimpf D., Sturm D., Koelsche C., Sahm F., Chavez L., Reuss D.E., Kratz A., Wefers A.K., Huang K., Pajtl 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., Beschoner 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 C., Bjerkvig R., Cryan J., Farrell M., Deckert M., Hench J., Frank S., Serrano J., Kannan K., Tzirigos A., Brück W., Hofer S., Brehmer S., Seiz-Rosenhagen M., Hänggi D., Hans V., Rozsnoki S., Hansford J.R., Köhlhof P., Kristensen B.W., Lechner M., Lopes B., Mawrin C., Ketter R., Kulozik A., Khatib Z., Heppner F., Koch A., Jouvett A., Keohane C., Mühleisen H., Mueller W., Pohl U., Prinz M., Benner A., Zaparka 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.
 36. Chang C.H., Housepian E.M., Herbert C. Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* 1969;93(6):1351–9. doi: 10.1148/93.6.1351.
 37. Goschzik T., Mynarek M., Doerner E., Schenk A., Spier I., Warmuth-Metz M., Bison B., Obrecht D., Struve N., Kortmann R.D., Schmid M., Aretz S., Rutkowski S., Pietsch T. Genetic alterations of *TP53* and *OTX2* indicate increased risk of relapse in WNT medulloblastomas. *Acta Neuropathol.* 2022;144(6):1143–56. doi: 10.1007/s00401-022-02505-5.
 38. Thompson E.M., Hielscher T., Bouffet E., Remke M., Luu B., Gururangan S., McLendon R.E., Bigner D.D., Lipp E.S., Perreault S. Prognostic value of medulloblastoma extent of resection after accounting for molecular subgroup: a retrospective integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):484–95. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00581-1.
 39. Richardson S., Hill R.M., Kui C., Lindsey J.C., Grabovksa Y., Keeling C., Pease L., Bashton M., Crosier S., Vinci M., André N., Figarella-Branger D., Hansford J.R., Lastowska M., Zakrzewski K., Jorgensen M., Pickles J.C., Taylor M.D., Pfister S.M., Wharton S.B., Pizer B., Michalski A., Joshi A., Jacques T.S., Hicks D., Schwalbe E.C., Williamson D., Ramaswamy V., Bailey S., Clifford S.C. Emergence and maintenance of actionable genetic drivers at medulloblastoma relapse. *Neuro Oncol.* 2022;24(1):153–65. doi: 10.1093/neuonc/noab178.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-41-47>



Метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия. Опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Х.А. Алескерова^{1,2}, О.М. Романцова¹, В.В. Хайруллова¹, М.М. Ефимова¹, В.Ю. Панарина¹, К.И. Киргизов¹

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

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

Контактные данные: Хаяле Асиф кызы Алескерова khayale97@mail.ru

Актуальность. Метотрексат является одним из основных противоопухолевых препаратов из группы антиметаболитов, входящих в 1-ю линию терапии остеосаркомы. Препарат используется в дозе 12 г/м² согласно протоколу EURAMOS-1. Спектр метотрексат-индуцированных осложнений включает в себя нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессию, поражение слизистых оболочек и кожи, диспепсические расстройства. Одним из грозных, но обратимых осложнений является метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия (МИЭ), клинические проявления которой встречаются более чем у 15 % больных, в лечении которых используются высокие дозы метотрексата.

Материалы и методы. В НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2013 по 2023 г. зафиксировано 10 случаев МИЭ. Все пациенты получали терапию согласно протоколу EURAMOS-1. У 4 из 10 больных после проведенного курса химиотерапии отмечалось замедление скорости выведения высокодозного метотрексата (НД МТХ). Электролитных нарушений на фоне проведения лечения не зарегистрировано. Медиана возникновения осложнения составила 7 сут (от 5 до 12 сут) от введения метотрексата. Наиболее часто оно развивалось после 3 проведенных курсов с использованием НД МТХ в дозировке 12 г/м², что соответствует 6 введениям препарата. Неврологические симптомы: головная боль, нарушение зрения, афазия, судороги носили транзиторный характер и купировались в среднем через 24 ч от начала терапии.

Результаты. Всем 10 пациентам в качестве лечения МИЭ проводилась обязательная алкализация, массивная инфузионная терапия, применялись нейропротективные препараты, а также противоотечная терапия. В дальнейшем 9 из 10 пациентов продолжили курс лечения с применением метотрексата.

Выводы. Стандартных рекомендаций по терапии МИЭ в настоящее время не существует. Однако развитие тяжелой нейротоксичности не исключает возможности дальнейшего применения НД МТХ в программе лечения.

Ключевые слова: остеосаркома, метотрексат, педиатрия, энцефалопатия, PRES-синдром

Для цитирования: Алескерова Х.А., Романцова О.М., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Панарина В.Ю., Киргизов К.И. Метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия. Опыт НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):41–7.

Информация об авторах

Х.А. Алескерова: врач-ординатор 2-го года обучения по специальности «детская онкология» НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и РМАНПО, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

В.Ю. Панарина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

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

Х.А. Алескерова: разработка дизайна статьи и ее написание, сбор данных, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи

О.М. Романцова: участие в концепции лечения, научное и литературное редактирование статьи

В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, В.Ю. Панарина: участие в концепции лечения

К.И. Киргизов: научное и литературное редактирование статьи

Methotrexate-induced transient encephalopathy. The experience 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

Kh.A. Aleskerova^{1,2}, O.M. Romantsova¹, V.V. Khairullova¹, M.M. Efimova¹, V.Yu. Panarina¹, K.I. Kirgizov¹

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; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

Introduction. Methotrexate is one of the main chemotherapeutic agents of group antimetabolites, includes in the first line of therapy against osteosarcoma. The drug uses in dose 12 g/m² according to the protocol EURAMOS-1. The range of methotrexate-induced complications includes renal toxicity, hepatotoxicity, myelosuppression, skin and mucosal ulcerations, dyspeptic disorders. One of the formidable, but reversible complications, is methotrexate-induced transient encephalopathy (MIE), the clinical manifestations of which occur in more than 15 % of patients in the treatment of which high doses of methotrexate (HD MTX) are used.

Materials and methods. At 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 the period from 2013 to 2023 10 cases of MIE were recorded. All patients received therapy according to the protocol EURAMOS-1. The 4 out of 10 patients had a delay in the rate of elimination of HD MTX after the course of chemotherapy. No one patient had electrolyte disturbances with using HD MTX. The median occurrence of the complication's emerging was 7 days (from 5 to 10 from the start of therapy) and most often developed after 3 courses of methotrexate 12 g/m², which corresponds in total 6 doses of methotrexate. Neurological symptoms: headache, visual impairment, aphasia, convulsions were transient and resolved after an average of 24 hours from the start of the treatment.

Results. All 10 patients received obligatory alkalization, massive infusion therapy, neuroprotective drugs, as well as decongestant therapy as a treatment of MIE. Subsequently, therapy with methotrexate was continued for the 9 of 10 patients.

Conclusions. The standard recommendations for the treatment of MIE do not currently exist. However, the development of severe neurotoxicity does not exclude the possibility of further using of HD MTX in the treatment program.

Key words: osteosarcoma, methotrexate, pediatrics, encephalopathy, PRES-syndrome

For citation: Aleskerova Kh.A., Romantsova O.M., Khairullova V.V., Efimova M.M., Panarina V.Yu., Kirgizov K.I. Methotrexate-induced transient encephalopathy. The experience 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. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):41–7.

Information about the authors

Kh.A. Aleskerova: Second-year Resident Doctor in the specialty "Pediatric Oncology" 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 Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia and Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of Russia, e-mail: khayale97@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0009-3373-8996>

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-code: 4629-6784

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

V.Yu. Panarina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: veronicapanarina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

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/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

Authors' contributions

Kh.A. Aleskerova: article design development and writing, data collection, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article

O.M. Romantsova: participation in the concept of treatment, scientific and literary editing of the article

M.M. Efimova, V.V. Khairullova, V.Yu. Panarina: participation in the concept of treatment

K.I. Kirgizov: scientific and literary editing 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, лечение и публикацию информации в научных целях. / **Patient's consent for publication.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination, treatment and publication of information for scientific purposes.

Введение

Метотрексат – это противоопухолевый препарат из группы антиметаболитов, который доказал свою эффективность в терапии таких заболеваний, как остеосаркома (ОС), опухоли центральной нервной системы, острый лимфобластный лейкоз и неходжкинские лимфомы. В зависимости от нозологии и, соответственно, протокола лечения метотрексат может применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами и вводиться внутривенно, перорально и интратекально [1, 2]. Использование данного препарата в такой высокой дозировке (12 г/м²) сопряжено с развитием большого числа побочных эффектов. Многие метотрексат-ассоциированные осложнения (нефротоксичность, гепатотоксичность, миелосупрессия, поражение слизистых оболочек и кожи, диспепсические расстройства) успешно разрешаются на фоне доказавшей свою эффективность сопроводительной терапии. Но нам нередко приходится встречаться и с более грозными жизнеугрожающими состояниями. Одним из серьезных, однако обратимых осложнений является метотрексат-индуцированная транзиторная энцефалопатия (МИЭ), которая диагностируется более чем у 15 % больных, в лечении которых используется метотрексат в высоких дозах. Клиническая картина МИЭ может быть представлена головной болью, тошнотой, светобоязнью, судорожным синдромом, гемипарезом, афазией, нарушением зрения и т. д. Учитывая обратимость процесса, доказано, что в этой

группе больных продолжение специального лечения с применением высокодозного метотрексата (HD MTX) возможно. Подходы к терапии МИЭ не разработаны в связи с неясным патогенезом осложнения, но, по данным литературных источников, отмечается эффективность использования аминофиллина [3] и высоких доз фолиевой кислоты [4].

Факторами риска развития МИЭ являются:

- высокодозные схемы терапии (более 1 г/м²);
- возраст больного старше 10 лет;
- краниоспинальное облучение (КСО);
- интратекальное/интравентрикулярное введение препарата;
- применение метотрексата в комбинации с другими нейротоксичными препаратами (например, препаратами растительного происхождения) [5].

В статье представлена серия случаев МИЭ у больных с ОС после проведенного блока химиотерапии (ХТ) с использованием HD MTX в дозе 12 г/м² согласно протоколу EURAMOS-1.

Материалы и методы

В табл. 1 представлены сравнительные характеристики пациентов с ОС, включенных в наше исследование.

Сопроводительная терапия во время проведения блока HD MTX включала в себя:

- гипергидратацию – инфузионная терапия 3000 мл/м² с 4 % гидрокарбонатом натрия из расчета 160 мл/м² для поддержания диуреза и алкализации мочи (рН мочи > 7,0);

Таблица 1. Сравнительные характеристики пациентов с ОС, включенных в исследование

Table 1. Comparative characteristics of patients with osteosarcoma included in the study

№	Пол Gender	Возраст Age	Введение метотрексата (суммарное) Administration of methotrexate (summary)	Начало симптоматики от введения метотрексата The onset of symptoms from the introduction of methotrexate	Элиминация метотрексата Elimination of methotrexate	Время до разрешения МИЭ Time to resolution MIE	Магнитно-резонансная томография (МРТ)/ компьютерная томография (КТ) MRI/CT	Продолжение терапии метотрексатом Continuation of therapy with methotrexate
1	M M	17 лет 17 years	6-е введение 6 th introduction	7-й день 7 th day	120 ч 120 hour	24 ч 24 hour	КТ CT	8 г/м ² 8 g/m ²
2	M M	13 лет 13 years	7-е введение 7 th introduction	5-й день 5 th day	94 ч 94 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
3	M M	14 лет 14 years	7-е введение/ 10-е введение 7 th introduction/ 10 th introduction	8-й день/ 10-й день 8 th day/ 10 th day	72 ч/96 ч 72 hour/ 96 hour	< 24 ч/< 24 ч < 24 hour/< 24 hour	КТ/КТ CT/CT	12 г/м ² /12 г/м ² 12 g/m ² /12 g/m ²
4	M M	15 лет 15 years	6-е введение 6 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	—	12 г/м ² 12 g/m ²
5	M M	14 лет 14 years	4-е введение 4 th introduction	8-й день 8 th day	72 ч 72 hour	48 ч 48 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
6	M M	11 лет 11 years	4-е введение 4 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ/МРТ CT/MRI	12 г/м ² 12 g/m ²
7	M M	15 лет 15 years	7-е введение 7 th introduction	5-й день 5 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
8	M M	17 лет 17 years	6-е введение 6 th introduction	8-й день 8 th day	72 ч 72 hour	< 24 ч < 24 hour	КТ CT	12 г/м ² 12 g/m ²
9	M M	14 лет 14 years	7-е введение 7 th introduction	6-й день 6 th day	72 ч 72 hour	24 ч 24 hour	КТ/МРТ CT/MRI	12 г/м ² 12 g/m ²
10	M M	14 лет 14 years	8-е введение/ 10-е введение 8 th introduction/ 10 th introduction	12-й день/ 10-й день 12 th day/ 10 th day	72 ч/96 ч 72 hour/ 96 hour	< 24 ч/< 24 ч < 24 hour/< 24 hour	КТ/КТ CT/CT	12 г/м ² / > не было 12 g/m ² / > not continued

- внутривенное введение антидота через 24 ч – лейковорин (первое введение – 30 мг/м², в дальнейшем – 15 мг/м² каждые 6 ч с возможной коррекцией дозы и кратности введения в зависимости от элиминации препарата).

Наша серия состоит из 10 клинических случаев возникновения МИЭ, зафиксированных в период с 2013 по 2023 г. в НИИ ДОиГ им. акад. РАМН Л.А.Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Все пациенты получали специальное лечение по протоколу EURAMOS-1. Доказано, что для развития подобного осложнения в среднем необходимо проведение 3 курсов ХТ с использованием HD MTX [6]. МИЭ возникает примерно на 5–14 дни от начала ХТ [5], что также совпадает с нашими данными. В 40 % случаев отмечалась задержка темпов элиминации метотрексата (максимально среди представленных случаев – 120 ч). Электролитных нарушений на фоне проведения блока с HD MTX, во время которого развилась неврологическая симптоматика, ни у одного пациента не отмечалось. Осложнение в 80 % случаев развивалось после 6 введений метотрексата, однако также отмечалось 2 случая манифестации МИЭ после 4-го введения препарата.

У всех 10 пациентов клиническая картина была представлена судорожным синдромом и психоэмоциональным возбуждением, а также головной болью, светочувствительностью, которые являлись предикторами развития МИЭ. В 50 % случаев отмечались нарушение сознания, афазия; у 1 пациентки наблюдалось сочетанное развитие судорожного синдрома с нарушением зрения вплоть до кратковременной его потери и лихорадки, длившейся 3 дня. У 1 больного судорожный синдром развился дважды за сутки. Среди представленных случаев – 2 пациента, мальчики в возрасте 14 лет, у которых отмечался повторный эпизод развития МИЭ на фоне продолжения ХТ с использованием HD MTX. Первый пациент – мальчик Р., у которого после 4 блоков с HD MTX (суммарно 7 введений в рамках 20-й недели протокола по ветке “good response”), на 10-й день от введения препарата, развился судорожный синдром с угнетением сознания до оглушения, непроизвольным мочеиспусканием, а также проявлениями моторной афазии. Элиминация метотрексата была достигнута к 72 ч – 0,075 ммоль/л. Специальное лечение было продолжено по протоколу EURAMOS-1 без редукции дозы препарата. Два последующих введения ребенок перенес удовлетворительно. На 8-й день от введения метотрексата в рамках 25-й недели терапии у мальчика отмечался судорожный синдром без потери сознания, а также психомоторное возбуждение в виде выраженного беспокойства, плача, выкрикивания отдельных слов и фраз. Судороги купировались на фоне внутривенного введения 2 мл диазепама. Неврологическая симптоматика регрессировала менее чем за 24 ч, как и в первом случае. Задержки темпов элиминации метотрексата не было – выведение зафиксировано на 48-й час – 0,2 ммоль/л. В рамках 28–29-й недель пациент получил 2 введения HD MTX в дозе

12 г/м² без осложнений. Лечение окончено в мае 2022 г., ребенок находится под динамическим наблюдением без признаков рецидива основного заболевания.

У второго мальчика М., на 12-й день 3-го курса адьювантной ХТ по схеме ММА в рамках 21-й недели протокола по ветке “good response” судорожный синдром дебютировал с возникновения резкой затороженности, взгляд сфокусировался на одной точке, на вопросы не отвечал. На момент осмотра мальчик в сознании, отмечалась выраженная двигательная и речевая активность, ребенок кричал, речь не разборчивая, не доступен контакту. Симптоматика купировалась менее чем за 24 ч. Повторный эпизод МИЭ развился в рамках 24-й недели протокола в виде судорожного синдрома с нарушением сознания до оглушения, на голос ребенок не реагировал, также появилось пенистое отделяемое изо рта. Клиника сохранялась в течение 24 ч и потребовала назначения противосудорожной терапии – левитирацетам 250 мг 2 раза/сут, в связи с чем было принято решение о коррекции режима ХТ – замена метотрексата на ифосфамид 1,8 г/м² (1–5 дней). Специальное лечение было окончено в августе 2021 г.

В целях дообследования 9 из 10 пациентов выполнена КТ головного мозга, по данным которой патологических объемных образований, участков ишемии и кровоизлияний в веществе головного мозга выявлено не было. Для исключения эпилептического приступа, в рамках дифференциальной диагностики между приступами эпилептического и неэпилептического характера, 5 пациентам была проведена электроэнцефалография: отмечались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга в виде замедления корковой активности с признаками вовлечения срединных структур с акцентом замедленных пароксизмальных знаков в лобных областях; очаговых нарушений и типичной эпилептиформной активности по областям коры не зарегистрировано. Двум больным выполнена МРТ головного мозга: ишемических нарушений, значимого отека вещества головного мозга, вклинения стволовых структур не выявлено.

Все пациенты – дети старше 10 лет, в гендерном соотношении преобладают мальчики 9:1. Кроме описанных выше случаев, повторного эпизода развития МИЭ на фоне продолжения лечения с проведенным блоком метотрексата не отмечалось. В последующем 9 больным было продолжено специальное лечение согласно протоколу EURAMOS-1 с использованием HD MTX, одному из этих пациентов с редукцией дозы до 8 г/м².

Восемь пациентов живы, неврологический статус у всех без особенностей. Двое погибли от прогрессирования основного заболевания. Пять больных находятся на динамическом наблюдении без признаков рецидива. Девочка с дебютом судорожного синдрома и кратковременной потерей зрения продолжает на момент написания статьи специальное лечение с использованием HD MTX в дозе 12 г/м²

(после развившегося ранее МИЭ получила 2 введения препарата в рамках 15-й и 19-й недель протокола EURAMOS-1 по ветке “poor response”). На этом фоне повторного эпизода МИЭ и неврологического дефицита у пациентки не отмечается. Два больных в связи с морфологически подтвержденным рецидивом ОС получают противорецидивную терапию с применением высокодозного ифосфамида 2 г/м² (1–7 дней). Один из этих пациентов – ранее описанный мальчик, которому была проведена смена схемы ХТ. Ребенок все еще находится на противосудорожной терапии по рекомендациям врачей-неврологов.

Обсуждение

МИЭ – редкое осложнение, которое может возникнуть у больных с ОС после внутривенного введения HD MTX. Такое состояние также называют «транзиторная энцефалопатия» или «временная неврологическая дисфункция». Клиническая картина включает в себя разнообразные неврологические симптомы (нарушение зрения вплоть до полной потери, судорожный синдром, гемипарез, афазия и т. д.). Данное осложнение клинически наблюдается примерно у 4,5 % больных с ОС, однако в целом среди всех онкологических больных частота его встречаемости составляет около 15 % [5, 6]. Для сравнения – у больных с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз/лимфома» подобное осложнение наблюдается в среднем в 0,8 % случаев [5].

Выделяют острую, подострую и хроническую формы. Острая форма развивается в течение нескольких часов после введения метотрексата и может проявляться сонливостью, спутанностью сознания, головной болью, тошнотой, рвотой и головокружением. Подострая возникает через несколько дней–недель после введения препарата и может проявляться судорожным синдромом и неврологической симптоматикой, встречающейся при инсульте. Хроническая токсичность возникает через месяцы или годы после терапии и может проявляться когнитивной дисфункцией и поведенческими отклонениями [7].

В 1978 г. Allen и Rosen [8] впервые сообщили о возникновении преходящей мозговой дисфункции после введения HD MTX пациентам с ОС. У 4 из 158 больных за 5-летний промежуток времени развилась МИЭ. Один из 4 пациентов – 13-летний ребенок с ОС левой плечевой кости, у которого на 8-й день от введения HD MTX развился левосторонний гемипарез. За несколько дней до развития гемипареза у девочки отмечались головная боль, головокружение, светочувствительность. Симптоматика в виде левостороннего гемипареза сохранялась в течение 24 ч. Вскоре после этого (авторы не указывают время начала симптоматики) у нее внезапно развились правосторонний гемипарез с дизартрией и выраженное эмоциональное возбуждение. Эти неврологические симптомы регрессировали через 72 ч. Стоит отметить, что блок ХТ включал в себя 2 нейротоксичных препарата: винкристин 1,5 мг/м²

и метотрексат 8 г/м². Девочка продолжила лечение с использованием HD MTX без повторного развития МИЭ. Авторы предполагали, что причиной развития подобного осложнения при диссеминированной ОС (20 % пациентов первично поступают с метастатическим поражением легких) может стать быстрый лизис опухоли на фоне проведенных блоков с метотрексатом, в результате чего небольшие некротизированные фрагменты опухоли, высвобождаясь в большой круг кровообращения, приводят к обструкции мелких сосудов головного мозга. Эта гипотеза подтверждалась тем, что в описанных случаях подобное осложнение развивалось в начале проведения ХТ, что вызывало массивный распад опухолевых клеток, и МИЭ ни у одного пациента повторно зарегистрирована не была.

В 1996 г. J. Hinchey et al. ввели в клиническую практику синдром задней обратимой энцефалопатии (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) [9]. PRES-синдром характеризуется острым потенциально обратимым вазогенным отеком субкортикального белого вещества головного мозга, преимущественно захватывающим затылочные и теменные доли. Общая распространенность PRES-синдрома неизвестна. В литературе описаны случаи развития PRES у пациентов в возрасте от 4 до 90 лет с различными нозологическими единицами [10, 11]. Основные клинические проявления PRES представлены головной болью, судорогами, нарушениями зрения и психического статуса, артериальной гипертензией. Для подтверждения PRES необходима нейровизуализация. «Золотым стандартом» является МРТ головного мозга в режимах FLAIR, DWI, T2-взвешенных изображений. Типичные МР-признаки PRES: симметричные очаги гиперинтенсивного сигнала преимущественно в белом веществе кортикальных и субкортикальных зон в париетоокципитальных и заднефронтальных областях головного мозга. Специфического лечения на сегодняшний день нет, однако состояние обратимо при устранении действия predisposing фактора (табл. 2).

Учитывая отсутствие специфических МР-признаков для PRES-синдрома у наших пациентов, которым выполнялась МРТ головного мозга, говорить о его наличии у них невозможно. Всем больным, у которых развилась клиническая картина МИЭ, необходимо в кратчайшие сроки выполнить МРТ в режимах FLAIR, T2-взвешенных изображений, DWI для инструментального подтверждения PRES.

Механизм развития острой МИЭ остается все еще неясным и, скорее всего, является мультифакторным. Патогенез развития PRES-синдрома после применения метотрексата заключается в повреждении эндотелия сосудов и развитии вазогенного отека, а также в создании препятствий для образования белков, липидов и миелина, что может приводить к процессам демиелинизации [3]. Таким образом, высокие дозы антидота метотрексата (кальция фолината) уменьшают проявления нейроэнцефалопатии [12].

Таблица 2. Возможные причины развития PRES

Table 2. Impossible causes of PRES development

Патологические процессы <i>Pathological processes</i>	Побочные эффекты лечебных мероприятий и лекарственных средств <i>Adverse effects of therapeutic measures and medicines</i>
Заболевания почек (гломерулонефрит, люпус-нефрит, острая почечная недостаточность), острая травма почек <i>Kidney diseases (glomerulonephritis, lupus nephritis, acute renal failure), kidney injury</i>	Массивная гемотрансфузия <i>Massive hemotransfusion</i>
Выраженные нарушения водно-электролитного баланса <i>Expressed concern of the water-electrolyte balance</i>	Гемодиализ и перитонеальный диализ <i>Hemodialysis and peritoneal dialysis</i>
Гиповолемический шок, септический шок, полиорганная недостаточность <i>Hypovolemic shock, septic shock, multiple organ failure</i>	Последствия ХТ, трансплантации органов, костного мозга, стволовых клеток <i>Effects of chemotherapy, organ transplantation, bone marrow transplantation, stem cell transplantation</i>
Аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, перекрестный синдром — системная красная волчанка/системный склероз, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера, полиангиит, артериит Такаюса, болезнь Крона, синдром Бехчета и др.) <i>Autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus, cross syndrome — systemic lupus erythematosus/systemic sclerosis, nodular polyarteritis, Wegener's granulomatosis, polyangiitis, Takayasu arteritis, Crohn's disease, Behcet's syndrome etc.)</i>	Лекарственные средства, применяемые для лечения пациентов с различными онкологическими процессами: циклоспорин, винкристин, такролимус, сиролимус, интерфероны, индинавир, цисплатин, оксалиплатин, цитарабин, метотрексат, гемцитабин, сунитиниб, азатиоприн, бевацизумаб, сорафениб, бортезомиб, карфилзомиб <i>Medicines used against cancers: cyclosporine, vincristine, tacrolimus, syrolimus, IFN, indinavir, cisplatin, oxaliplatin, cytarabine, methotrexate, gemcitabine, sunitinib, azathioprine, bevacizumab, sorafenib, bortezomib, carfilzomib</i>
Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура <i>Thrombotic thrombocytopenic purpura</i>	Другие препараты: - антидепрессанты (трициклические и ингибиторы моноаминоксидазы) - эритропоэтин, мидодрин, флудрокортизон - антиретровирусные препараты - бронходилататоры <i>Other drugs:</i> - antidepressants (tricyclic and monoamineoxidase inhibitors) - erythropoietin, midodrin, fludrocortisone - antiretroviral drugs - bronchodilators
Феохромоцитома, несахарный диабет <i>Pheochromocytoma, diabetes insipidus</i>	Внутривенное введение больших доз стероидов, иммуноглобулинов <i>Intravenous administration of large doses of steroids, of immunoglobulins</i>
	Применение стимулирующих веществ (кокаины, амфетамины, кофеины, спайсы, LSD) <i>Use of stimulants (cocaine, amphetamine, caffeine, spices, LSD)</i>

У некоторых авторов также есть предположения, что метотрексат способствует высвобождению аденозина из фибробластов и эндотелиальных клеток [8]. Высокий уровень в крови аденозина расширяет кровеносные сосуды головного мозга, изменяет высвобождение пре- и постсинаптических нейротрансмиттеров и замедляет скорость проведения импульса по нейронам. Такой большой выброс аденозина может способствовать развитию острой нейротоксичности. Препаратом выбора патогенетической терапии на данный момент является аминофиллин, который считается конкурентным ингибитором аденозина и к тому же усиливает элиминацию метотрексата и предотвращает токсическое действие аденозина на почечные каналцы, снижая скорость клубочковой фильтрации, тем самым оказывая нефротоксическое действие [3]. Из этого можно сделать вывод, что в некоторых случаях развитие МИЭ может быть связано с задержкой элиминации препарата. Рекомендуются доза аминофиллина в случае метотрексат-индуцированной нейротоксичности — 2,5 мг/кг [13]. В исследовании D. Vhojwani et al. [14] из Детского исследовательского госпиталя Св. Иуды (Мемфис, США) аминофиллин предложен как один из возможных препаратов для назначения с профилактической целью.

Обычно сопроводительная терапия позволяет избежать такого редкого осложнения. Ее необходимого объема, казалось бы, достаточно: регидратация за 16 ч до начала инфузии метотрексата с алкализацией мочи с использованием внутривенной инфузии натрия гидрокарбоната до достижения pH мочи > 7,0; инфузионная терапия из расчета 3000 мл/м² с гипергидратацией до 5000 мл/м²; введение антидота лейковорина из расчета 15 мг/м² (первое введение — 30 мг/м²) через 24 ч от начала введения метотрексата с возможной коррекцией до 30 мг/м², однако даже такой массивный объем инфузионной и сопроводительной терапии может не предупредить развитие МИЭ.

Заключение

Описанное осложнение считается достаточно грозным по сравнению с другими метотрексат-индуцированными осложнениями, однако учитывая доказанную высокую эффективность метотрексата в терапии ОС, а также обратимость процесса, развитие МИЭ не должно являться абсолютным противопоказанием для последующего использования химиопрепарата. Единого подхода к терапии МИЭ не существует, но пациентам, у которых ранее отмечалось ее развитие, в качестве профилактики можно предложить препарат аминофиллин при дальнейших блоках ХТ с HD MTX.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В., Бурлуцкая Т.И., Попова Н.А., Осмульская Н.С., Алескерова Г.А., Сабанцев С.Л., Гордеева З.С., Смирнов В.Ю., Побережная О.А., Юлдашева С.Н., Бабич И.А., Батманова Н.А., Варфоломеева С.Р. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2022;15(2):119–29. doi: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129. [Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V., Burlutskaia T.I., Popova N.A., Osmul'skaya N.S., Aleskerova G.A., Sabantsev S.L., Gordeeva Z.S., Smirnov V.Yu., Poberezhnaya O.A., Yuldasheva S.N., Babich I.A., Batmanova N.A., Varfolomeeva S.R. Protocol ALL-IC BFM 2002: Outcomes of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment under Multi-Center Clinical Trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nyye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice. 2022;15(2):119–29. (In Russ.)].
2. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И., Гемдзян Э.Г., Мангасарова Я.К., Клясова Г.А., Ковригина А.М., Обухова Т.Н., Звонков Е.Е., Вернюк М.А., Червонцева А.М., Поляков Ю.Ю., Мисюрин А.Е., Валиев Т.Т., Жеребцова В.А., Магомедова А.У., Галстян Г.М., Яцков К.В., Нестерова Е.С., Воробьев А.И. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив. 2015;87(7):4–14. doi: 10.17116/terarkh20158774-14. [Baryakh E.A., Tyurina N.G., Vorobyov V.I., Gemdzhyan E.G., Mangasarova Y.K., Klyasova G.A., Kovrigina A.M., Obukhova T.N., Zvonkov E.E., Vernyuk M.A., Chervontseva A.M., Polyakov Yu.Yu., Misyurina A.E., Valiev T.T., Zherebtsova V.A., Magomedova A.U., Galstyan G.M., Yatskov K.V., Nesterova E.S., Vorobyov A.I. Twelve years of experience in the treatment of Burkitt's lymphoma using the LB-M-04 protocol. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2015;87(7):4–14. (In Russ.)].
3. Bernini J.C., Fort D.W., Griener J.C. Aminophylline for methotrexate-induced neurotoxicity. Lancet. 1995;345:544–7. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90464-6.
4. Cohen I.J. Prevention of high-dose-methotrexate neurotoxicity by adequate folinic acid rescue is possible even after central nervous system irradiation. Med Hypotheses. 2007;68:1147–53. doi: 10.1016/j.mehy.2006.04.074.
5. Fisher M.J., Khademian Z.P., Simon E.M. Diffusion-weighted MR imaging of early methotrexate-related neurotoxicity in children. AJNR AM J Neuroradiol 2005;26:1686–9. PMID: PMC7975137.
6. Inaba H., Khan R.B., Laningham F.H., Crews K.R., Pui C.H., Daw N.C. Clinical and radiological characteristics of methotrexate-induced acute encephalopathy in pediatric patients with cancer. Ann Oncol. 2008;19:178–84. doi: 10.1093/annonc/mdm466.
7. Vezmar S., Becker A., Bode U. Biochemical and clinical aspects of methotrexate neurotoxicity. Chemotherapy 2003;49:92–104. doi: 10.1159/000069773.
8. Allen J.C., Rosen G.R. Transient cerebral dysfunction following chemotherapy for osteogenic sarcoma. Ann Neurol. 1978;3(5):441–4. doi: 10.1002/ana.410030515.
9. Finocchi V., Bozzao A., Bonamini M. Magnetic resonance imaging in Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: report of three cases and review of literature. Arch Gynecol Obstet. 2005;271:79–85. doi: 10.1007/s00404-004-0622-1.
10. Lee V.H., Wijdicks E.F.M., Manno E.M. Clinical Spectrum of reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. Arch. Neurol. 2008;65(2):205–10. doi: 10.1001/archneurol.2007.46.
11. Legriell S., Pico F., Azoulay E. Understanding posterior reversible encephalopathy syndrome. Annual update in intensive care and emergency medicine 2011. Springer Berlin Heidelberg, 2011. Pp. 631–653. doi: 10.1007/978-3-642-18081-1_56.
12. Rubnitz J.E., Relling M.V., Harrison P.L. Transient encephalopathy following high-dose methotrexate treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia. Leukemia. 1998;12:1176–81. doi: 10.1038/sj.leu.2401098.
13. Levy A.S., Meyers P., Kellick M.G., Gorlick R.G., Tong W., Bertino J.R. Acute stroke-like encephalopathy associated with high-dose methotrexate impurities. J Pediatr Hematol Oncol. 2000;22:360–2. doi: 10.1097/00043426-200007000-00017.
14. Bhojwani D., Sabin N.D., Pei D. Methotrexate-induced neurotoxicity and leukoencephalopathy in childhood acute lymphoblastic leukemia. J Clin Oncol. 2014;32(9):949–59. doi: 10.1200/JCO.2013.53.0808.

Статья поступила в редакцию: 29.06.2023. Принята в печать: 15.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 29.06.2023. Accepted for publication: 15.09.2023.

Формирование здорового образа жизни как инструмент снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний

Ф.Н. Костин

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

Контактные данные: Филипп Николаевич Костин philkostin13@gmail.com

Актуальность. Формирование здорового образа жизни является важной задачей, стоящей не только перед системой здравоохранения, но и перед государством в целом. Поэтому мониторинг факторов риска и отношение населения к ведению здорового образа жизни необходимы для стратегических решений.

Цель исследования – оценка информированности населения г. Москвы о важности соблюдения здорового образа жизни для профилактики развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ).

Материалы и методы. Было проведено анкетирование 100 человек (50 мужчин и 50 женщин) в возрасте от 20 до 60 лет. Оценивалось отношение населения к здоровому образу жизни, употреблению алкоголя и табака, частоте занятий спортом, устойчивости к стрессовым ситуациям, а также к прохождению периодических медицинских осмотров.

Результаты. Данные проведенного анкетирования, а также растущая заболеваемость, подтверждают безответственное отношение населения к своему здоровью, а также выявление у большого числа пациентов факторов риска развития ХНИЗ.

Выводы. Для формирования единой профилактической среды необходимо повышать качество окружающей среды, условий труда, доступность приобретения продуктов питания надлежащего качества, уровень доходов, улучшать жилищные условия, а также развивать городскую инфраструктуру. Также важно понимать, что помимо участия всех отраслей государства в формировании профилактической медицины необходимо прививать населению необходимость самостоятельно заботиться о собственном здоровье. Рациональное питание, физическая активность (прогулки, бег, занятия спортом), ограничение употребления алкоголя и табачной продукции создают здоровую модель поведения и, как следствие, уменьшают риск развития неинфекционных заболеваний.

Ключевые слова: формирование единой профилактической среды, здоровый образ жизни, медицинские организации, профилактическая медицина, детская онкология, гематология, организация здравоохранения

Для цитирования: Костин Ф.Н. Формирование здорового образа жизни как инструмент снижения риска развития хронических неинфекционных заболеваний. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):48–54.

Информация об авторе

Ф.Н. Костин: врач-методист, заведующий отделом телемедицинских технологий НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: philkostin13@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>, ResearcherID: GXM-6371-2022, SPIN-код: 7489-9689

Вклад автора

Ф.Н. Костин: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме, научное редактирование статьи

Formation of a healthy lifestyle as a tool to reduce the risk of developing chronic non-communicable diseases

F.N. Kostin

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

Relevance. The formation of a healthy lifestyle is an important task facing not only the healthcare system, but also the state as a whole. Therefore, monitoring of risk factors and the attitude of the population to a healthy lifestyle is necessary for strategic decisions.

The purpose of the study – assessment of the awareness of the population of Moscow about the importance of maintaining a healthy lifestyle for the prevention of the development of chronic non-communicable diseases.

Materials and methods. A survey of 100 people (50 men and 50 women) aged 20 to 60 years was conducted. The attitude of the population to a healthy lifestyle, alcohol and tobacco use, the frequency of sports, resistance to stressful situations, as well as to periodic medical examinations were evaluated.

Results. The data of the survey, as well as the growing incidence, confirm the irresponsible attitude of the population to their health, as well as the identification of risk factors for the development of chronic non-communicable diseases in a large number of patients.

Conclusions. To form a unified preventive environment, it is necessary to improve the quality of the environment, working conditions, the availability of food of proper quality, income levels, housing conditions, as well as to develop urban infrastructure. It is also important to understand that in addition to the participation of all branches of the state in the formation of preventive medicine, it is necessary to instill in the population the need to take care of their own health independently. Rational nutrition, physical activity (walking, running, sports), restriction of alcohol and tobacco use, create a healthy behavior model and, as a result, reduce the risk of developing non-communicable diseases.

Key words: formation of a unified preventive environment, healthy lifestyle, medical organizations, preventive medicine, pediatric oncology, hematology, healthcare organization

For citation: Kostin F.N. Formation of a healthy lifestyle as a tool to reduce the risk of developing chronic non-communicable diseases. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):48–54.

Information about the author

F.N. Kostin: Doctor-methodologist, Head of the Department of Telemedicine Technologies Regional Outreach Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: philkoston13@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6438-1293>, ResearcherID: GXM-6371-2022, SPIN-code: 7489-9689

Author contributions

F.N. Kostin: development of the concept and design of the article, review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript, preparing a list of references, composing a resume, scientific editing of the article

Благодарности

Автор выражает искреннюю признательность Андрею Михайловичу Алленову – главному врачу ГБУЗ «Городская поликлиника № 210 Департамента здравоохранения г. Москвы», Анне Алексеевне Арестовой – заведующей отделением платных медицинских услуг ГБУЗ «Городская поликлиника № 210 Департамента здравоохранения г. Москвы», Натальи Сергеевны Сметаниной – заместителю генерального директора – директору Управления по научно-аналитической работе с регионами ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Thanks

The author expresses sincere gratitude to Andrei Mikhailovich Allenov – Chief Physician of the City Clinic No. 210 of the Moscow Health Department, Anna Alekseevna Arestova – Head of the Paid Medical Services Department of the City Clinic No. 210 of the Moscow Health Department, Natalia Sergeevna Smetanina – Deputy General Director – Director of the Office for Scientific and Analytical Work with the Regions of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia.

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

Единая профилактическая среда – это совокупность объединенных одной целью и территорией разноотраслевых объектов здоровьесбережения населения этой территории. Цель ее формирования – создание объектов инфраструктуры, способствующих формированию поведенческих факторов здоровья в противовес поведенческим факторам риска развития хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1].

Мероприятия, проводимые в Российской Федерации (РФ), такие как диспансеризация и профилактические осмотры в поликлиниках, нацеленные на раннее выявление и своевременное лечение ХНИЗ, а также формирование здорового образа жизни населения являются актуальной задачей, стоящей перед государством. Однако, несмотря на главенствующую роль системы здравоохранения в формировании единой профилактической среды, дальнейшее развитие этого направления невозможно без участия всех государственных отраслей, включая медиапространство. Несмотря на значительные изменения, происходящие за последние годы в РФ в проведении профилактических мероприятий, сохраняются значительные проблемы, которые подтверждает высокая численность ХНИЗ.

Целью настоящей работы является выявление проблем и разработка предложений по формированию здорового образа жизни у населения для снижения бремени ХНИЗ, в том числе злокачественных.

Материалы и методы

Весной 2022 г. было проведено медико-социальное анкетирование оценки населения одного из районов г. Москвы к здоровому образу жизни. Исследование проблем, связанных с формированием здорового образа жизни среди населения, проводилось на базе

городской поликлиники Департамента здравоохранения Юго-Западного округа г. Москвы.

В ходе исследования группе людей была представлена анкета, состоящая из 18 вопросов (взята классическая анкета по здоровому образу жизни в сети Интернет), целью которой являлось выяснение осведомленности населения о здоровом образе жизни. Всего было опрошено 100 человек: 50 мужчин и 50 женщин, возрастные группы: 20–30, 31–40, 41–50 и 51–60 лет (табл. 1).

Таблица 1. Демографическая характеристика участников опроса
Table 1. Demographic characteristics of the respondents

Возрастная группа Age group	Число респондентов, n Number of respondents, n		
	всего total	мужчины male	женщины female
20–30 лет/years	22	10	12
31–40 лет/years	31	21	10
41–50 лет/years	24	13	11
51–60 лет/years	23	8	15

Результаты

Результаты проведенного анкетирования по вопросу вредных привычек (употребление табака и алкоголя) среди населения представлены в табл. 2–4.

Таблица 2. Распределение участников опроса по вопросу употреблению табака
Table 2. Tobacco use among the respondents

Пол Gender	Курильщики, % Smokers, %	Менее пачки в день, % Less than a pack per day, %	Более пачки в день, % More than a pack per day, %
Мужской Male	54	22	32
Женский Female	18	12	6

Среди мужчин курильщиков оказалось в 3 раза больше, чем среди женщин. Полученные данные приближены к статистике Росстата (11 % женщин против 40 % мужчин). Это, в свою очередь, может говорить о более пренебрежительном отношении к здоровью со стороны мужчин. С возрастом число курильщиков уменьшается на четверть, при этом значительно растет объем потребления табачных изделий.

Полученные данные отображают высокое потребление алкогольной продукции как среди мужчин, так и среди женщин, при этом мужчины в среднем употребляют алкоголь значительно чаще женщин.

Полученные ответы респондентов свидетельствуют о том, что, несмотря на высокий процент потребления алкогольной продукции во всех возрастных группах, частота потребления алкоголя с возрастом уменьшается, при этом она объективно выше у мужчин во всех возрастных группах.

Таблица 3. Объем употребления алкоголя в зависимости от пола респондентов

Table 3. Alcohol consumption according to the respondents' gender

Пол Gender	Употребляют алкоголь, % Drink alcohol, %	Раз в месяц и реже, % Once a month or less, %	Раз в неделю, % Once a week, %	Более 3 раз в неделю, % More than 3 times a week, %
Мужской Male	96	38	40	18
Женский Female	90	60	28	2

Отношение к спорту внутри каждой возрастной группы респондентов не сильно различается, но подавляющее большинство людей пренебрегают физическими упражнениями (табл. 5). Физическая активность населения за 30 лет уменьшилась почти в 2 раза.

Таблица 4. Распределение опрошенных по объему употребления алкоголя в зависимости от возраста и пола

Table 4. Alcohol consumption according to the respondents' age and gender

Возрастная группа Age group	Употребляют алкоголь, % Drink alcohol, %	Раз в месяц и реже, % Once a month or less, %	Раз в неделю, % Once a week, %	Три раза в неделю и более Three times a week or more, %	
20–30 лет/years	всего total	93	13	59	21
	мужчины male	65	8	45	17
	женщины female	28	5	14	4
31–40 лет/years	всего total	91	50	33	8
	мужчины male	71	40	21	6
	женщины female	20	10	12	2
41–50 лет/years	всего total	89	60	25	4
	мужчины male	74	38	18	2
	женщины female	15	22	7	2
51–60 лет/years	всего total	78	58	16	4
	мужчины male	59	33	11	3
	женщины female	19	25	5	1

При этом даже среди людей молодого возраста доля занимающихся спортом составляет всего 55 %.

Таблица 5. Регулярность физических нагрузок среди населения

Table 5. Exercise frequency among the respondents

Возрастная группа Age group	Не занимаются спортом, % Do not play sports, %	Редко занимаются спортом, % Rarely play sports, %	Регулярно занимаются спортом, % Regularly play sports, %	
20–30 лет/years	всего total	45	38	17
	мужчины male	24	25	10
	женщины female	21	13	7
31–40 лет/years	всего total	46	33	21
	мужчины male	21	26	12
	женщины female	25	7	9
41–50 лет/years	всего total	88	8	4
	мужчины male	65	5	2
	женщины female	23	3	2
51–60 лет/years	всего total	91	9	0
	мужчины male	56	6	0
	женщины female	35	3	0

Анализ полученных в ходе анкетирования ответов на вопросы, касающиеся посещаемости учреждений первичного звена здравоохранения, показал, что жен-

щины посещают медицинские учреждения чаще мужчин, что может свидетельствовать о более внимательном отношении к своему здоровью, а также о большей подверженности к различным видам заболеваний (табл. 6). Можно заметить, что процент прохождения ежегодного медосмотра среди мужчин и женщин примерно одинаковый, что объясняется обязательными направлениями с мест работы и учебы.

Среди возрастных групп наблюдается очевидная динамика – с увеличением возраста растет количество посещений медучреждений. Причинами могут являться: рост числа заболеваний, ослабление иммунитета, накопление токсичных веществ в организме, травмы, полученные в течение жизни. Также можно обратить внимание на процент людей, проходящих ежегодный профилактический медосмотр. Как мы видим, разброс по этому признаку наименьший, что можно объяснить обязательными направлениями на профилактический медосмотр с мест работы и учебы.

Анализ отношения опрошенного населения к здоровому питанию отражен в табл. 7. Суммирование ответов участников анкетирования выявило факт соблюдения здорового питания с большей частотой по мере взросления респондентов (в возрастной группе 20–30 лет респонденты придерживались здорового питания в 4,7 раза реже, нежели в возрастной группе 51–60 лет). Мужчины в 2 раза реже задумываются о пользе употребляемых продуктов питания и важности грамотного составления рациона питания. Вместе с тем с возрастом люди начинают больше следить за режимом питания и пользой потребляемого рациона. С возрастом население становится более уязвимым

к различного рода заболеваниям, что повышает значимость здорового питания и грамотного составления режима питания.

Таблица 7. Отношение населения к здоровому питанию
Table 7. Attitude of the population towards healthy eating

Возрастная группа <i>Age group</i>		Придерживаются здорового питания, % <i>Adhere to a healthy diet, %</i>	Иногда придерживаются здорового питания, % <i>Sometimes adhere to a healthy diet, %</i>	Не придерживаются здорового питания, % <i>Do not adhere to a healthy diet, %</i>
20–30 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	10	21	69
	мужчины <i>male</i>	3	8	48
	женщины <i>female</i>	7	14	21
31–40 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	25	42	33
	мужчины <i>male</i>	11	19	23
	женщины <i>female</i>	14	23	10
41–50 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	37	46	17
	мужчины <i>male</i>	14	18	12
	женщины <i>female</i>	23	28	5
51–60 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	43	52	5
	мужчины <i>male</i>	18	17	3
	женщины <i>female</i>	25	35	2

Таблица 6. Частота посещаемости медицинских учреждений опрошенного населения
Table 6. The frequency of primary care visits among the respondents

Возрастная группа <i>Age group</i>		Редко посещают врачей, % <i>Rarely visit doctors, %</i>	Посещают врачей 2–3 раза в год, % <i>Visit doctors 2–3 times a year, %</i>	Проходят ежегодный медосмотр, % <i>Have an annual medical examination, %</i>	Проходят ежемесячный осмотр, % <i>Have a monthly examination, %</i>
20–30 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	83	7	10	0
	мужчины <i>male</i>	43	3	5	0
	женщины <i>female</i>	40	5	5	0
31–40 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	71	4	25	0
	мужчины <i>male</i>	43	1	10	0
	женщины <i>female</i>	28	3	15	0
41–50 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	54	17	25	4
	мужчины <i>male</i>	33	4	15	1
	женщины <i>female</i>	21	13	10	3
51–60 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	17	35	37	13
	мужчины <i>male</i>	4	14	16	5
	женщины <i>female</i>	13	21	21	8

Анализ результатов по частоте стресса у участников анкетирования отражен в табл. 8 и продемонстрировал одинаковую подверженность стрессу как мужчин, так и женщин. Вместе с тем только пятая часть респондентов отметила наличие в их жизни стресса. Полученные результаты можно объяснить тем, что большинство людей, принявших участие в исследовании, проживает на территории мегаполиса, что является решающим фактором в оценке психического состояния.

Таблица 8. Наличие стресса среди населения

Table 8. The presence of stress in the population

Возрастная группа <i>Age group</i>		Испытывают частый стресс, % <i>Experience stress frequently, %</i>	Испытывают стресс время от времени, % <i>Experience stress occasionally, %</i>	Не испытывают стресс, % <i>Do not experience stress, %</i>
20–30 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	7	59	34
	мужчины <i>male</i>	5	38	18
	женщины <i>female</i>	2	21	16
31–40 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	37	63	0
	мужчины <i>male</i>	21	41	0
	женщины <i>female</i>	16	22	0
41–50 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	37	60	3
	мужчины <i>male</i>	13	38	2
	женщины <i>female</i>	24	22	1
51–60 лет/ <i>years</i>	<i>всего total</i>	13	69	18
	мужчины <i>male</i>	8	36	10
	женщины <i>female</i>	5	33	8

Время от времени люди испытывают стресс в равной степени. Также можно заметить, что возраст, в котором люди наиболее подвержены частому стрессу, составляет 31–50 лет. Допустимые причины: погружение в работу, наличие детей раннего и/или подросткового возраста, большой груз ответственности.

Обсуждение

Из-за глобального старения населения неинфекционные заболевания (НИЗ) в настоящее время находятся в центре внимания национальных и глобальных профилактических усилий [2]. Анализ показателей бремени НИЗ, обусловленных потреблением алкоголя, также включает его влияние на заболевания органов пищеварения и психические, неврологические расстройства и расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, где значительная доля инвалидизации обусловлена потреблением алкоголя

[3, 4]. По оценочным данным, потребление алкоголя стало причиной 1,7 млн смертей от НИЗ (4,3 % всех случаев смерти от НИЗ) и 65,5 млн DALY, обусловленных НИЗ (4,2 % всех DALY, обусловленных НИЗ) [5]. Международное агентство по исследованиям в области рака (IARC) установило прямую зависимость употребления алкоголя на развитие рака полости рта, ротоглотки, пищевода, прямой и толстой кишки, гортани, печени и внутривенных желчных протоков, а также рака молочной железы, что позволяет выделить потребление алкоголя в канцерогенный фактор [6–8].

Введенные государством меры, направленные на снижение продаж и потребления алкогольной продукции, такие как: 1) повышение акцизов на алкогольную продукцию; 2) ограничение рекламы алкогольной продукции; 3) борьба с контрафактной продукцией, безусловно, являются эффективными. Но останавливаться на достигнутом нельзя, что подтверждают цифры заболеваемости и смертности от употребления алкоголя.

Что касается потребления табачной продукции, курильщики сталкиваются с существенно более высокими рисками смертности от многих болезней сердечно-сосудистой системы (например, коронарная болезнь сердца, аневризма аорты, гипертоническая болезнь), органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, пневмония) и новообразований (новообразования легких, ротовой полости, горла, поджелудочной железы, толстого кишечника). Курение табака по-прежнему представляет серьезную опасность для здоровья и становится причиной преждевременной смертности трудоспособного населения РФ.

Необходим комплексный подход к борьбе с курением:

- организация доступной и эффективной медицинской помощи в отказе от курения и информирование населения о результативных методах устранения никотиновой зависимости;
- проведение общественных программ, поощряющих людей бросить курить, создание негативного образа курильщика, пропаганда здорового образа жизни;
- формирование антитабачного сознания у молодежи, в том числе посредством разъяснительной работы с родителями об их ответственности за здоровье детей и необходимости отказа от курения в их присутствии;
- увеличение цен на табачную продукцию;
- создание свободных от табачного дыма зон в местах общественного пользования и постепенное увеличение штрафов за несоблюдение федерального закона о запрете курения в общественных местах;
- демотивирующий дизайн упаковки — простая унифицированная пачка, лишённая визуальной айдентики, например черная пачка сигарет одинаковая для всех брендов, без возможности размещения на ней товарных знаков;
- более детальное изучение проблемы употребления электронных сигарет.

Безусловно, многие вышеперечисленные меры осуществляются, однако несмотря на запреты и номинальное одобрение, население РФ продолжает следовать своим привычкам, нарушая действующее законодательство [9].

Важнейшим инструментом является разработка комплекса мероприятий, направленных на формирование здорового образа жизни у населения, а также правильная организационная работа, направленная на повышение заинтересованности населения в прохождении диспансеризации и профилактических медицинских осмотров. Необходима информационная работа с населением, связанная с разработкой поведенческих факторов, ассоциированных с повышением ответственности гражданина за сохранение личного и общественного здоровья. Для таких нозологических форм, как злокачественные новообразования, диспансеризация и профилактические осмотры являются важнейшим инструментом для своевременного выявления заболеваний на ранних стадиях, что позволяет снизить риск возникновения «тяжелых» (продвинутых) стадий заболевания. Именно поэтому формирование у населения стратегии ведения здорового образа жизни, а также участие государственных структур на всех уровнях и позволяет сформировать единое профилактическое пространство.

Проводя анализ аналогичных исследований в развитых странах (США, Великобритания, Япония), можно увидеть более заметные гендерные различия, а также существенное отставание в продолжительности жизни. Это касается как населения, употребляющего табак и алкоголь, так и населения без вредных привычек. Если в США до 80 лет доживает 61 % 30-летних мужчин и 70 % женщин, то в России – лишь 37 % и 57 % соответственно. Аналогичные значения для курильщиков существенно ближе, что дополнительно подтверждает существование в России, помимо курения, и других факторов, существенно снижающих продолжительность жизни, в том числе обусловленных образом жизни (злоупотребление алкоголем,

несбалансированный рацион питания, несвоевременные медицинские осмотры и др.) [10].

Необходимо преодолеть массовые стереотипы мышления и поведения, связанные с недооценкой важности таких социальных ценностей, как здоровье и здоровый образ жизни, которые способствуют развитию личности, успешной карьере и достижению жизненных целей [11].

Заключение

В современном обществе из-за высокого темпа жизни граждане безответственно относятся к своему здоровью. Это подтверждают результаты проведенного анкетирования, а также рост заболеваемости и выявление у большого числа пациентов факторов риска развития ХИНЗ.

Что касается участия системы здравоохранения, то пропаганда здорового образа жизни является неотъемлемой частью работы государства для воспитания здорового поколения. Необходима популяризация здорового образа жизни через лидеров мнений для разных возрастных групп в соответствии с их личностными и социальными ценностями.

Также важно понимать, что помимо участия всех отраслей государства в формировании профилактической медицины, необходимо прививать населению необходимость самостоятельно заботиться о собственном здоровье. Рациональное питание, физическая активность (прогулки, бег, занятия спортом), ограничение употребления алкоголя и табачной продукции создают здоровую модель поведения и, как следствие, уменьшают риск развития НИЗ.

Важным фактором является общее психическое состояние работоспособного населения. Комфортные условия труда, его достойная оплата, адекватный режим работы и отдыха, а также умение справляться со стрессовыми ситуациями позволяют людям уделять время своему здоровью и способствуют развитию социально-культурных потребностей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Костин Ф.Н. Формирование единой профилактической среды в детской онкологии-гематологии: Что можно сделать? Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2022;21(2):167–70. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-2-167-170. [Kostin F.N. Formation of a single preventive environment in children's oncology-hematology: what can be done? *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2022;21(2):167–70. (In Russ.)].
2. Кайгородова Т.В., Крюкова И.А. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие неинфекционных заболеваний (аналитический обзор). *Общественное здоровье*. 2021;1(2):7–11. [Kaigorodova T.V., Kryukova I.A. The impact of alcohol abuse on the development of non-communicable diseases (analytical review). *Obshchestvennoye zdorov'ye = Public Health*. 2021;1(2): 7–11. (In Russ.)].
3. Hill C. Alcohol et risque de cancer. *Gérontologie et société: cahiers de la Fondation nationale de gerontology*. 2003;105(2):59–67. doi: 10.3917/GS.105.0059.
4. Zatonski W., Sulkowska U., Manczuk M., Rehm J., Lowenfels A.B., La Vecchia C. Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to central and eastern Europe. *Eur Addict Res*. 2010;16:193–201. doi: 10.1159/000317248.
5. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. World Health Organization, 2018. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/274603>.
6. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 96 – Alcohol consumption and ethyl carbamate. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2007. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E – Personal habits and indoor combustions. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2009.
7. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 96. Alcohol consumption and ethyl carbamate. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010.
8. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 100E. Personal habits and indoor combustions. A review of human carcinogens. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012.
9. Новоселова Е.Н. Борьба с курением как фактор формирования здорового образа жизни. *Вестник Московского университета. Серия 18. Социология и политология*. 2019;25(4):309–24. doi: 10.24290/1029-3736-2019-25-4-309-324. [Novoselova E.N. Fight against smoking as a factor of healthy lifestyle. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 18. Sotsiologiya i politologiya = Moscow State University Bulletin. Series 18. Sociology and Political Science*. 2019;25(4):309–24. (In Russ.)].
10. Кузнецова П.О. Курение как фактор сокращения ожидаемой продолжительности жизни в России. *Демографическое обозрение*. 2019;6(3):31–57. [Kuznetsova P.O. Smoking as a factor in reducing life expectancy in Russia. *Demograficheskoye obozreniye = Demographic Review*. 2019;6(3):31–57. (In Russ.)].
11. Тарасов В.С. Эффективность мер профилактики и борьбы с курением в Беларуси. *Социологический альманах*. 2010;1:322. [Tarasov V.S. The effectiveness of measures to prevent and combat smoking in Belarus. *Sotsiologicheskii al'manakh = Sociological Almanac*. 2010;1:322. (In Russ.)].

Статья поступила в редакцию: 06.07.2023. Принята в печать: 06.10.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.07.2023. Accepted for publication: 06.10.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-55-62>



Токсические осложнения высоких доз треосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Т.З. Алиев¹, Е.Б. Мачнева^{1,2}, И.О. Костарева¹, К.А. Сергеенко¹, Н.А. Бурлака¹, Л.М. Кудаева³, Т.И. Потёмкина¹, Ю.В. Лозован², Д.С. Смирнова¹, А.С. Слинин⁴, К.И. Киргизов¹, С.Р. Варфоломеева¹

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

²РДКБ – филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4;

⁴ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Теймур Зейнал оглы Алиев timaliev118@gmail.com

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухлевых заболеваний. Аутологичная (ауто) и аллогенная (алло) ТГСК улучшают исходы у пациентов со злокачественными новообразованиями солидной и гематологической природы. Токсичность режимов кондиционирования перед ТГСК нередко является лимитирующим фактором для успешных исходов трансплантации. Наиболее частыми проявлениями висцеральной и тканевой токсичности являются эпителиальная (дерматологическая и мукозальная) токсичность, гепатотоксичность и нейротоксичность. Снижением частоты развития токсических осложнений препаративных режимов, предшествующих ТГСК, являются оптимизация сопроводительной терапии и индивидуализированный подбор доз химиопрепаратов. В нашем исследовании среди выполненных в 2021–2022 гг. ТГСК в 119 случаях использовались треосульфан-содержащие препаративные режимы. Дерматологическая токсичность диагностирована в 80,0 %, мукозит – в 100 %, гепатотоксичность – в 18,5 % наблюдений, неврологической токсичности зарегистрировано не было.

Ключевые слова: высокодозная химиотерапия, дети, кожа, мукозит, осложнения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, токсичность, треосульфан

Для цитирования: Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеенко К.А., Бурлака Н.А., Кудаева Л.М., Потёмкина Т.И., Лозован Ю.В., Смирнова Д.С., Слинин А.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Токсические осложнения высоких доз треосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):55–62.

Информация об авторах

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ – филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

К.А. Сергеенко: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Н.А. Бурлака: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dreamfull2009@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

Л.М. Кудаева: студент лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, e-mail: lkudaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

Т.И. Потёмкина: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: TanyaBukharova0802@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

Д.С. Смирнова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stratostat55@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

А.С. Слинин: научный сотрудник отдела исследований острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: eukariot03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток 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

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

Т.З. Алиев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Е.Б. Мачнева, Н.А. Бурлака, Л.М. Кудяева, Т.И. Потёмкина, Ю.В. Лозован, Д.С. Смирнова, А.С. Слинин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы

И.О. Костарева, К.А. Сергеенко, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

T.Z. Aliev¹, E.B. Machneva^{1, 2}, I.O. Kostareva¹, K.A. Sergeenko¹, N.A. Burlaka¹, L.M. Kudaeva³, T.I. Potemkina¹, Yu.V. Lozovan¹, D.S. Smirnova¹, A.S. Slinin⁴, K.I. Kirgizov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; ³Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; ⁴Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment method for a number of severe malignant and non-tumor diseases. Autologous (auto) and allogeneic (allo) HSCT improves outcomes in patients with solid and hematological malignancies. The toxicity of conditioning regimens before HSCT is often a limiting factor for successful transplant outcomes. The most common manifestations of visceral and tissue toxicity are epithelial (dermatological and mucosal) toxicity, hepatotoxicity, and neurotoxicity. Reducing the incidence of toxic complications of preparative regimens preceding HSCT is the optimization of accompanying therapy, and individualized selection of doses of chemotherapy. In our study, among 119 HSCT cases performed in 2021–2022, treosulfan-containing preparative regimens were used. Dermatological toxicity was diagnosed in 80.0 %, mucositis – in 100 %, hepatotoxicity – in 18.5 % of observations, no neurological toxicity was recorded.

Key words: high-dose chemotherapy, children, skin, mucositis, complications, hematopoietic stem cell transplantation, toxicity, treosulfan

For citation: Aliev T.Z., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Burlaka N.A., Kudaeva L.M., Potemkina T.I., Lozovan Yu.V., Smirnova D.S., Slinin A.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):55–62.

Information about the authors

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: kostareva_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: karina_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

N.A. Burlaka: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: dreamfull2009@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

L.M. Kudaeva: Student of the Faculty of Medicine at A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, e-mail: lkudaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

T.I. Potemkina: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: TanyaBukharova0802@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

D.S. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: stratostat55@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

A.S. Slinin: Researcher Department of Acute Lymphoblastic Leukemia Research at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: eukariot03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

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, Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation 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: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: 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, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

Authors' contributions

T.Z. Aliyev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

E.B. Machneva, N.A. Burlaka, L.M. Kudaeva, T.I. Potemkina, Yu.V. Lozovan, D.S. Smirnova, A.S. Slinin: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, analysis of the data obtained, preparation of a list of references

I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, K.I. Kirgizov: article design development, preparation of a list of references, composing a resume

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: scientific editing 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.

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

Актуальность

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным и нередко единственным радикальным методом терапии ряда злокачественных и тяжелых неопухолевых заболеваний. Аутологичная (ауто) и аллогенная (алло) ТГСК улучшают исходы лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) солидной и гематологической природы. При этом химиотерапевтические агенты, которые используются в различных режимах кондиционирования перед ТГСК, могут инициировать развитие целого спектра осложнений. Наиболее частыми среди них являются различные проявления висцеральной и тканевой токсичности. Ассоциированная с предтрансплантационными режимами кондиционирования лекарственная токсичность служит одной из важных проблем ведения пациентов в пред- и посттрансплантационном периоде [1–3]. Чаще всего наблюдается эпителиальная, в том числе дерматологическая, токсичность химиотерапии (ХТ) у пациентов после ТГСК, однако нередко отмечается токсическое поражение печени, нервной системы, почек и других органов и тканей.

Мукозит

Мукозит относится к одному из наиболее частых проявлений острой эпителиальной токсичности, связанной с ХТ, которая возникает в раннем посттрансплантационном периоде. Проявлениями химиоиндуцированного поражения слизистой оболочки полости рта могут быть ее воспаление, кровотечение из десен, боль на фоне воспаления, изменение вкусовых ощущений и, как следствие, — затруднение приема пищи и жидкости [4].

Частота встречаемости орального мукозита составляет в среднем от 20 до 40 % среди пациентов, получающих цитотоксическую ХТ в стандартных дозах, и достигает 80 % у больных после ТГСК, особенно у получивших миелоаблативный препаративный режим, лучевую терапию, а также метотрексат для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5].

Гепатотоксичность

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частым случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени — повреждение, вызванное приемом химиотерапевтических препаратов. Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинкразией, возможности

лекарственной коррекции и/или лечения ее весьма ограничены. В большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможны без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов.

Дерматологическая токсичность

Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК, могут вызывать различные поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Существует несколько теорий относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, влияние трения кожи, травматизации, градиента температуры), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Более чем у 50 % больных наблюдается диффузная эритема с последующей десквамацией эпителия и гиперпигментацией. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с ХТ, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи. Согласно данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society of Blood and Marrow Transplantation, EBMT), практически у каждого пациента после ТГСК развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки (табл. 1) [1, 6].

Неврологическая токсичность

Ряд химиотерапевтических агентов, включаемых в режимы предтрансплантационного кондиционирования, способны вызывать различные проявления нейротоксичности. Наибольшей нейротоксичностью обладают такие препараты, как бусульфан, тиотепа, флударабин [6]. В сравнении с бусульфаном нейротоксичность у пациентов, получающих треоосульфан, встречается реже за счет более низкого потенциала треоосульфана и его активного метаболита моноэпоксида проникать через гематоэнцефалический барьер.

В целом к химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические проявления, относят: цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, треоосульфан, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепа. Безусловно, это лишь часть токсичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире [1].

Таблица 1. Группы осложнений после ТГСК, затрагивающие кожу и ее придатки [6]

Table 1. Groups of complications after HSCT affecting the skin and its appendages [6]

Группа осложнений <i>Complication group</i>	Повреждающий/этиологический фактор <i>Damaging factor</i>	Проявления <i>Manifestations</i>
Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия <i>Drug toxicity and drug allergy</i>	Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия вызвана приемом антибиотиков и/или других лекарственных средств <i>Drug toxicity is most often caused by the conditioning regimen; allergies are caused by antibiotics or other drugs</i>	Проявления могут широко варьировать от локализованной эритемы до эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Проявления могут быть неспецифичны <i>Manifestations can vary widely from localized erythema to epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Manifestations may be nonspecific</i>
РТПХ <i>Graft-versus-host disease (GVHD)</i>	Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ <i>Immune factors for the development of acute and chronic GVHD</i>	При острой кожной РТПХ поражаются главным образом эпидермис кожи и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, волосы, ногти <i>In acute skin GVHD, the epidermis of the skin and the mucous membrane of the oral cavity are mainly affected. Chronic GVHD can affect all layers of the skin, including the epidermis, dermis and subcutaneous tissue, hair, and nails</i>
Инфекционные поражения <i>Infectious skin lesions</i>	Вирусное поражение (цитомегаловирус, HHV6, <i>Varicella zoster</i>), грибковое (дерматофиты, реже <i>Aspergillus</i> или <i>Mucor</i>), бактериальное <i>Viral damage (CMV, HHV6, Varicella zoster), fungal (dermatophytes, rarely Aspergillus or Mucor), bacterial</i>	Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими <i>Rashes are polymorphic, may be nonspecific</i>
Онкологические заболевания кожи <i>Skin cancer</i>	Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный рак и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания <i>Skin cancer (basal cell, squamous cell carcinoma and melanoma) and relapse of a major malignant disease</i>	Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания. Чаще проявления диагностируются в отдаленном периоде после ТГСК <i>Histological picture characteristic of cancer. Most often, manifestations are diagnosed in the late period after HSCT</i>

Миелоаблативные режимы кондиционирования при алло-ТГСК и ауто-ТГСК включают фракционированное тотальное облучение тела, миелоаблативные дозы бусульфана в сочетании с высокими дозами цитостатиков, таких как этопозид, флударабин, мелфалан, тиотепа, циклофосфамид [7]. Применение высоких доз бусульфана ассоциировано со значительным профилем токсичности, в частности с печеночной, легочной и нейротоксичностью. Треосульфана является алкилирующим агентом, обладающим как миелоаблативными, так и иммуносупрессивными свойствами. В последнее десятилетие треосульфана все чаще используется в различных схемах высокодозной ХТ (ВДХТ) перед алло- и ауто-ТГСК у детей со ЗНО и незлокачественными заболеваниями. J. Wachowiak et al. в 2002 г. впервые описали клиническое применение треосульфана в составе режимов кондиционирования у детей [7]. Чаще всего сообщалось о токсическом воздействии препарата на кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, а также на печень [8]. Опубликованные клинические исследования показывают, что треосульфана, являющийся структурным аналогом бусульфана, в высоких дозах демонстрирует значительные миелоаблативные и иммунодепрессивные свойства, а также противоопухолевую активность в случае гематологических и солидных ЗНО [9–11], при этом имеет в целом меньший токсический профиль [12]. В исследованиях ЕВМТ демонстрируются эффективность и безопасность терапевтических схем на основе треосульфана для детей с гематологическими и солидными ЗНО [6, 9]. При этом важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, нозологию и предлеченность для расчета оптимальной дозы препарата.

Так, М.У.Е.С. van der Stoep et al. в 2017 г. было опубликовано многоцентровое проспективное исследование, в котором рассмотрены фармакокинетика треосульфана и взаимосвязь токсических проявлений у 77 детей с гематологическими ЗНО. Были отмечены осложнения у пациентов, получавших высокодозный треосульфана более 13 г/м²/сут, — дерматологическая токсичность до III степени, мукозит до III степени. Корреляции между использованием треосульфана и параметрами раннего посттрансплантационного периода (функция трансплантата, острая РТПХ и донорский химеризм на +30, +100, +360-е дни от ТГСК) отмечено не было [13].

Также в данной работе был описан более высокий уровень токсичности треосульфана в режиме кондиционирования перед ТГСК у детей в возрасте до 12 месяцев. Данный феномен G.L. Kearns et al. в 2003 г. связали с особенностями функции почек у детей до года. Скорость клубочковой фильтрации быстро увеличивается в течение первых 2 недель жизни, но взрослых значений она достигает только после 12 месяцев. Приблизительно 25 % треосульфана выводится через почки в неизменном виде, неполное созревание почечной функции у детей младшего возраста может являться причиной более низкого клиренса треосульфана [13, 14]. М.Е. Scheulen et al. в 2000 г. предположили, что наблюдение высоких токсических проявлений у детей до года жизни можно объяснить метаболическим ацидозом, связанным с высвобождением большого количества метансульфоновой кислоты во время активации треосульфана, что вызывает ингибирование рН-зависимой трансформации треосульфана [15]. Большинство протоколов кондиционирования рекомендуют коррекцию

дозы треоосульфана для пациентов первого года жизни до 10 г/м²/сут или 12 г/м²/сут для снижения токсичности [13]. Однако этиологическая значимость повышенной токсичности исключительно треоосульфана доказана не была, так как в кондиционировании у некоторых пациентов в исследовании также был задействован этопозид, в связи с чем нельзя исключить реакцию на комбинацию двух токсичных агентов [16].

В связи с данными опубликованных исследований, демонстрирующих противоопухолевую эффективность и приемлемый профиль токсичности треоосульфана, в нашем Центре, согласно протоколам терапии, почти у половины пациентов как перед ауто-, так и перед алло-ТГСК препарат был включен в режимы кондиционирования с последующей оценкой токсичности терапии.

Материалы и методы

В отделении детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2021–2022 гг. (24 мес) проведены ТГСК 253 детям, при этом у 119 пациентов (72 мальчика и 47 девочек) применялись треоосульфан-содержащие режимы кондиционирования. Медиана возраста пациентов составила 109,5 (9–210) мес.

Высокие дозы треоосульфана медак, ГмбХ (Treoosulfan medak, GmbH) использовались в режимах кондиционирования у 99 больных перед ауто-ТГСК: у 75 пациентов с нейробластомой (применялись протоколы Children's Oncology Group (COG) и NB2004 Trial Protocol (NB)), у 23 – с саркомой Юинга (использовались протоколы Ewing's sarcoma RESTART 2017 (ESR) и EURO EWING 2012 (EE)), у 1 больного с плевропульмональной бластомой (по согласованию с Pleuropulmonary blastoma registry (PPB-registry)). Всем пациентам в препаративные режимы согласно протоколам были включены треоосульфан и мелфалан, кондиционирование проводилось на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Пациентам с гематологическими ЗНО перед алло-ТГСК в 20 случаях проводился предтрансплантационный режим кондиционирования с включением высоких доз треоосульфана: 1 пациенту с острым лимфобластным лейкозом (протоколы Berlin–Frankfurt–Munster (ALL IC-BFM 2002) и Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin (MB)) ввиду выявленных неврологических нарушений в целях снижения токсичности бусульфана был конвертирован на треоосульфан; у 10 больных острым миелоидным лейкозом препаративный режим был основан на использовании треоосульфана и тиотепы; у 9 детей с бифенотипическим лейкозом перед трансплантацией использовался препаративный режим с включением тотального облучения тела, треоосульфана и мелфалана. Инициальные характери-

Таблица 2. Инициальные характеристики пациентов, получивших в режиме кондиционирования высокие дозы треоосульфана

Table 2. Initial characteristics of patients who received high doses of treosulfan in the conditioning regimen

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Пол (n = 119): Gender:		
мужской male	72	60,5
женский female	47	39,5
Возраст, месяцы: Age, months:		
разброс spread	9–210	
медиана median	109,5	
Вид ТГСК (n = 119): Type HSCT:		
ауто-ТГСК auto-HSCT	99	83,0
алло-ТГСК allo-HSCT	20	17,0
Нозологическая структура группы пациентов с солидными ЗНО, получивших в режиме кондиционирования треоосульфан (n = 99): Nosological structure of a group of patients with solid cancer who received treosulfan as a conditioning regimen:		
нейробластома neuroblastoma	75	75,7
саркома Юинга Ewing's sarcoma	23	23,3
плевропульмональная бластома pleuropulmonary blastoma	1	1,0
Нозологическая структура группы пациентов с гематологическими ЗНО, получивших в режиме кондиционирования треоосульфан (n = 20): Nosological structure of a group of patients with hematological malignancies who received treosulfan in the conditioning regimen:		
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	1	5,0
острый миелобластный лейкоз acute myeloblastic leukemia	9	45,0
бифенотипический лейкоз biphenotypic leukemia	10	50,0

стики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Суммарная доза треоосульфана медак (максимальная/редуцированная) в зависимости от соматического статуса, возраста пациентов, нозологии, объема кондиционирования варьировалась от 36 до 42 г/м². Ранняя токсичность, связанная с режимом кондиционирования, фиксировалась в течение первых 28 дней после ТГСК. Оценивались наиболее частые виды токсичности – эпителиальная, печеночная, кожная и неврологическая.

Для оценки степени тяжести мукозита использовалась шкала критериев токсичности National Cancer Institute Common toxicity Criteria (NCICTC) (табл. 3).

Для оценки тяжести гепатотоксичности применялись критерии Национального института изучения рака National Cancer Institute (NCI) (табл. 4) [17, 18].

Таблица 3. Критерии степени тяжести токсичности NCICTC

Table 3. Toxicity Severity Criteria NCICTC

Степень тяжести Severity	Клинические проявления Clinical manifestations
I	Гиперемия слизистой оболочки <i>Hyperemia of the mucous membrane</i>
II	Единичные эрозии на слизистой оболочке <i>Single erosions on the mucous membrane</i>
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме <i>Multiple confluent erosions that bleed easily with minimal injury</i>
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения <i>Tissue necrosis; life-threatening spontaneous bleeding</i>
V	Смерть <i>Death</i>

Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности NCI

Table 4. Criteria of the hepatotoxicity severity according to the NCI

Показатель Parameter	Степень гепатотоксичности Degree of hepatotoxicity			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза <i>Alkaline phosphatase</i>	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	> 5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Общий билирубин <i>Total bilirubin</i>	< 1,5 ВГН/ULN	1,5–3 ВГН/ULN	3–10 ВГН/ULN	10 ВГН/ULN
Гамма-глутамилтранспептидаза <i>Gamma-glutamyl trans-peptidase</i>	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Аланинаминотрансфераза <i>Alanine aminotransferase</i>	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Аспаратаминотрансфераза <i>Aspartate aminotransferase</i>	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Печеночная недостаточность <i>Liver failure</i>	Нет <i>No</i>	Нет <i>No</i>	Астериксис (порхающий тремор) <i>Asterixis (fluttering tremor)</i>	Тяжелая энцефалопатия, кома <i>Severe encephalopathy, coma</i>
Портальный кровоток <i>Portal blood flow</i>	Норма <i>Norma</i>	Снижен <i>Reduced</i>	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит <i>Retrograde blood flow, EVV/ascites</i>	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства <i>Condition requiring emergency surgery</i>

Примечание. ВГН – верхняя граница нормы; ВРВП – варикозное расширение вен пищевода/желудка.

Note. ULN – upper limit of normal; EVVP – varicose veins of the esophagus/stomach.

Результаты и обсуждение

У всех 119 (100 %) включенных в исследование пациентов отмечалось развитие мукозита: у 104 (87,4 %) – I–II степени, у 15 (12,6 %) – III степени. Мукозит IV степени не наблюдался ни у одного из больных. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым до 68 % пациентов после ауто-ТГСК и до 98 % после алло-ТГСК страдают орофарингеальным мукозитом разной степени тяжести [6].

Печеночная токсичность I–III степени наблюдалась у 22 (18,5 %) больных, тяжелой веноокклюзионной болезни/синусоидального синдрома обструкции, согласно модифицированным Сизтлским критериям, не было отмечено ни у одного из пациентов.

Дерматологическая токсичность, включающая эритематозную сыпь, гиперпигментацию и шелушение кожи, наблюдалась у 94 (80,0 %) больных. Достаточно высокая распространенность дермато-

логической токсичности указывает на значительную уязвимость кожного эпителия в отношении воздействия химиотерапевтических агентов, что диктует необходимость ранних профилактики и начала терапии поражений кожи.

Согласно данным литературы, распространенность всех неврологических осложнений после ТГСК колеблется от 8 до 65 % в зависимости от условий трансплантации, популяции пациентов. Среди неврологических осложнений трансплантации значимую роль играет нейротоксичность, в том числе препаративных режимов [6]. В нашем исследовании неврологическая симптоматика не была отмечена ни у одного больного на фоне применения тресульфана в режимах кондиционирования, что согласуется с литературными данными о его низком профиле нейротоксичности.

Нефрологическая, легочная и другие виды висцеральной токсичности также не были отмечены среди пациентов, включенных в наше исследование. Частота развития химиоиндуцированной токсичности представлена в табл. 5.

Результаты оценки токсичности тресульфан-содержащих режимов кондиционирования в нашем исследовании показали, что частота встречаемости токсических осложнений соответствует опубликованным ранее данным международных исследований. Практически у всех пациентов наблюдалась эпителиальная токсичность, у части из них – печеночная. Поиск более эффективных методов профилактики и лечения подобных осложнений является важной задачей как ученых, так и клиницистов. Помимо совершенствования сопроводительной терапии перспективным фактором профилактики тяжелой химиоиндуцированной токсичности после ТГСК

Таблица 5. Химиоиндуцированная токсичность у пациентов после ТГСК

Table 5. Chemo-induced toxicity in patients after HSCT

Показатель <i>Parameter</i>	Значение показателя <i>Parameter value</i>	
	абс. <i>abs.</i>	%
Мукозит (<i>n</i> = 119): <i>Mucositis:</i>		
I–II степени <i>I degree</i>	104	87,4
III степени <i>III degree</i>	15	12,6
Гепатотоксичность (<i>n</i> = 119): <i>Hepatotoxicity:</i>		
нет <i>no</i>	97	81,5
есть <i>yes</i>	22	18,5
Дерматологическая токсичность (<i>n</i> = 119): <i>Dermatological toxicity:</i>		
без проявлений <i>without manifestations</i>	25	20,0
токсичность в виде эритемы, шелушения, гиперпигментации <i>toxicity in the form of erythema, peeling, hyperpigmentation</i>	94	80,0

представляется использование оптимальных режимов кондиционирования и индивидуализированный подбор доз химиопрепаратов.

В настоящее время во многие протоколы кондиционирования включается треосульфан как эффективный противоопухолевый и миелоаблативный препарат [19–21], однако использование высоких доз

треосульфана также может привести к таким осложнениям, как мукозит (от умеренной до тяжелой степени), кожная токсичность, гепатотоксичность. Важно проводить коррекцию доз препарата в зависимости от параметров как самого пациента, так и сопутствующих факторов, но при этом оставаться в рамках кумулятивных и эффективных доз.

Заключение

У большинства пациентов после ТГСК развиваются химиоиндуцированные проявления висцеральной и тканевой токсичности, затрагивающие чаще всего кожу и ее придатки, слизистую оболочку полости рта и пищеварительного тракта, печень и нервную систему. Эти осложнения могут не только значительно нарушать самочувствие и качество жизни больного, но и в зависимости от степени выраженности представлять опасность для их здоровья и жизни. Точный учет, своевременная профилактика, диагностика и лечение данных осложнений могут способствовать повышению эффективности ТГСК. Токсические проявления высоких доз треосульфана при ауто- и алло-ТГСК не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни пациентов, но и могут быть крайне опасными для их здоровья и жизни, поэтому их диагностика и лечение являются одной из важных составляющих повседневной практики врачей трансплантационных центров. Для оптимизации режимов кондиционирования и поиска способов снижения их токсичности необходимо проведение дальнейших исследований частоты и особенности течения вызванных ими осложнений у детей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):184–92. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192. [Aliev T.Z., Machneva E.B., Sidorova N.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii* = *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2020;19(2):184–92. (In Russ.)].
- Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.П. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):500–8. <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2148>. [Belysheva T.S., Aliev T.Z., Valiev T.T., Machneva E.B., Sidorova N.V., Murashkin N.N., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.P. Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases. *Voprosy sovremennoj pediatrii* = *Current Pediatrics*. 2020;19(6):500–8. (In Russ.)].
- Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(3):524–9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
- Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E.D. National Institutes of Health Consensus Development Project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):389–401.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- Epstein J.B., Schubert M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2003;17(12):1767–79; discussion 1779–82, 1791–2. PMID: 14723014.
- Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer, 2019. PMID: 32091673.
- Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Górczyńska E., Choma M., Grund G., Peters C.; EBMT Pediatric Diseases Working Party. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46(12):1510–8. doi: 10.1038/bmt.2010.343.
- Główska F.K., Romański M., Wachowiak J. High-dose treosulfan in conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Investig Drugs*. 2010;19(10):1275–95. doi: 10.1517/13543784.2010.517744. PMID: 20836619.
- Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Górczyńska E., Choma M., Grund G., Peters C. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT Pediatric Diseases Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:1510–8. doi: 10.1038/bmt.2010.343.
- Slatter M.A., Boztug H., Pötschger U., Sykora K.-W., Lankester A., Yaniv I., Sedlacek P., Glogova E., Veys P., Gennery A.R., Peters C., Inborn Errors EBMT, Parties PDW. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:1536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.171.
- Morillo-Gutierrez B., Beier R., Rao K., Burroughs L., Schulz A., Ewins A.M., Gibson B., Sedlacek P., Krol L., Strahm B., Zaidman I., Kalwak K., Talano J.A., Woolfrey A., Fraser C., Meyts I., Müller I., Wachowiak J., Bernardo M.E., Veys P., Sykora K.W., Gennery A.R., Slatter M. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. *Blood*. 2016;128(3):440–8. doi: 10.1182/blood-2016-03-704015. Erratum in: *Blood*. 2016;128(21):2585. PMID: 27216217.
- Ten Brink M.H., Zwaveling J., Swen J.J., Bredius R.G., Lankester A.C., Guchelaar H.J. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. *Drug Discov Today*. 2014;19(10):1572–86. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.005.
- Van der Stoep M.Y.E.C., Bertaina A., Ten Brink M.H., Bredius R.G., Smiers F.J., Wanders D.C.M., Moes D.J.A.R., Locatelli F., Guchelaar H.J., Zwaveling J., Lankester A.C. High interpatient variability of treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric HSCT: a prospective multicentre study. *Br J Haematol*. 2017;179(5):772–80. doi: 10.1111/bjh.14960.
- Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.S., Kauffman R.E. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157–67. doi: 10.1056/NEJMra035092.
- Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C., Casper J., Freund M., Josten K.M., Bornhäuser M., Ehninger G., Berdel W.E., Baumgart J., Harstrick A., Bojko P., Wolf H.H., Schindler A.E., Seeber S. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res*. 2000;6(11):4209–16. PMID: 11106234.
- Rosman I.S., Lloyd B.M., Hayashi R.J., Bayliss S.J. Cutaneous effects of thiopeta in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):575–8. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.037.
- Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer therapy. *Malignant tumors*. 2020;10(3s2-2):52–65. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40.
- Иваников И.О., Виноградова Н.Н., Крашенков О.П., Коцелапова Э.Ю., Григорьева Ю.В., Мясникова Е.В., Пикунова И.Н. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(4):7–15. doi: 10.17116/dokgastro202090417. [Ivanikov I.O., Vinogradova N.N., Krashenkov O.P., Kotselapova E.Yu., Grigorieva Yu.V., Myasnikova E.V., Pikunova I.N. Treatment of the chemotherapy induced hepatotoxicity. *Dokazatel'naya gastroenterologiya* = *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2020;9(4):7–15. (In Russ.)].
- Levi M., Stemmer S.M., Stein J., Shalgi R., Ben-Aharon I. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. *Oncotarget*. 2018;9(27):19317–27. doi: 10.18632/oncotarget.25029.
- Feit P.W., Rastrup-Andersen N., Matagne R. Studies on epoxide formation from (2S,3S)-threitol 1,4-bismethanesulfonate. The preparation and biological activity of (2S,3S)-1,2-epoxy-3,4-butanediol 4-methanesulfonate. *J Med Chem*. 1970;13(6):1173–5. doi: 10.1021/jm00300a034. PMID: 5479859.
- Romański M., Ratajczak W., Główska F. Kinetic and mechanistic study of the pH-dependent activation (epoxidation) of prodrug treosulfan including the reaction inhibition in a borate buffer. *J Pharm Sci*. 2017;106:1917–22. doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.018.

Статья поступила в редакцию: 06.09.2023. Принята в печать: 19.10.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.09.2023. Accepted for publication: 19.10.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-63-69>

Нейробластомы очень высокого прогностического риска: гистологические, иммунофенотипические и генетические характеристики. Обзор литературы и собственные наблюдения

А.В. Тараканова, А.С. Шарлай, А.Е. Друй, Д.М. Коновалов

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

Контактные данные: Александра Васильевна Тараканова sequaciou@gmail.com

Отличительной чертой группы периферических нейробластических опухолей является их клиническая гетерогенность, варьирующая от спонтанного регресса опухоли до широко распространенного процесса, который часто устойчив к мультимодальным методам лечения. Несмотря на значительный прогресс в терапии, около 40 % пациентов с нейробластомой высокого риска умирают от рецидива заболевания при полном ответе после 1-й линии терапии. Эти 40 % считаются группой очень высокого риска, требующей интенсификации режимов терапии с момента постановки диагноза. Предметом повышенного научного и практического интереса является поиск гистологических и молекулярных предиктивных признаков этой группы для подбора корректной стратегии лечения.

Ключевые слова: нейробластома, MYC, TERT, ATRX, oct4, амплификация *c-myc*

Для цитирования: Тараканова А.В., Шарлай А.С., Друй А.Е., Коновалов Д.М. Нейробластомы очень высокого прогностического риска: гистологические, иммунофенотипические и генетические характеристики. Обзор литературы и собственные наблюдения. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):63–9.

Информация об авторах

А.В. Тараканова: врач-патологоанатом отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sequaciou@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

А.С. Шарлай: врач-лабораторный генетик отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: sova.vtumane@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

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>

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

Вклад авторов

А.В. Тараканова: разработка концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, подготовка иллюстративного материала, сбор данных, написание текста рукописи

А.С. Шарлай: разработка концепции и дизайна статьи, предоставление иллюстративного материала, сбор данных

А.Е. Друй: научное редактирование статьи

Д.М. Коновалов: разработка концепции и дизайна статьи, сбор данных, научное редактирование статьи

Extremely high prognostic risk group of neuroblastic tumors: histological, immunophenotypic and genetic characteristics. Literature review and own observations

A.V. Tarakanova, A.S. Sharlai, A.E. Druy, D.M. Kononov

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

Clinical heterogeneity appears to be one of the most characteristic feature of the group of peripheral neuroblastic tumors, ranging from spontaneous tumor regression to a widespread process, often resistant to multimodal therapeutic strategies. Despite significant progress in treatment, about 40 % of patients with high-risk neuroblastoma die from disease recurrence after complete response to first-line therapy. These 40 % are considered a “extremely high” risk group requiring intensification of therapeutic regimens from the time of diagnosis. Histological and molecular predictive features of this group are of high scientific and practical interest for the correct therapy.

Key words: neuroblastoma, MYC, TERT, ATRX, oct4, *c-myc* amplification

For citation: Tarakanova A.V., Sharlai A.S., Druy A.E., Kononov D.M. Extremely high prognostic risk group of neuroblastic tumors: histological, immunophenotypic and genetic characteristics. Literature review and own observations. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):63–9.

Information about the authors

A.V. Tarakanova: Pathologist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sequaciou@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9496-3136>

A.S. Sharlai: Laboratory Geneticist Pathological Anatomical Department at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: sova.vtumane@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5354-7067>

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>

D.M. Kononov: 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: pathmorf@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7732-8184>

Authors' contributions

A.V. Tarakanova: concept development and article design, review of publications on the topic of the article, preparation of illustrative material, data collection, writing the text of the article

A.S. Sharlai: concept development and article design, provision of illustrative material, data collection

A.E. Druy: scientific editing of the article

D.M. Konovalov: concept development and article design, data collection, scientific editing 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

Группа периферических нейробластических опухолей (пНО), включающая нейробластому (НБ), ганглионейробластому и ганглионейрому, представлена наиболее часто встречающимися экстракраниальными опухолями у детей. Отличительной чертой пНО является клиническая гетерогенность, варьирующая от спонтанного регресса опухоли у ~50 % младенцев до широко распространенного процесса, часто устойчивого к мультимодальным методам лечения, таким как химиолучевая терапия, высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и иммунотерапия, на которые приходится до 15 % опухоль-ассоциированной смертности в детском возрасте.

Первая классификация International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) была предложена в 1984 г. командой Shimada et al. [1], она заложила основу риск-стратификации НБ в зависимости от возраста. В дальнейшем в классификацию были интегрированы гистологические критерии, разделившие все пНО на 2 основные прогностические группы: с благоприятными гистологическими (БГ) и с неблагоприятными гистологическими (НГ) характеристиками [2].

Выделение категории НГ, соответствующей клиническим группам промежуточного и высокого риска рецидива, основано на сочетании 3 факторов:

- гистологический подтип (недифференцированная, низкодифференцированная, дифференцирующаяся НБ; нодулярная ганглионейробластома);
- возраст пациента на момент постановки диагноза (до 18 месяцев жизни; от 18 месяцев до 5 лет; старше 5 лет);
- митотико-кариоретический индекс (МКИ) (высокий, промежуточный; любой для недифференцированной НБ).

Пациенты с БГ в подавляющем большинстве случаев имеют отличный прогноз. Группа включила в себя смешанную ганглионейробластому и ганглионейрому независимо от возраста постановки диагноза и МКИ. Также к группе относят низкодифференцированную НБ с низким или промежуточным МКИ, диагностированную в возрасте до 18 месяцев, и дифференцирующуюся НБ с низким МКИ, диагностированную в возрасте до 5 лет. Общая выживаемость этих пациентов составляет более 90 %.

Несмотря на значительный прогресс в результатах лечения, который наблюдался с внедрением в практику дифференцировочной терапии 13-цис-Ретиноевой кислоты (13-цис-РК), а также иммунотерапии пре-

паратами анти-GD2-антител, около 40 % пациентов с НБ высокого риска умирают от рецидива заболевания при полном ответе после 1-й линии терапии. Предметом повышенного научного и практического интереса является поиск гистологических и молекулярных предиктивных признаков этой группы для подбора корректной стратегии лечения.

В 2019 г. N. Ikegaki и H. Shimada предложили выделить из группы НГ 3 подгруппы с крайне НГ характеристиками в зависимости от особенностей их иммунофенотипа и генетического статуса [3]:

- *MYC*-ассоциированные пНО;
- *TERT*-ассоциированные пНО;
- *ATRX/TP53/ALT*-ассоциированные пНО.

Данное разделение стало возможным после открытия фундаментальных механизмов, лежащих в основе патогенеза пНО. В работе S. Ackermann et al. в 2018 г. было показано, что формирование агрессивного фенотипа НБ происходит за счет приобретения клетками репликативной иммортализации путем поддержания длины теломер. Классический (*TERT*-зависимый) путь восстановления теломерных повторов реализуется через активацию экспрессии гена каталитической субъединицы теломеразы *TERT* за счет реаранжировок его промотора или гиперэкспрессии транскрипционных факторов семейства *MYC*, которые являются прямыми активаторами *TERT*. Альтернативный путь поддержания длины теломер опосредован инактивирующими мутациями в генах белков, участвующих в ремоделировании хроматина, в первую очередь *ATRX*. Сочетание феномена репликативной иммортализации с абберациями в «классических» сигнальных путях *RAS-RAF-MEK* и *P53* определяет крайне агрессивное клиническое течение НБ [4].

Суррогатными иммуногистохимическими (ИГХ) маркерами данных аномалий являются антитела к рап-*MYC*-протеинам/комбинации из антител к *CMYC* и *NMYC*, *TERT* и *ATRX*. Их определение предложено в качестве необходимого шага при первичной диагностике всех пНО с неблагоприятной гистологией.

В данной работе разобраны предпосылки формирования данной морфологической классификации, а также некоторые другие возможные предиктивные факторы, применимые для корректной стратификации рисков рецидива при НБ.

***MYC*-ассоциированные нейробластомы**

Впервые ген *MYCN* был описан в качестве онкогена в 1984 г. [5, 6]. В настоящий момент показано, что амплификации *MYCN* составляют до 20 % НБ высо-

кого риска. Амплификация *MUCN* в большинстве случаев прямо связана с гиперэкспрессией протеина *MUCN* в опухолевых клетках по данным ИГХ [7, 8].

С другой стороны, гиперэкспрессия *SMYC*, обнаруживаемая примерно в 10 % НБ с НГ характеристиками, крайне редко ассоциирована с амплификацией соответствующего гена. К настоящему времени описаны лишь единичные случаи обнаружения амплификации гена *MUC* в пНО. Тем не менее показатели выживаемости пациентов с гиперэкспрессией протеинов *NMYC*, *SMYC* и при их сочетании идентичны [7].

MUC и *MUCN* являются членами семейства генов *MUC*, которые играют ключевую роль во многих аспектах биологии, включая развитие, дифференцировку, рост и гибель клеток. Активная форма белков семейства *MUC* существует в виде гетеродимеров с их облигатным партнером *MAX*. Димеры *MUC/MAX* связываются со специфическими последовательностями ДНК, называемыми *E-box*. В геноме существует множество канонических и неканонических последовательностей *E-box* с различной аффинностью к белкам семейства *MUC*. Результатом этого связывания является индукция транскрипции множества генов путем активации гистоновых ацетилтрансфераз вместе с каркасным белком *TRRAP*. Ацетилирование гистонов вследствие активности белков семейства *MUC* приводит к деспирализации хроматина. Известно, что от белков семейства *MUC* зависит активность ряда генов, участвующих в синтезе рРНК, трансляции белков и митохондриогенезе. Таким образом, клетки с высоким уровнем экспрессии белков семейства *MUC* склонны к гипертрофии клеточного тела и ядрышек [9].

В 2004 г. Tornóczy et al. был описан особый морфологический вариант НБ: крупноклеточная НБ (ККНБ), состоящая из клеток с увеличенными, часто бледными или вакуолизированными ядрами, содержащими от 1 до 4 хорошо заметных ядрышек [10]. В 2013 г. Ikegaki et al. сообщили, что *in vitro* фенотип ККНБ был получен при эпигенетической индукции генов семейства *MUC* в клеточных линиях на монослое и в микросферах. Было также показано, что НБ с фенотипом ККНБ демонстрируют высокие уровни экспрессии белков *NMYC* или *SMYC*, а также различных маркеров стволовых клеток, таких как *SOX2*, *OCT4*, *NANOG*, *LIN28*, *CXCR4*, *CD133* [11]. Этот феномен делает их схожими с клетками нервного гребня, в которых также выявляются различные паттерны гиперэкспрессии протеинов *SMYC* и *NMYC* в зависимости от субпопуляций клеток [12] (рис. 1).

В последнее время опубликовано несколько наблюдений в отношении ККНБ, особенностей их иммунофенотипа и генетического статуса. Исследование Matsuno et al. описывает 3 крайне редких случая НБ с амплификацией гена *MUC*, каждая из которых характеризовалась фенотипом ККНБ. При ИГХ-исследовании в случаях № 1 и № 2 была показана интенсивная и диффузная экспрессия белка *SMYC* при отсутствии реакции с анти-*NMYC*.

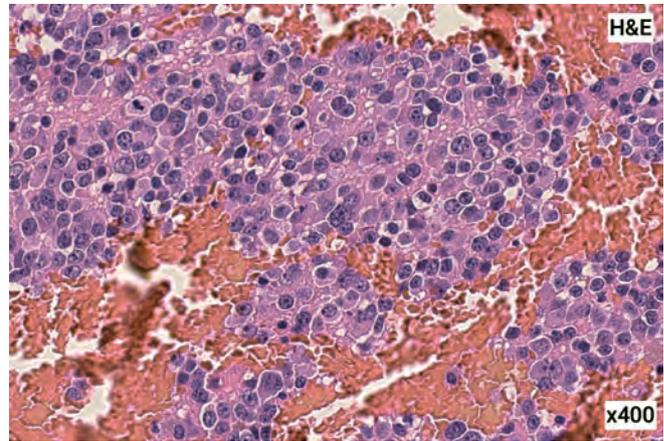


Рис. 1. ККНБ: клетки с увеличенными, часто бледными или вакуолизированными ядрами, содержащими от 1 до 4 хорошо заметных ядрышек, × 400 (случай из архива отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Fig. 1. Neuroblastoma with large-cell phenotype: cells with enlarged, often pale or vacuolated nuclei containing from 1 to 4 conspicuous nucleoli, × 400 (case from Department of Pathological Anatomy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology)

Проведение ИГХ-исследования с материалом случая № 3 было технически невозможно. Дальнейшая терапия пациентов проводилась в соответствии с протоколом высокого риска Children's Oncology Group. Ремиссия была достигнута в случаях № 1 и № 3. Тем не менее 2 пациента погибли: в случае № 3 больной умер в результате рецидива заболевания после высокодозной химиотерапии с аутотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток; в случае № 2 — в течение 24 мес от постановки диагноза без достижения ремиссии. На момент написания статьи жив пациент № 1, получавший постконсолидационную анти-GD2-иммунотерапию, с периодом наблюдения 52 мес от постановки диагноза [13].

В исследовании Tornóczy et al. на основании выявления фенотипа ККНБ сравнивались 2 опухоли — с амплификацией гена *MUCN* и без амплификации генов семейства *MUC*. При ИГХ-исследовании ККНБ с амплификацией *MUCN* ожидаемо продемонстрировала яркую и диффузную экспрессию протеина *NMYC*. Клетки ККНБ в случае № 2, имеющие нормальное количество копий генов *MUC* и *MUCN*, оказались ярко и диффузно реактивны к анти-*SMYC*. В обоих случаях в результате терапии по протоколам высокого риска была достигнута ремиссия, однако пациент № 2 погиб от рецидива заболевания почти через 2 года после постановки диагноза. В случае № 1 больной жив на момент написания статьи и получал постконсолидационную терапию анти-GD2 [14].

С точки зрения морфологии интересным представляется тот факт, что опухоли с гиперэкспрессией протеина *SMYC* независимо от достоверного обнаружения амплификации гена *MUC* в обоих исследованиях оказались фокально реактивны к *Desmin* (перинуклеарный локус, до 15 % клеток) в отсутствие экспрессии *Myogenin* (рис. 2, 3).

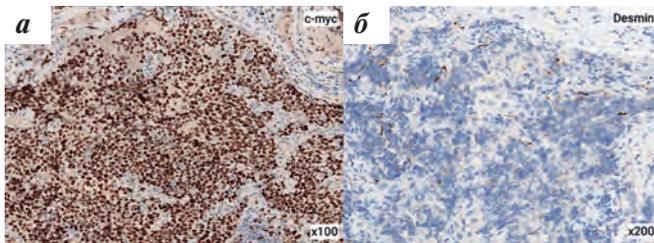


Рис. 2. Кожэкспрессия протеинов CMYC и Desmin в недифференцированной НБ с доказанной амплификацией гена MYC (случай из архива отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева): а – яркая ядерная экспрессия протеина CMYC в 100 % клеток, × 100; б – фокальная “dot-like” экспрессия Desmin в перинуклеарном цитоплазматическом локусе, × 200

Fig. 2. Desmin and CMYC protein co-expression in undifferentiated neuroblastoma with MYC gene amplification (case from Department of Pathological Anatomy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology): а – intensive and diffuse nuclear CMYC expression in 100 % of tumor cells, × 100; б – focal “dot-like” Desmin expression in perinuclear cytoplasmic locus of tumor cells, × 200

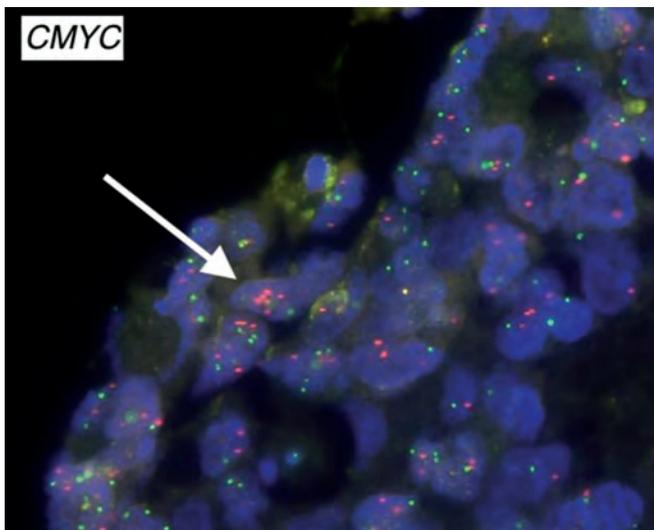


Рис. 3. Микрофотография результата флуоресцентной гибридизации *in situ* с ДНК-зондом к гену CMYC, зонд Metasystems LSP MYC (8q24)/CEN8 (8p11.1-q11.1), × 600. Белой стрелкой указана гетерогенная амплификация гена CMYC (красный сигнал) в отдельных ядрах (случай из архива отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Fig. 3. Micrograph of the FISH result with a DNA probe for CMYC gene, probe Metasystems LSP MYC (8q24)/CEN8 (8p11.1-q11.1), × 600. CMYC gene amplification indicated with white arrow (case from Department of Pathological Anatomy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology)

Также при изучении этой подгруппы было обнаружено вовлечение в патогенез эпигенетических механизмов. Перенос энхансера в составе мобильных генетических элементов и очаговая амплификация энхансера были предложены в качестве механизмов активации экспрессии MYC при НБ без амплификации самого гена [7, 11, 15, 16].

В связи с этим в исследовании S.J. Wei et al. в 2020 г. было показано, что после проведения терапии 1-й линии MYCN-амплифицированных НБ 13-дис-РК, которая блокирует активность MYCN, в части случаев появлялась гиперэкспрессия белка CMYC по данным ИГХ без амплификации гена MYC. *In vitro*

«выключение» гена MYC восстанавливало чувствительность данных новообразований к стандартной терапии [17]. Обнаруженное явление было связано с часто выявляемой коэкспрессией маркера стволовых клеток – транскрипционного фактора oct4, имеющего сайт связывания на энхансере MYC (рис. 4).

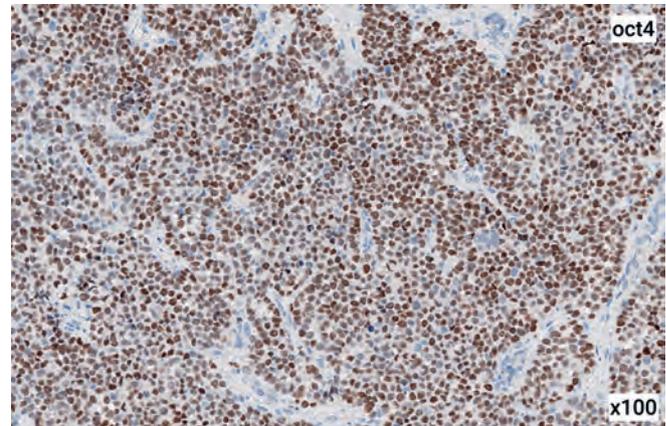


Рис. 4. Яркая ядерная экспрессия oct4 более чем в 90 % клеток при негативном внутреннем контроле на эндотелии сосудов, × 100 (случай из архива отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Fig. 4. Intense nuclear oct4 expression more than in 90 % of tumor cells, negative internal control, × 100 (case from Department of Pathological Anatomy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology)

TERT-ассоциированное поддержание длины теломер в клетках нейробластомы

Теломераза представляет собой большой рибонуклеопротеиновый комплекс, ответственный за прогрессивный синтез повторов теломерной ДНК на 3'-концах хромосом, препятствующий потере ДНК в каждом раунде репликации, и тем самым предотвращающий клеточное старение. Функционально теломераза – это обратная транскриптаза, состоящая из каталитической белковой субъединицы, называемой теломеразной обратной транскриптазой (TERT), кодируемой геном TERT у человека, и основного компонента РНК, известного как теломеразная РНК человека (hTR) или компонент hTR.

Поскольку промоторная область данного гена состоит из конденсированного хроматина в большинстве соматических клеток, ген TERT не транскрибируется. Перестройки короткого плеча хромосомы 5 активируют транскрипцию TERT за счет его смещения в деконденсированную область хроматина и транспозиции в 3'-положение от активного энхансера. При этом увеличения числа копий TERT не происходит [18].

Активация теломеразы является характерным признаком многих новообразований и, как было установлено, связана с неблагоприятным прогнозом. В нескольких параллельных массовых исследованиях генома НБ сообщалось об участии перестроек TERT в поддержании теломер за счет аномальной активности теломеразы. При полногеномном секвенировании 108 случаев НБ в исследовании L.J. Valentijn

et al. реаранжировка *TERT* была обнаружена в 23 % случаев и ассоциирована с наличием распространенной агрессивной опухоли. Также было обнаружено, что амплификация гена *MYCN* часто сопровождается гиперэкспрессией *TERT*, что связано с прямым активирующим действием транскрипционного фактора *NMYC* на промотор *TERT* [19]. В данном случае перестройки промоторной области *TERT* не происходит, а активация носит функциональный характер. Таким образом, НБ с амплификацией *MYCN* и перестройками *TERT* характеризуются общим биологическим феноменом — активацией канонического пути поддержания длины теломер и имеют сходный фенотип. При этом реаранжировки гена *TERT* позволяют объяснить значительную долю агрессивных НБ с нормальным количеством копий *MYCN* [20].

Альтернативный путь поддержания длины теломер (ALT), ассоциированный с инактивацией *ATR*X и мутациями *TP53*

Путь ALT представляет собой независимый от теломеразы механизм, при котором теломерная ДНК реплицируется посредством гомологичной рекомбинации с использованием имеющейся ДНК-матрицы. Этот путь гораздо более распространен в опухолях мезенхимального и нейроэпителиального происхождения. Функции белка *p53* включают ингибирование гомологичной рекомбинации, и считается, что потеря функции *p53* позволяет активировать путь ALT. Инактивация онкосупрессора *p53* вирусным онкопротеином или мутацией в гене *TP53* чрезвычайно распространена в ALT-активированных клеточных линиях [18].

Исследования по иммортализации *in vitro* показали, что делеция *ATR*X часто является ранним событием активации ALT в условиях угрозы выживания клеток. Реэкспрессия *ATR*X в эксперименте ингибирует активацию ALT, что можно считать доказательством того, что *ATR*X является ингибитором ALT. Однако тот факт, что одна инактивация *ATR*X не приводит к индукции восстановления теломер, подразумевает участие других генов или эпигенетических изменений в активации ALT. Учитывая, что нормальной функцией белка *ATR*X в комплексе с *DAXX* является вставка вариантного гистона H3.3 для поддержания транскрипционно активной обширной области хроматина, утрата функции *ATR*X приводит к изменению транскрипта и дальнейшим эпигенетическим перестройкам, одним из эффектов которых и является активация ALT [21].

В исследовании L.J. Valentijn et al. при полногеномном секвенировании НБ делеции и инактивирующие

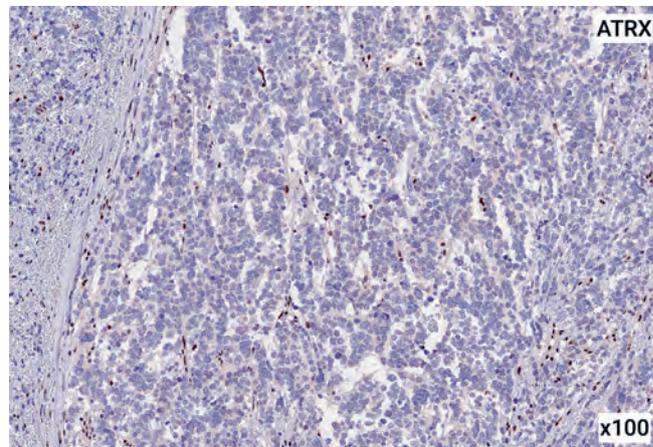


Рис. 5. Тотальная утрата экспрессии *ATR*X в клетках опухоли при сохранном позитивном внутреннем контроле на эндотелии сосудов, $\times 100$ (случай из архива отделения патологической анатомии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева)

Fig. 5. Diffuse loss of *ATR*X expression in tumor cells, positive internal control, $\times 100$ (case from Department of Pathological Anatomy at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology)

мутации в гене *ATR*X были обнаружены в 11 % случаев, что делает возможным предположить аномалии *ATR*X в качестве независимого предиктивного фактора. Отмечено также, что аномалии *ATR*X, активирующие перестройки *TERT*, и амплификация *MYCN* являются взаимоисключающими молекулярно-генетическими событиями, при этом утрата экспрессии *ATR*X по данным ИГХ наблюдается преимущественно у пациентов с НБ в возрасте старше 5 лет [19] (рис. 5).

Заключение

Каждый из онкогенных механизмов формирования агрессивного фенотипа НБ, представленных в данной классификации, доступен к исследованию с помощью суррогатных маркеров методом ИГХ. Более того, в отношении *MYC*-ассоциированных НБ авторы рекомендуют ИГХ-исследование с использованием антител к протеинам *CMYC* и *NMYC* как более чувствительного метода, способного детектировать не только признаки амплификации, но и функциональные изменения статуса данных генов, отражающиеся в гиперэкспрессии соответствующих белков.

Помимо этого, интерес представляет исследование некоторых других маркеров, показавших взаимосвязь с неблагоприятным исходом: белка *oct4* как возможного предиктора ранних рецидивов НБ с амплификацией *MYCN* или фокальной экспрессии *Desmin* при крупноклеточном фенотипе и отсутствии амплификации генов семейства *MYC* (рис. 6).

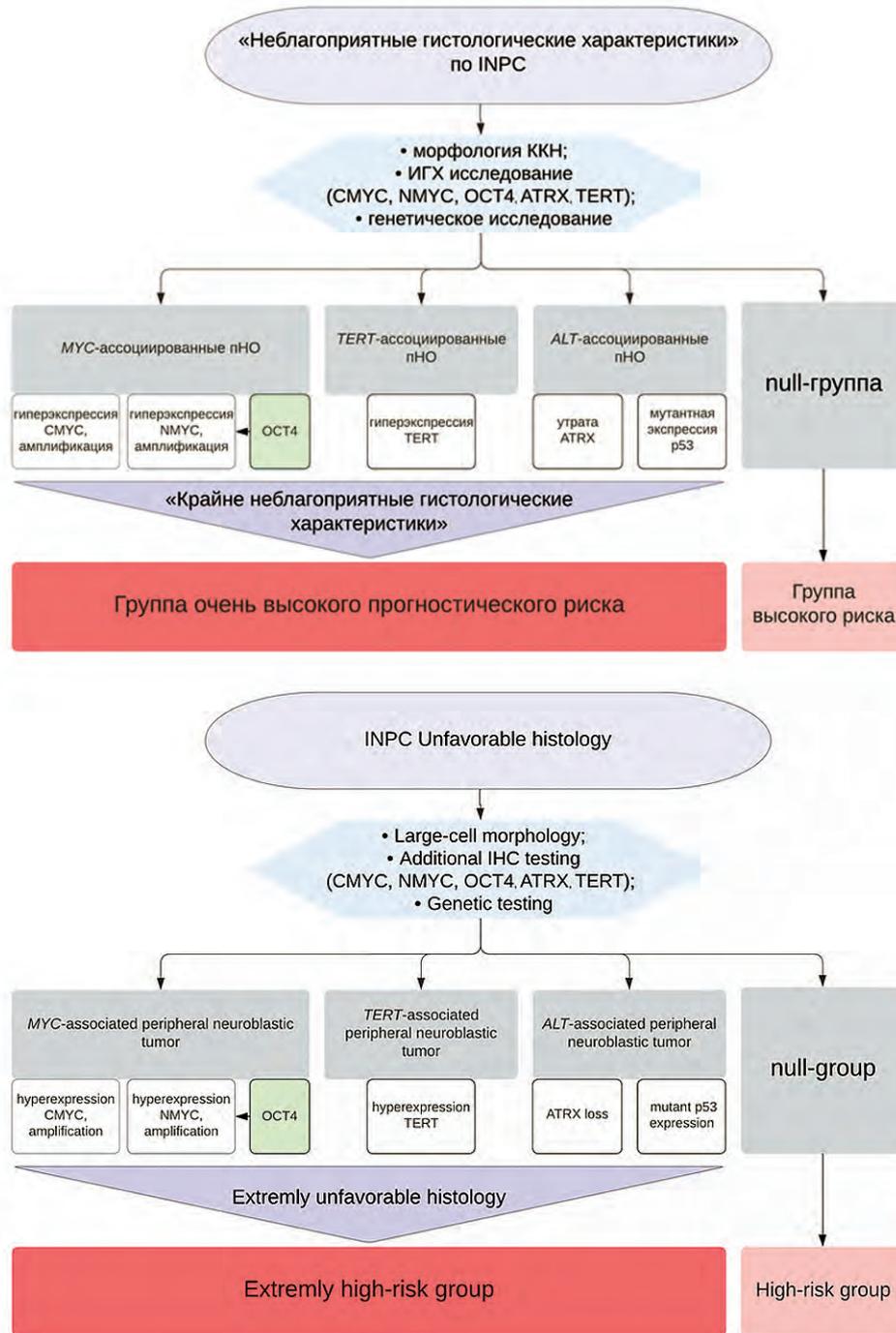


Рис. 6. Алгоритм дополнительного ИГХ-исследования для НБ группы высокого риска рецидива с использованием суррогатных прогностических маркеров

Fig. 6. Additional IHC testing for extremely high risk neuroblastomas using surrogate prognostic markers

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Shimada H., Chatten J., Newton W.A. Jr, Sachs N., Hamoudi A.B., Chiba T., Marsden H.B., Misugi K. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst.* 1984;73(2):405–16. doi: 10.1093/jnci/73.2.405.
- Shimada H., Ambros I.M., Dehner L.P., Hata J., Joshi V.V., Roald B., Stram D.O., Gerbing R.B., Lukens J.N., Matthay K.K., Castleberry R.P. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999;86(2):364–72. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2<364::AID-CNCR21>3.0.CO;2-7.
- Ikegaki N., Shimada H.; International Neuroblastoma Pathology Committee. Subgrouping of unfavorable histology neuroblastomas with immunohistochemistry toward precision prognosis and therapy stratification. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:PO.18.00312. doi: 10.1200/PO.18.00312.
- Ackermann S., Cartolano M., Hero B. A mechanistic classification of clinical phenotypes in neuroblastoma. *Science.* 2018;362(6419):1165–70. doi: 10.1126/science.aat6768.
- Seeger R.C., Brodeur G.M., Sather H. Association of multiple copies of the *N-myc* oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med.* 1985;313(18):1111–6. doi: 10.1056/nejm198510313131802.
- Brodeur G.M., Seeger R.C., Schwab M., Varmus H.E., Bishop J.M. Amplification of *N-myc* in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science.* 1984;224(4653):1121–4. doi: 10.1126/science.6719137.
- Shimada H., Ikegaki N. Genetic and histopathological heterogeneity of neuroblastoma and precision therapeutic approaches for extremely unfavorable histology subgroups. *Biomolecules.* 2022;12(1):79. doi: 10.3390/biom12010079.
- Wang L.L., Teshiba R., Ikegaki N., Tang X.X., Naranjo A., London W.B., Hogarty M.D., Gastier-Foster J.M., Look A.T., Park J.R., Maris J.M., Cohn S.L., Seeger R.C., Asgharzadeh S., Shimada H. Augmented expression of Myc and/or MYCN protein defines highly aggressive myc-driven neuroblastoma: A Children's Oncology Group study. *Br J Cancer.* 2015;113(1):57–63. doi: 10.1038/bjc.2015.188.
- Niema-Teshiba R., Matsuno R., Wang L.L., Tang X.X., Chiu B., Zeki J., Coburn J., Ornell K., Naranjo A., Van Ryn C. MYC-family protein overexpression and prominent nucleolar formation represent prognostic indicators and potential therapeutic targets for aggressive high-MKI neuroblastomas: A report from the Children's Oncology Group. *Oncotarget.* 2018;9:6416–32. doi: 10.18632/oncotarget.23740.
- Tornoczyk T., Kalman E., Kajtar P.G. Large cell neuroblastoma: a distinct phenotype of neuroblastoma with aggressive clinical behavior. *Cancer.* 2004;100(2):390–7. doi: 10.1002/cncr.20005.
- Ikegaki N., Shimada H., Fox A.M., Regan P.L., Jacobs J.R., Hicks S.L., Rappaport E.F., Tang X.X. Transient treatment with epigenetic modifiers yields stable neuroblastoma stem cells resembling aggressive large-cell neuroblastomas. *Proc Natl Acad Sci. (USA)* 2013;110:6097–102. doi: 10.1073/pnas.1118262110.
- Khudyakov J., Bronner-Fraser M. Comprehensive spatiotemporal analysis of early chick neural crest network genes. *Dev Dyn.* 2009;238(3):716–23. doi: 10.1002/dvdy.21881.
- Matsuno R., Gifford A.J., Fang J., Warren M., Lukeis R.E., Trahair T., Sugimoto T., Marachelian A., Asgharzadeh S., Maris J.M. Rare MYC-amplified Neuroblastoma With Large Cell Histology. *Pediatric Dev Pathol.* 2018;21:461–6. doi: 10.1177/1093526617749670.
- Tornóczyk T., Kaszás B., Ottóffy G., Hosnyánszki D., Simon R., Hazard F.K., Shimada H. Large cell neuroblastoma – Phenotypical variant of MYC-driven neuroblastoma: Report of 2 cases with different molecular characteristics. *Hum Pathol: Case Reports.* 2021;24:200493. doi.org/10.1016/j.ehpc.2021.200493.
- Fetahu I.S., Taschner-Mandl S. Neuroblastoma and the epigenome. *Cancer Metastasis Rev.* 2021;40:173–89. doi: 10.1007/s10555-020-09946-y.
- Zimmerman M.W., Liu Y., He S., Durbin A.D., Abraham B.J., Easton J., Shao Y., Xu B., Zhu S., Zhang X. MYC Drives a Subset of High-Risk Pediatric Neuroblastomas and Is Activated through Mechanisms Including Enhancer Hijacking and Focal Enhancer Amplification. *Cancer Discov.* 2018;8:320–35. doi: 10.1158/2159-8290.cd-17-0993.
- Wei S.J., Nguyen T.H., Yang I.H. MYC transcription activation mediated by OCT4 as a mechanism of resistance to 13-cisRA-mediated differentiation in neuroblastoma. *Cell Death Dis.* 2020;11:368. doi: 10.1038/s41419-020-2563-4.
- Duan X.-F., Zhao Q. TERT-mediated and ATRX-mediated Telomere Maintenance and Neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40(1):1–6. doi: 10.1097/MPH.0000000000000840.
- Valentijn L.J., Koster J., Zwijnenburg D.A. TERT rearrangements are frequent in neuroblastoma and identify aggressive tumors. *Nat Genet.* 2015;47:1411–4. doi: 10.1038/ng.3438.
- Peifer M., Hertwig F., Roels F. Telomerase activation by genomic rearrangements in high-risk neuroblastoma. *Nature.* 2015;526:700–4. doi: 10.1038/nature14980.
- Flynn R.L., Cox K.E., Jeitany M. Alternative lengthening of telomeres renders cancer cells hypersensitive to ATR inhibitors. *Science.* 2015;347:273–7. doi: 10.1126/science.1257216.

Статья поступила в редакцию: 21.02.2023. Принята в печать: 06.10.2023.

Article was received by the editorial staff: 21.02.2023. Accepted for publication: 06.10.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-70-81>



Внескелетная саркома Юинга почки: описание двух редких клинических случаев и обзор мировой литературы

О.М. Романцова, В.Ю. Панарина, М.А. Болохонова, В.В. Хайруллова, Д.Б. Хестанов, М.М. Ефимова, Т.Р. Панферова, О.А. Игнатенко, Н.А. Козлов, А.М. Строганова, К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева

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

Контактные данные: Ольга Михайловна Романцова dr.roma1986@gmail.com

Саркома Юинга (СЮ) почки – крайне редкая злокачественная опухоль, характеризующаяся агрессивным течением, заболевание имеет неблагоприятный прогноз. В связи с редкой встречаемостью стандарты лечения СЮ почки не разработаны, в терапии зачастую применяется комплексный подход. В настоящей статье мы предлагаем описание двух клинических случаев поражения почек СЮ у пациентов 10 и 16 лет, проходивших лечение в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В первом случае имело место метастатическое поражение почки при локализации первичного очага в костях таза, во 2-м – была диагностирована первичная СЮ почки. Оба пациента на момент диагностики имели IVb стадию (согласно TNM-классификации American Joint Commission on Cancer). У обоих больных после проведения индукционной химиотерапии был получен полный терапевтический ответ (полный лечебный патоморфоз). В комплексном подходе помимо стандартной химиотерапии, хирургии и лучевой терапии была применена высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией периферических стволовых клеток, которая позволила создать благоприятные условия для долгосрочной ремиссии у одного из пациентов, даже несмотря на инициальную распространенность процесса.

Ключевые слова: внескелетная саркома Юинга, саркома Юинга почки, химиотерапия, лучевая терапия, нефрэктомия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Для цитирования: Романцова О.М., Панарина В.Ю., Болохонова М.А., Хайруллова В.В., Хестанов Д.Б., Ефимова М.М., Панферова Т.Р., Игнатенко О.А., Козлов Н.А., Строганова А.М., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Внескелетная саркома Юинга почки: описание двух редких клинических случаев и обзор мировой литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):70–81.

Информация об авторах

О.М. Романцова: врач-детский онколог, заведующая детским онкологическим отделением № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.roma1986@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2310-0106>, SPIN-код: 4629-6784

В.Ю. Панарина: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: veronicapanarina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3822-8786>

М.А. Болохонова: врач-детский онколог поликлинического отделения НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: mbolokhonova93@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4933-8750>

В.В. Хайруллова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: vini999_999@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0883-7801>

Д.Б. Хестанов: к.м.н., старший научный сотрудник детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: hestanov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8149-254X>, SPIN-код: 9756-1732

М.М. Ефимова: врач-детский онколог детского онкологического отделения № 2 (химиотерапии опухолей опорно-двигательного аппарата) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Drefimovaburgol@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1925-2457>

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

О.А. Игнатенко: к.м.н., врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kirillovaooa@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2794-6886>

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

А.М. Строганова: к.м.н., заведующая молекулярно-биологической лабораторией отдела молекулярно-генетических исследований центра морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: stroganova_am@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7297-5240>

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

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

О.М. Романцова: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор данных, участие в разработке концепции лечения, ведение пациентов, подготовка списка литературы, формирование статьи и ее написание, литературное редактирование, составление резюме
В.Ю. Панарина, М.А. Болохонова: разработка дизайна статьи, сбор данных, ведение пациентов, литературное и научное редактирование статьи
Д.Б. Хестанов, В.В. Хайруллова, М.М. Ефимова, О.А. Игнатенко, Т.Р. Панферова, А.М. Строганова, Н.А. Козлов: ведение пациентов, сбор данных, обзор публикаций по теме статьи
К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: участие в разработке концепции лечения, научное редактирование статьи

Primary Ewing's sarcoma of the kidney: description of two rare clinical cases and review of world literature

O.M. Romantsova, V.Yu. Panarina, M.A. Bolokhonova, V.V. Khairullova, D.B. Hestanov, M.M. Efimova, T.R. Panferova, O.A. Ignatenko, N.A. Kozlov, A.M. Stroganova, K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva

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

Ewing's sarcoma (ES) of the kidney is an extremely rare malignant tumor characterized by an aggressive course, and therefore the disease has an unfavorable prognosis. Due to the rare occurrence, standards for the treatment of ES of the kidney have not been developed; an integrated approach is often used in therapy. In this article, we present a description of two clinical cases of kidney damage with ES in patients aged 10 and 16 who were treated at 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.

In the first case, there was a metastatic lesion of the kidney with the localization of the primary focus in the pelvic bones, in the second, primary ES of the kidney was diagnosed. Both patients had stage IVb at the time of diagnosis (TNM classification American Joint Commission on Cancer). In both patients, after induction chemotherapy, a complete therapeutic response (complete therapeutic pathomorphosis) was obtained. In an integrated approach, in addition to standard chemotherapy, surgery and radiation therapy, in both cases, high-dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell transplantation was used, which made it possible to create favorable conditions for long-term remission in one of the patients, even despite the initial prevalence of the process.

Key words: extraskeletal (visceral) Ewing's sarcoma kidney, chemotherapy, radiation therapy, nephrectomy, autologous hematopoietic stem cell transplantation

For citation: Romantsova O.M., Panarina V.Yu., Bolokhonova M.A., Khairullova V.V., Hestanov D.B., Efimova M.M., Panferova T.R., Ignatenko O.A., Kozlov N.A., Stroganova A.M., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Primary Ewing's sarcoma of the kidney: description of two rare clinical cases and review of world literature. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):70–81.

Information about the authors

O.M. Romantsova: Pediatric Oncologist, Head of the Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: dr.roma1986@gmail.com; https://orcid.org/0000-0002-2310-0106, SPIN-code: 4629-6784

V.Yu. Panarina: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: veronicapanarina@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3822-8786

M.A. Bolokhonova: Pediatric Oncologist of Polyclinic 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: mbolokhonova93@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4933-8750

V.V. Khairullova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: vini999_999@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0883-7801

D.B. Hestanov: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: hestanov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-8149-254X, SPIN-code: 9756-1732

M.M. Efimova: Pediatric Oncologist Pediatric Oncology Department No. 2 (Chemotherapy of Tumors of the Musculoskeletal System) 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: Drefimovaburgol@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1925-2457

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

O.A. Ignatenko: Cand. of Sci. (Med.), Radiologist 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: kirillova0a@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-2794-6886

N.A. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3852-3969

A.M. Stroganova: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Molecular Biology Laboratory, Department of Molecular Genetic Research, Center for Morphological and Molecular Genetic Diagnostics of Tumors 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: stroganova_am@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7297-5240

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/0000-0002-2945-284X, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: 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, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; https://orcid.org/0000-0001-6131-1783

Authors' contributions

O.M. Romantsova: article design development, review of publications on the topic of the article, data collection, participation in the development of a treatment concept, patient management, preparation of a list of references, formation of an article and its writing, literary editing, composing a resume

V.Yu. Panarina, M.A. Bolokhonova: article design development, data collection, patient management, literary and scientific editing of the article

V.V. Khairullova, D.B. Hestanov, M.M. Efimova, T.R. Panferova, O.A. Ignatenko, N.A. Kozlov, A.M. Stroganova: patient management, data collection, review of publications on the topic of the article

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: participation in the development of the treatment concept, scientific editing 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.

Информированное согласие. От законных представителей пациентов получены письменные добровольные информированные согласия на использование их медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания – 01.11.2021). / **Informed consent.** A written voluntary informed consent was obtained from the patient's legal representative for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an impersonal form for scientific purposes (date of signing – 01.11.2021).

Введение

Внескелетная саркома Юинга почки (висцеральная СЮ) — это редкое и крайне агрессивное злокачественное новообразование с высоким метастатическим потенциалом [1, 2]. Данная патология впервые была описана в 1975 г. Seemayer et al. [3]. В связи с отсутствием клинических рекомендаций по лечению данной патологии возможно использование протоколов терапии, применяемых для лечения СЮ. Местное распространение опухоли за пределы почки, опухолевый тромб и отдаленные метастазы являются неблагоприятными прогностическими факторами. Уровень смертности среди пациентов с местно-распространенным и метастатическим заболеванием высок, несмотря на комплексный подход в терапии. Достаточно редко у больных с диссеминированными стадиями в качестве консолидирующей терапии применяется высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с аутотрансплантацией периферических стволовых клеток (ауто-ТГСК). В наших наблюдениях данная опция показала довольно хороший результат в качестве достижения полного эффекта.

Клинический случай № 1

Девочка, 10 лет, поступила в НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ) с направляющим диагнозом опухоль (саркома? нефробластома?) правой почки. Из анамнеза известно, что в конце августа 2020 г. ребенок получил травму на детской площадке. Через 2 нед появилась хромота, в связи с чем родители обратились к травматологу. Был выставлен диагноз: растяжение капсульно-связочного аппарата тазобедренного сустава. Позже состояние ребенка ухудшилось: появились боли в ногах, периодические подъемы температуры тела до субфебрильных цифр, снизилась масса тела на 1,5 кг за 1 мес. При повторном обращении к травматологу в сентябре 2020 г. была выполнена компьютерная томография (КТ) таза и органов брюшной полости (ОБП), на которой было выявлено новообразование правой почки и деструкция костей левой половины таза, в связи с чем пациентка была направлена на консультацию в НИИ ДОиГ, где было проведено комплексное обследование ребенка.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) в проекции правой почки и центральных отделов брюшинного пространства определялось больших размеров (~19 × 12 × 15 см) многоузловое образование с облаковидными обширными кальцинатными включениями и признаками инвазии в правую долю печени (рис. 1). По краю нижних и латеральных отделов опухоли визуализировалась остаточная ткань правой почки. Нижняя полая вена (НПВ) достоверно не определялась. В дифференциальном диагностическом ряду рассматривались: 1) брюшинная нейробластома; 2) опухоль почки с метастатическим поражением брюшинных лимфатических узлов (ЛУ) и правой доли печени.

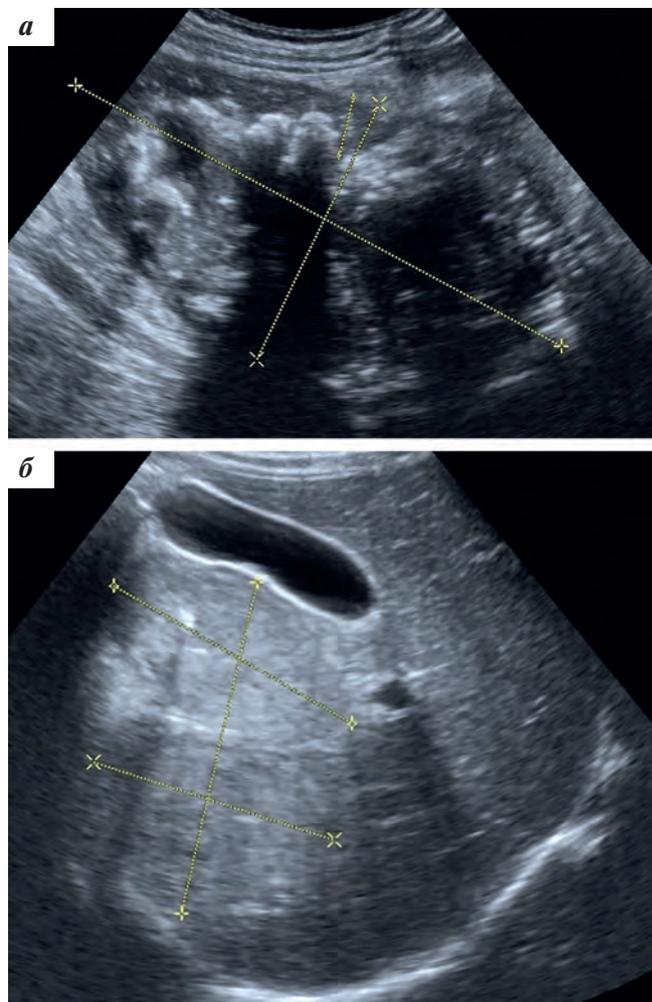


Рис. 1. УЗИ. В проекции правой почки определяется опухоль с выраженной кальцинацией — продольное трансабдоминальное сканирование (а); узлы паренхиматозной структуры в правой доле печени — косое трансабдоминальное сканирование (б)

Fig. 1. Ultrasound. In the projection of the right kidney, a tumor with pronounced calcification is determined — longitudinal transabdominal scanning (a); nodes of the parenchymal structure in the right lobe of the liver — oblique transabdominal scanning (b)

На КТ ОБП в правой половине живота от уровня диафрагмы до входа в малый таз определялось многоузловое образование размерами 15 × 13 × 20 см. Опухоль исходила из правой почки, распространялась в центральные отделы брюшинного пространства, инвазировала правую долю печени, неравномерно и слабо накапливала контрастный препарат. Структура опухоли была неоднородной с кальцинозом сосудов правой почки. Опухолевые массы с массивной кальцинацией распространялись в просвет правой почечной вены и НПВ (рис. 2, 3).

Для исключения нейрогенной природы опухоли было выполнено радиоизотопное исследование с метайодбензилгуанидином (¹²³I-МЙБГ) — специфичным опухолетропным радиофармпрепаратом (РФП), которое показало негативный результат.

При КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены множественные метастатические очаги в легких (рис. 4). Уровни нейронспецифической енолазы (NSE) и лактат-

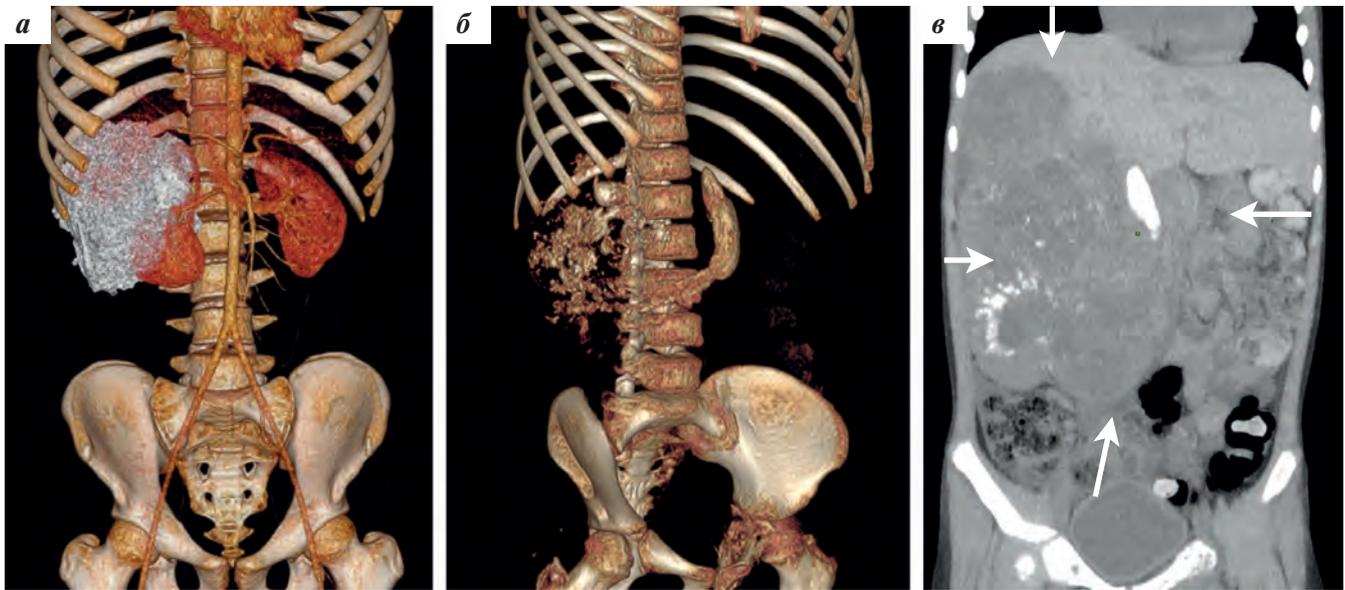


Рис. 2. 3D и планарная реконструкции первичного КТ-исследования (опухоль с участками кальцинатной плотности): фронтальное изображение (а), косое изображение (б), фронтальная реконструкция – опухоль отмечена стрелками (в)

Fig. 2. 3D and planar reconstruction of the primary CT study (tumor with areas of calcified density): frontal image (a), oblique image (б), frontal reconstruction – the tumor is marked with arrows (в)

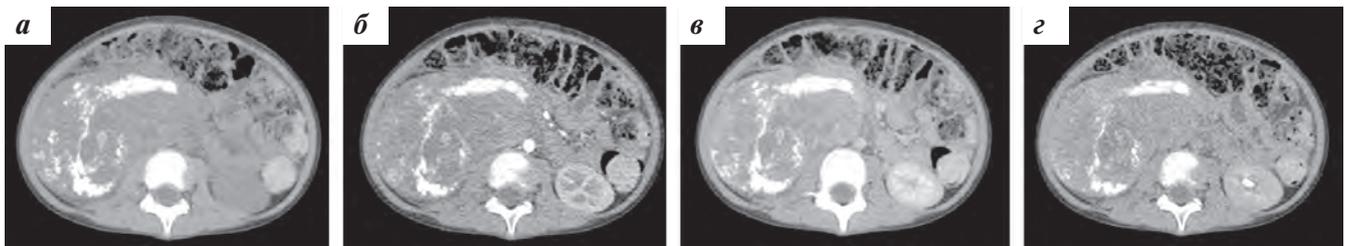


Рис. 3. Первичное КТ-исследование: нативная (а), артериальная (б), паренхиматозная (в) и выделительная (г) фазы

Fig. 3. Primary CT scan: native (a), arterial (б), parenchymal (в) and excretory (г) phases

дегидрогеназы (ЛДГ) были умеренно повышены и составляли 499 нг/мл и 1301 Ед/л соответственно.

В целях морфологической верификации диагноза 26.10.2020 была выполнена лапароскопическая биопсия опухолевого образования правой почки. По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований опухоль была классифицирована как СЮ

(исключены рабдомиосаркома, эндотелиальные саркомы, лимфомы). При проведении флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH) была выявлена транслокация участка 22q12, характерная для опухолей семейства СЮ (рис. 5, 6). Результаты FISH-реакции оценивали с помощью флуоресцентного микроскопа (Axioskop2 tot plus, Zeiss) и программы Isis. Визуализация сигналов осуществлялась с использованием фильтров DAPI, Spectrum Green, Spectrum Orange, соответствующих спектрам испускания флуорофоров, которыми мечены пробы. FISH-реакция расценивалась как положительная.

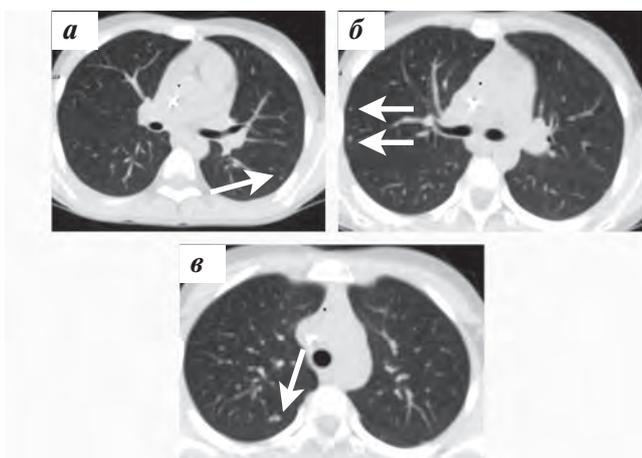


Рис. 4. Первичная КТ ОГК с очагами в правом и левом легком (указаны стрелками)

Fig. 4. Primary CT scan of the chest cavity with spots in the right and left lungs (indicated by arrows)

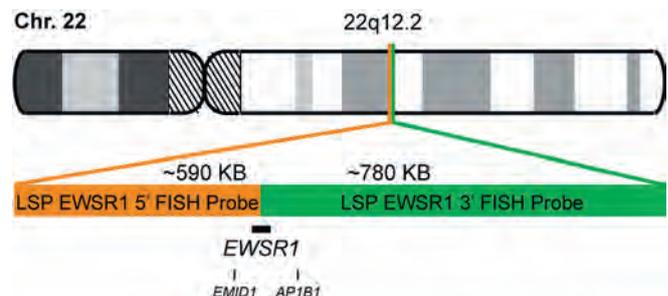


Рис. 5. Схема строения зонда EWSR1 Break Apart FISH Probe Kit, CytoTest

Fig. 5. Scheme of the structure of the EWSR1 Break Apart FISH Probe Kit, CytoTest

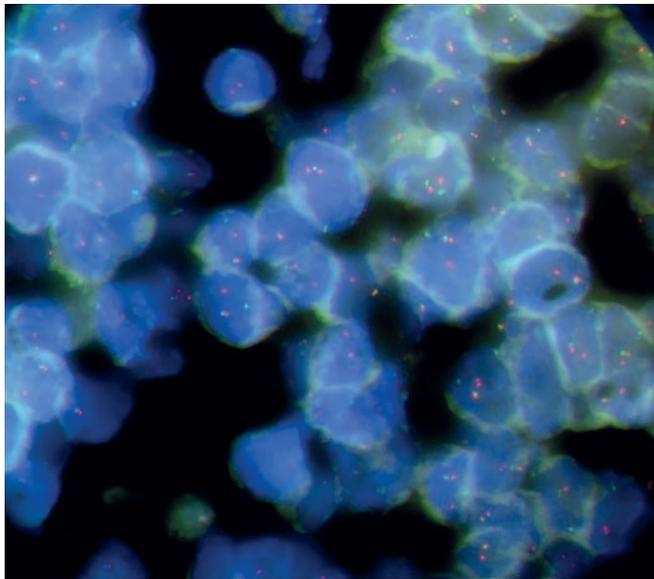


Рис. 6. При использовании зонда *EWSR1 Break Apart* наблюдается разрыв между зелеными и красными сигналами в ядрах опухолевых клеток

Fig. 6. When using the *EWSR1 Break Apart* probe, there is a gap between the green and red signals in the nuclei of tumor cells

В целях оценки распространенности процесса была проведена позитронно-эмиссионная томография/КТ (ПЭТ/КТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ), при которой выявлено накопление РФП в опухолевом образовании правой почки, распространяющемся в правую долю печени, в левой лонной и седалищной костях, поясничных и крестцовых позвонках. При дообследовании на КТ отмечалась деструкция тел лонной, подвздошной и седалищной костей с интрапелвическим внекостным компонентом толщиной 3–4 см, распространяющемся в полость левого тазобедренного сустава (рис. 7), деструкция костей таза и крестца.

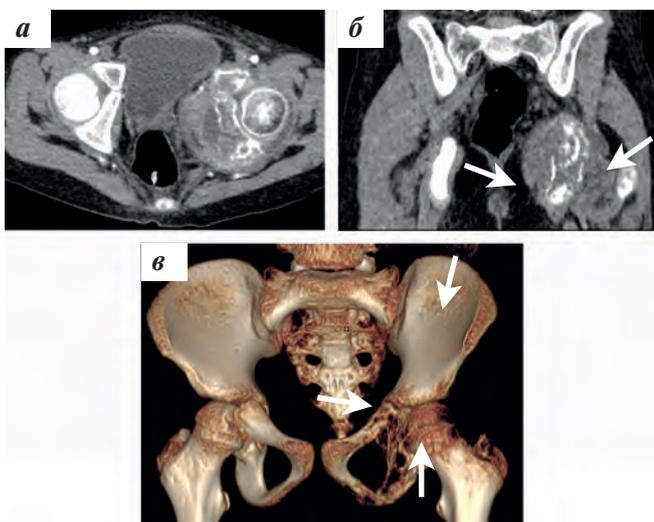


Рис. 7. КТ-исследование костей таза (а), фронтальная реконструкция (б), 3D-реконструкция (в). Тела левой подвздошной, левой седалищной и левой лонной костей деструктивно изменены с наличием интрапелвического внекостного компонента (указаны стрелками)

Fig. 7. CT scan of the pelvic bones (a), frontal reconstruction (b), 3D reconstruction (v). The bodies of the left ilium, left ischium and left pubic bones are destructively changed with the presence of an intrapelvic extraosseous component (indicated by arrows)

Учитывая данные обследования (наличие деструкции левой подвздошной, левой седалищной и левой лонной костей, а также наличие интрапелвического и внекостного компонента), был выставлен диагноз: МКБ-10 C41.4 СЮ костей таза с метастатическим поражением крестцовых и поясничных позвонков, легких, правой почки (с опухолевым тромбозом правой почечной вены и НПВ), забрюшинных ЛУ, печени. T3N1M1, стадия IVb (согласно TNM-классификации American Joint Commission on Cancer).

На мультидисциплинарном консилиуме было принято решение о начале специального лечения по протоколу, принятому в НИИ ДОиГ в 2017 г., «СЮ-2017» для пациентов группы ультравысокого риска по схеме VDI (винкристин 2,0 мг/м² внутривенно (в/в) в 1-й день, доксорубин 37,5 мг/м² в/в в 1–2-й дни и ифосфамид 2000 мг/м² в/в в дни 1–5). На этапе индукции проведено 5 курсов неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ) по вышеуказанной схеме. После каждого курса ПХТ у пациентки сохранялась длительная аплазия кроветворения (IV степени).

По результатам проведенного после 5-го курса ПХТ КТ-исследования ОГК отмечалась полная регрессия метастатических очагов в легких (рис. 8).

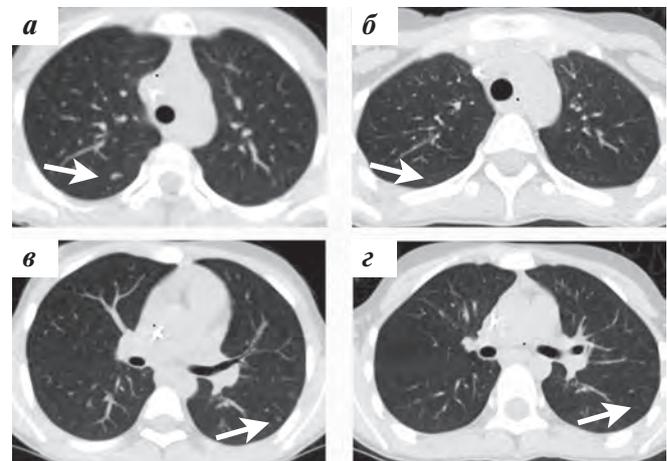


Рис. 8. КТ ОГК. Первичное исследование (09.11.2020) – очаги в легких (а, в); контрольное исследование после 5 курсов ПХТ (14.05.2021) – отсутствие очагов в легких (б, з) (указано стрелками)

Fig. 8. CT scan of the chest cavity. Primary study (11/09/2020) – lesions in the lungs (a, v); control study after 5 courses of chemotherapy (05/14/2021) – absence of lesions in the lungs (b, z) (indicated by arrows)

По данным КТ отмечалось сокращение размеров опухоли на 94 %, образование уменьшилось с 11 × 15 × 20 см до 5 × 5 × 7 см, сохранялся кальцинат в просвете правой почечной вены и НПВ, а также врастание опухолевого узла в печень (рис. 9). Метастазы в забрюшинных ЛУ на момент обследования не определялись.

Отмечалось восстановление костной структуры тел левых подвздошной, седалищной и лонной костей, исчезновение интрапелвического внекостного компонента, восстановление структуры поясничных и крестцовых позвонков (рис. 10).

После обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме 17.03.2021 был выполнен хирургический этап

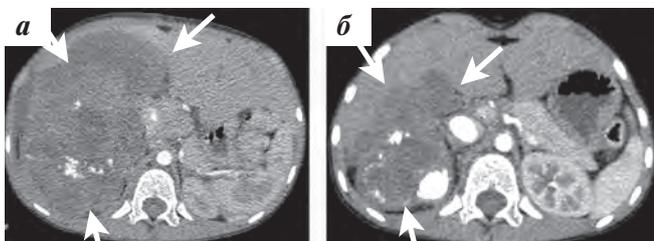


Рис. 9. КТ ОБП: а – первичное исследование (09.11.2020); б – динамическое наблюдение в процессе лечения (11.12.2020). Сокращение размеров опухоли с 11 × 15 × 20 см до 5 × 5 × 7 см (указано стрелками)

Fig. 9. CT scan of the abdominal organs: а – primary research (11/09/2020); б – dynamic observation during treatment (12/11/2020). Reduction in tumor size from 11 × 15 × 20 cm до 5 × 5 × 7 cm (indicated by arrows)

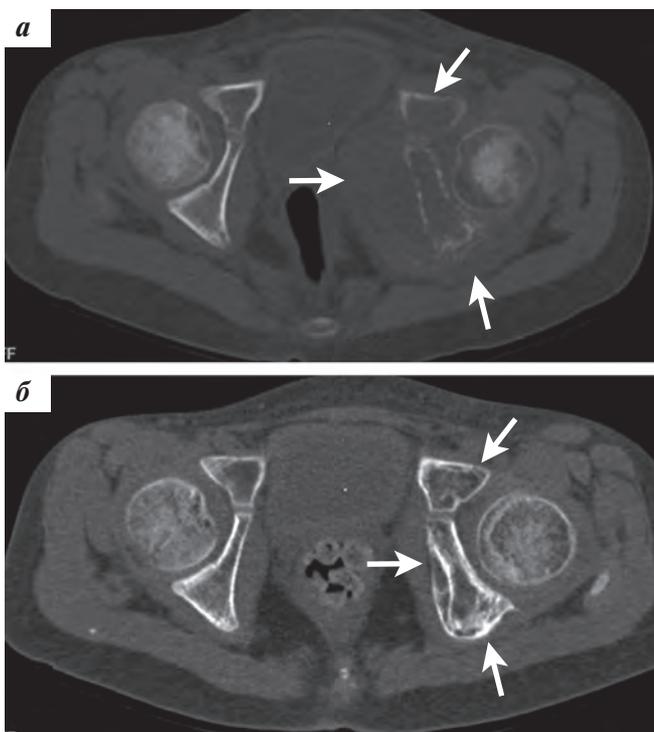


Рис. 10. КТ костей таза: а – первичное исследование (09.11.2020), тела левой подвздошной, левой седалищной и левой лонной костей деструктивно изменены с наличием внутритазового внескостного компонента (указано стрелками); б – динамическое наблюдение в процессе лечения (10.09.2021), восстановление костной структуры тел левой подвздошной, левой седалищной и левой лонной костей (указано стрелками), внескостный компонент не определяется

Fig. 10. CT scan of the pelvic bones: а – primary study (11/09/2020), the body of the left ilium, the left ischium and the body of the left pubic bone are destructively changed with the presence of an intrapelvic extraosseous component (indicated by arrows); б – dynamic observation during treatment (09/10/2021), restoration of the bone structure of the body of the left ilium, the left ischium and the body of the left pubic bone (indicated by arrows), the extraosseous component is not determined

лечения в объеме нефрадреналэктомии справа, атипичной резекции S6 печени, тромбэктомии и биопсии забрюшинных ЛУ. При гистологическом исследовании операционного материала ложе остаточной саркомы было представлено полями фиброзной ткани, кальцинатами, скоплениями ксантомных клеток и гемосидерина при отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток, что соответствовало признакам полного лечебного патоморфоза (рис. 11, 12).

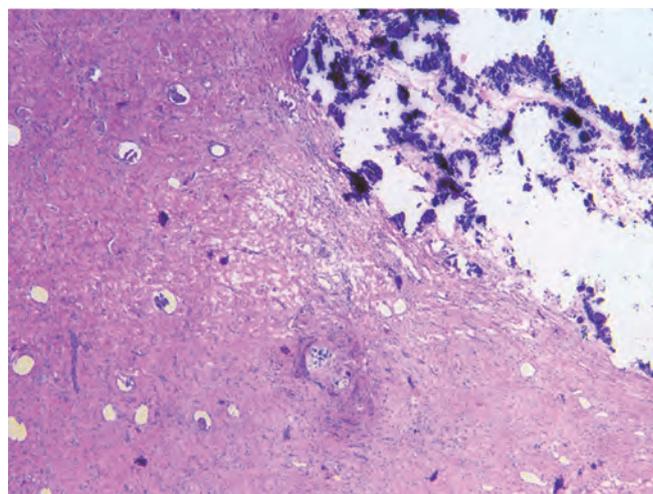


Рис. 11. Препарат нефрадреналэктомии – ложе опухоли представлено очагами некроза и кальцинатами (правая верхняя часть снимка), признаки остаточной опухоли не обнаружены; перифокально в почечной паренхиме отмечается выраженный реактивный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином, × 50

Fig. 11. Nephradrenalectomy specimen – the tumor bed is represented by foci of necrosis and calcifications (upper right part of the image), no signs of residual tumor were found; Perifocally, pronounced reactive fibrosis is observed in the renal parenchyma. Stained with hematoxylin and eosin, × 50

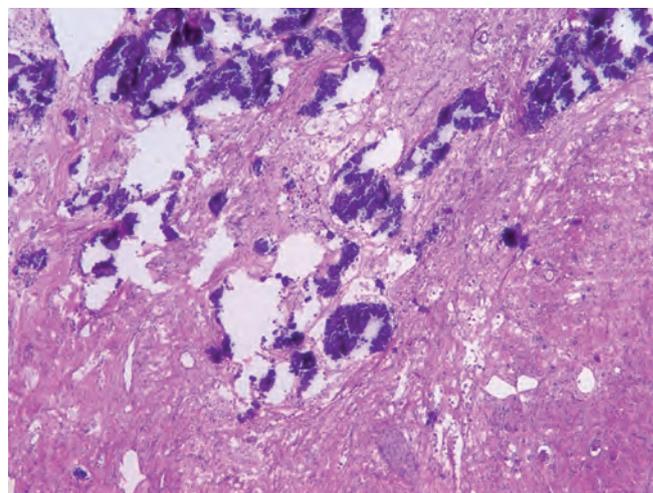


Рис. 12. Препарат нефрадреналэктомии – ложе опухоли представлено очагами некроза, фиброзными прослойками и множественными кальцинатами (верхняя половина снимка), признаки остаточной опухоли не обнаружены; перифокально в почечной паренхиме отмечается выраженный реактивный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином, × 50

Fig. 12. Nephradrenalectomy specimen – the tumor bed is represented by foci of necrosis, fibrous layers and multiple calcifications (upper half of the image), no signs of residual tumor were found; perifocally, pronounced reactive fibrosis is observed in the renal parenchyma. Stained with hematoxylin and eosin, × 50

В качестве локального контроля проведена конформная дистанционная лучевая терапия (ЛТ) на кости таза в разовой очаговой дозе (РОД) 2,4 Гр, суммарная очаговая доза (СОД) = 45,6 Гр. На этом фоне проведено 2 курса ПХТ по схеме VC/IE: винкристин 2 м г/м² в/в в 1-й день, циклофосфан 1200 мг/м² в/в в 1-й день/этопозид 100 мг/м² в/в в дни 1–5, ифосфамид 1800 мг/м² в/в в дни 1–5.

В связи с инициально неблагоприятным прогнозом в качестве консолидации был проведен этап ВДХТ с последующей ауто-ТГСК. Учитывая низкий потен-

циал для восстановления гемопоэза, глубокую аплазию кроветворения после предшествующих курсов ПХТ, а также плохую мобилизацию периферических стволовых клеток и неудовлетворительный сбор на аферезе ($CD34^+$ 1,6 кл/кг), было принято решение о редукации доз химиопрепаратов. Этап консолидации проводился по схеме Treo/Mel (треосульфат 36 000 мг/м² в/в с -6-го по -4-й дни, мелфалан 120 мг/м² в -1-й день) с последующей реинфузией периферических стволовых клеток. Восстановление функции трансплантата отмечено на 15-е сутки.

Через 90 дней после этапа ВДХТ пациентке проведена крупнопольно ЛТ на легкие в РОД 1,5 Гр, СОД = 15 Гр.

Пациентка закончила программное лечение в июле 2021 г. В настоящий момент по данным контрольного обследования в июле 2023 г. признаки рецидива или прогрессирования заболевания не отмечены. Срок наблюдения от момента постановки диагноза составляет 32 мес.

Клинический случай № 2

Мальчик, 15 лет, поступил в НИИ ДОиГ с объемным образованием правой почки. Из анамнеза заболевания известно, что у пациента в декабре 2020 г. появились боли в пояснице. Проводилась консервативная терапия нестероидными противовоспалительными средствами – без эффекта. После дообследования выявлена опухоль правой почки.

При поступлении состояние расценено как тяжелое, обусловлено опухолевой интоксикацией, а также выраженным болевым синдромом в области поясницы и левой нижней конечности. Отмечались периодические подъемы температуры тела до фебрильных цифр, снижение массы тела на 8 кг за прошедшие 3 мес.

При УЗИ правая почка была деформирована и увеличена за счет опухоли размерами 12 × 10 × 12 см, исходящей из средне-наружных ее отделов (рис. 13). Визуализировались увеличенные до 4 × 2 см, измененные паракавазные и парааортальные ЛУ.

По данным КТ было выявлено объемное образование в латеральных отделах правой почки размерами 10 × 12 × 12 см, неоднородной структуры и с наличием участков кальцинатной, паренхиматозной и жидкостной плотности. В области сосудистой ножки правой почки выявлялся конгломерат ЛУ размерами 4,5 × 5 × 7,5 см (рис. 14, 15).

В печени определялся метастатический очаг диаметром 1 см. Метастатическое поражение легких не выявлено (рис. 16).

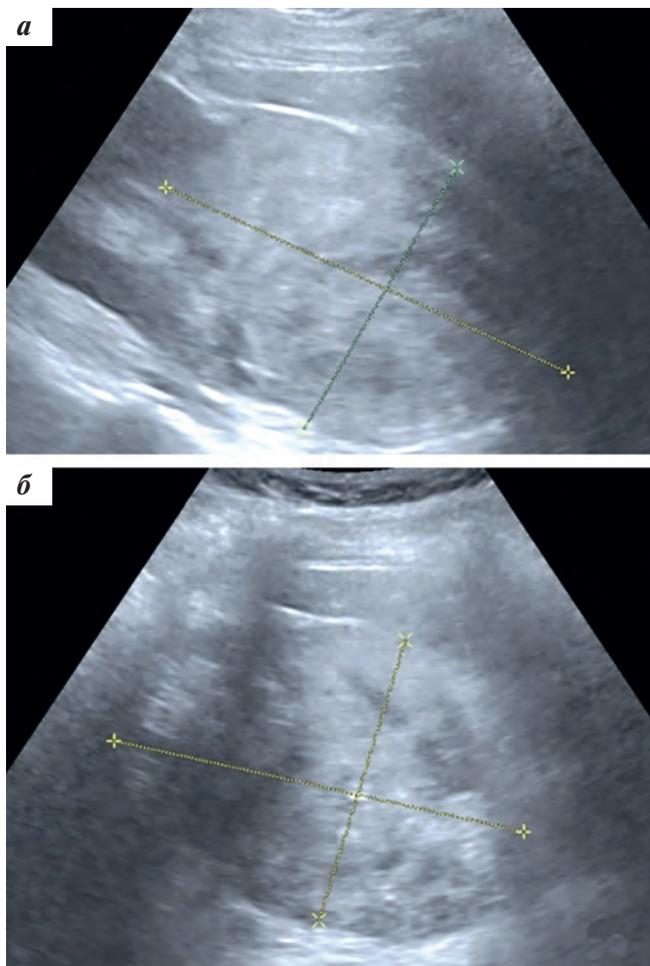


Рис. 13. УЗИ ОБП: продольное (а) и поперечное (б) сканирование опухоли правой почки. Неоднородная структура, повышенная эхогенность, нечеткая граница с почкой

Fig. 13. Ultrasound of the abdominal organs: longitudinal (a) and transverse (b) scanning of the tumor of the right kidney. Heterogeneous structure, increased echogenicity, unclear border with the kidney

По данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ выявлено накопление РФП в объемном образовании правой почки, в метастатическом очаге печени, забрюшинных ЛУ вдоль аорты, НПВ и правых почечных сосудах, в костях (поражение клиновидной кости, Th6 позвонка, крестца, правой бедренной кости). По данным миелограммы – опухолевое поражение костного мозга в 4 точках.

На момент обследования уровень NSE составлял 1337 нг/мл, уровень ЛДГ – 2178 Ед/л. В целях морфологической верификации диагноза пациенту 05.02.2021 была выполнена TRU-CUT-биопсия образования почки. По результатам гистологического, ИГХ и молекуляр-

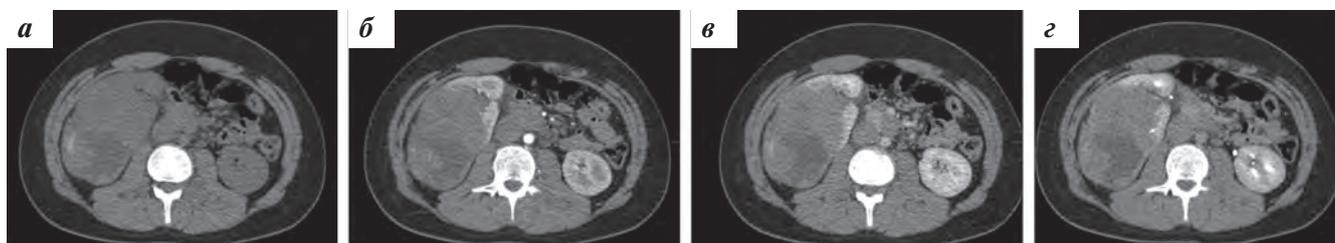


Рис. 14. Первичное КТ-исследование: нативная (а), артериальная (б), паренхиматозная (в) и выделительная (г) фазы

Fig. 14. Primary CT study: native (a), arterial (b), parenchymal (v) and excretory (z) phases

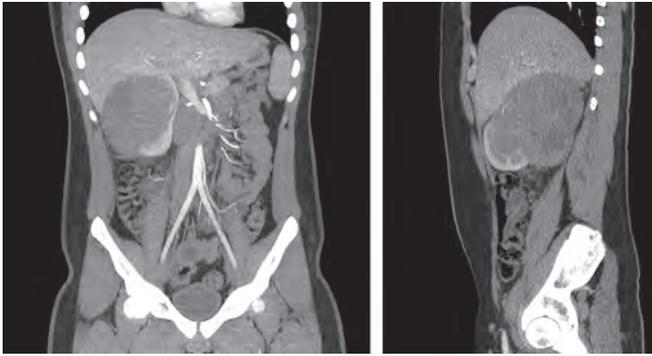


Рис. 15. Первичная КТ-реконструкция во фронтальной и сагиттальной проекциях. Латеральные отделы правой почки замещены опухолевой тканью 10 × 12 × 12 см неоднородной структуры с наличием участков кальцинатной, паренхиматозной и жидкостной плотности. Неизмененная ткань правой почки прослеживается в ее верхнем и нижнем полюсах. Опухолевый узел распространяется в лоханку правой почки, неравномерно накапливает контрастный препарат за счет сети патологических извитых сосудов. Кпереди и слева от брюшной аорты – единичные отдельно лежащие ЛУ до 1,5 см

Fig. 15. Primary CT reconstruction in frontal and sagittal projections. The lateral parts of the right kidney are replaced by tumor tissue 10 × 12 × 12 cm of heterogeneous structure with the presence of areas of calcification, parenchymal and fluid density. Unchanged tissue of the right kidney can be traced in its upper and lower poles. The tumor node spreads into the pelvis of the right kidney and unevenly accumulates the contrast agent due to a network of pathological tortuous vessels. Anterior and to the left of the abdominal aorta – single separate lymph nodes up to 1.5 cm

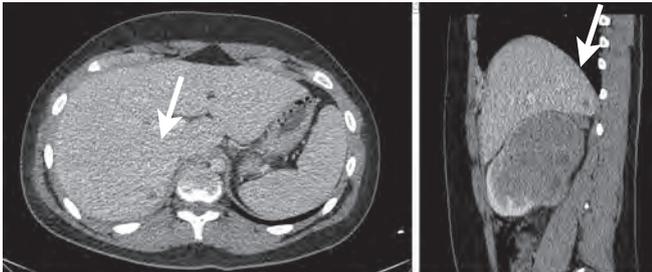


Рис. 16. В правой доле печени на границе S7/8 сегментов очаг 1 см (указано стрелками)

Fig. 16. In the right lobe of the liver at the border of S7/8 segments there is a 1 cm lesion (indicated by arrows)

но-генетического исследований – внескелетная СЮ правой почки (рис. 17, 18). Учитывая данные комплексного обследования, был выставлен диагноз: МКБ-10 С64 Внескелетная СЮ правой почки с метастатическим поражением забрюшинных ЛУ, печени, костей, костного мозга, подкожно-жировой клетчатки теменной области.

Пациенту проведено 5 курсов ПХТ по протоколу «СЮ-2017» для пациентов группы ультравысокого риска по схеме VDI (винкристин 2,0 мг/м² в/в в 1-й день, доксорубицин 37,5 мг/м² в/в в дни 1–2 и ифосфамид 2000 мг/м² в/в в дни 1–5).

По результатам контрольных обследований: санация костного мозга достигнута после 2-го курса неоадьювантной ПХТ, а также отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения основного очага с 10 × 12 × 12 см до 5 × 5,5 × 6,5 см (сокращение на 84 %) по данным КТ (рис. 19, 20).

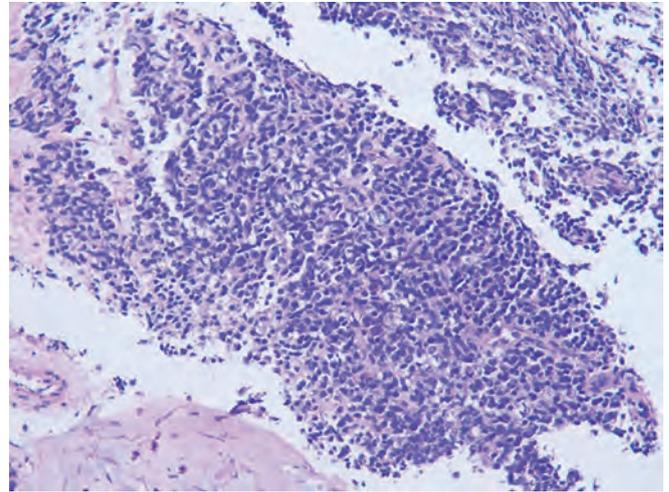


Рис. 17. Трепанобиоптат злокачественной мелкокруглоклеточной опухоли. Окраска гематоксилином и эозином, × 200

Fig. 17. Trephine biopsy specimen of a malignant small round cell tumor. Stained with hematoxylin and eosin, × 200

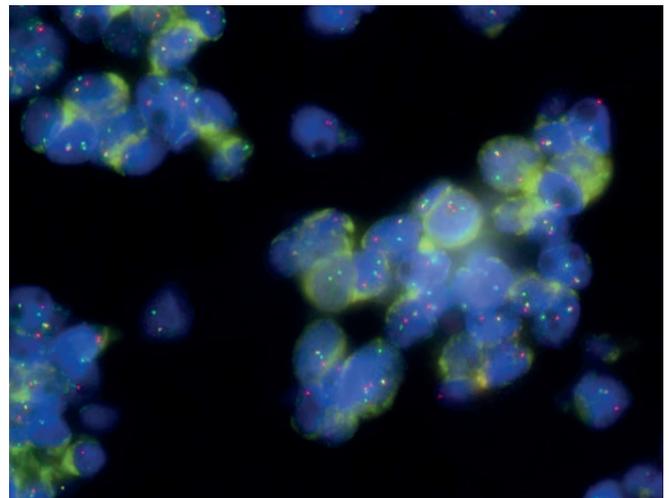


Рис. 18. При использовании зонда EWSR1 Break Apart наблюдается разрыв между зелеными и красным сигналами в ядрах опухолевых клеток (транслокация гена EWSR1)

Fig. 18. When using the EWSR1 Break Apart probe, there is a break between the green and red signals in the nuclei of tumor cells (EWSR1 gene translocation)

По данным ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ так же отмечалась положительная динамика в виде уменьшения накопления РФП в правой почке и забрюшинных ЛУ. Ранее определявшиеся очаги накопления РФП в печени, костях при обследовании нивелировались.

Следующим этапом была проведена нефрадреналэктомия справа с диссекцией забрюшинных ЛУ. По результатам гистологического заключения: СЮ почки с признаками полного лечебного патоморфоза (ложе опухоли представлено очагами некроза, кальцинатами, скоплениями ксантомных клеток, полями фиброза, отложениями гемосидерина) (рис. 21).

Учитывая данные гистологического исследования послеоперационного материала (полный эффект и отрицательные края резекции), было принято коллегиальное решение не проводить дополнительно ЛТ на первичный

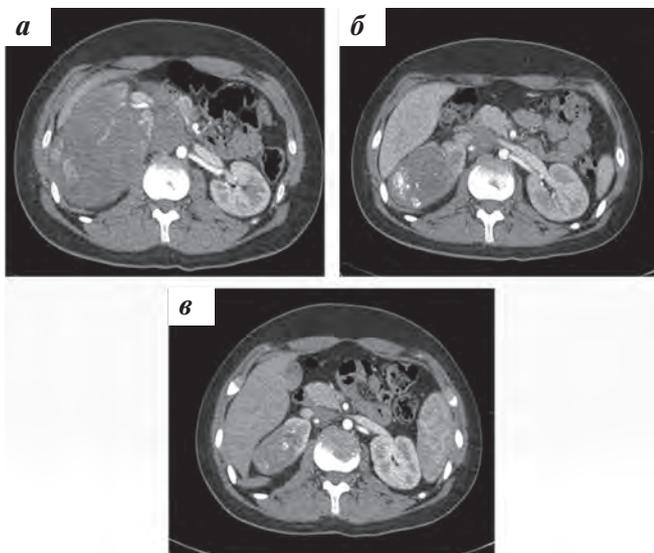


Рис. 19. КТ ОБП с контрастированием. Динамическое наблюдение. Сокращение размеров опухоли правой почки в процессе ПХТ: а – первичное исследование; б – через 2 мес после начала лечения; в – через 4 мес после начала лечения

Fig. 19. CT scan of the abdominal organs with contrast. Dynamic observation. Reduction in the size of the tumor of the right kidney during chemotherapy: а – primary study; б – 2 months after the start of treatment; в – 4 months after the start of treatment

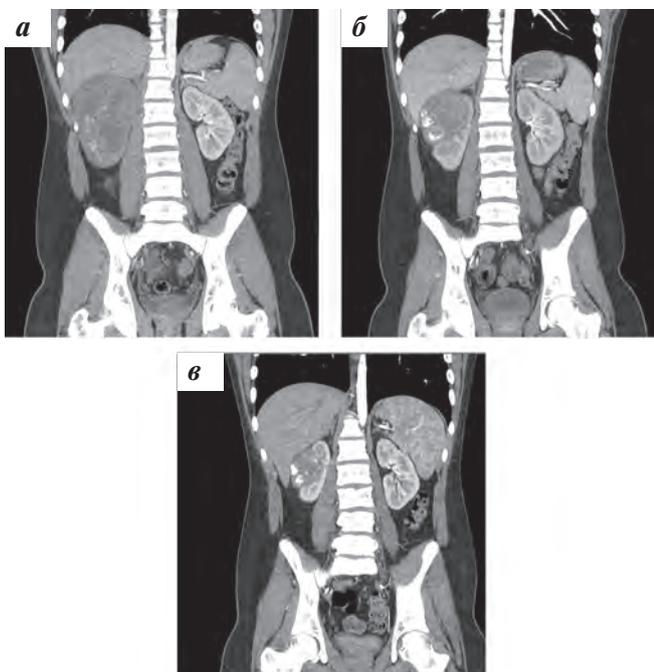


Рис. 20. КТ ОБП с контрастированием (фронтальная проекция). Динамическое наблюдение. Сокращение размеров опухоли правой почки в процессе ПХТ: а – первичное исследование; б – через 2 мес после начала лечения; в – через 4 мес после начала лечения

Fig. 20. CT scan of the abdominal organs with contrast (frontal projection). Dynamic observation. Reduction in the size of the tumor of the right kidney during chemotherapy: а – primary study; б – 2 months after the start of treatment; в – 4 months after the start of treatment

очаг. В качестве консолидации был выполнен этап ВДХТ с последующей ауто-ТТСК. Этап консолидации проводился по схеме Treo/Mel (треосульфат 42 000 мг/м² в/в с –6-го по –4-й дни, мелфалан 140 мг/м² в –1-й день) с последующей реинфузией периферических стволовых клеток.

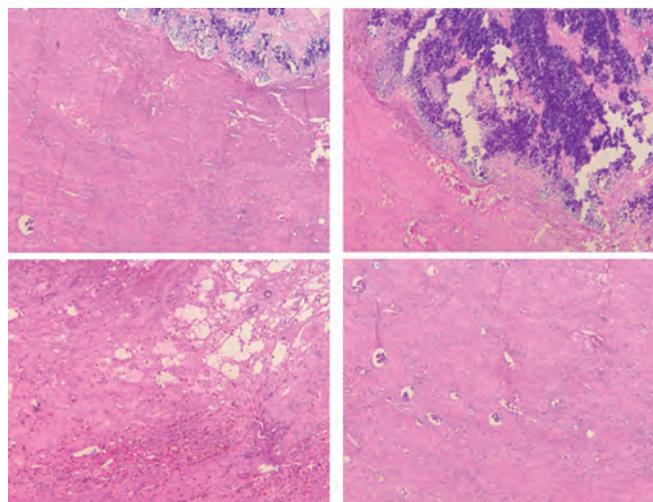


Рис. 21. Гистологические признаки полного лечебного патоморфоза СЮ – ложе остаточной опухоли представлено полями заместительного фиброза, очагами организуемого некроза, скоплениями кальцинатов, гемосидерина и пенистых макрофагов. Окраска гематоксилином и эозином, × 50

Fig. 21. Histological signs of complete therapeutic pathomorphosis of ES – the residual tumor bed is represented by fields of replacement fibrosis, foci of organizing necrosis, accumulations of calcifications, hemosiderin and foamy macrophages. Stained with hematoxylin and eosin, × 50

После восстановления функции трансплантата (13-е сутки) пациенту начата поддерживающая химиотерапия в объеме: винорелбин 25 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни, циклофосфамид 25 мг/м² – 28 дней. Через 19 мес от начала первичной терапии на фоне поддерживающего лечения у пациента были выявлены признаки прогрессирования основного заболевания, в связи с чем проведены 2 линии терапии, в последующем оказавшиеся неэффективными, и пациент погиб от прогрессирования основного заболевания. Период наблюдения составил 26 мес.

Обсуждение

По данным мировой литературы, СЮ составляет около 1,5 % всех онкологических заболеваний у детей и занимает 2-е место среди всех злокачественных новообразований костей скелета. Внеклеточная СЮ развивается преимущественно в туловище и конечностях и составляет около 6 % всех случаев СЮ [4]. Согласно классификации опухолей мягких тканей и костей (редакция Всемирной организации здравоохранения, 2020 г.), СЮ является высокозлокачественной мелкокруглоклеточной опухолью с характерным слиянием генов семейства *FET* (обычно *EWSR1*) и члена семейства факторов транскрипции *ETS* [5]. СЮ в 85 % случаев связана с транслокацией t(11; 22) (q24; q12). В оставшихся 1–5 % случаев наблюдаются транслокации, которые включают слияние гена *EWS* и одного из членов семейства транскрипционных факторов *ETS*, благодаря чему происходит образование следующих химерных белков: *EWSR1-ERG*, *EWSR1-ETV1* или *EWSR1-FEV* [6]. Выживаемость при СЮ для локализованных форм составляет 65–75 %, а при наличии метастатической болезни снижается до 20–30 % [7].

СЮ почки является достаточно редкой формой данного заболевания, относящейся к внескелетной локализации, и составляет от 1 до 5 % всех опухолей почек [8, 9]. Она имеет склонность к раннему метастазированию. Наиболее частыми органами-мишенями являются регионарные ЛУ, легкие, печень, кости [9, 10].

Происхождение опухоли остается спорным. На сегодняшний день выдвинуты 3 гипотезы, которые объясняют возникновение данного заболевания [11]: 1-я – происхождение из стволовых клеток нервного гребня; 2-я – из эмбриональных остеохондрогенных клеток-предшественников; 3-я – опухоль развивается из мезенхимальных стволовых клеток.

В мире имеется ограниченное количество зарегистрированных случаев СЮ почки в связи с редкостью заболевания. Клиническая картина в 70 % проявляется болью в боку или животе, пальпируемым образованием и гематурией (36,7 %). Примерно в 30 % случаев присутствуют симптомы опухолевой интоксикации, включающие лихорадку и потерю веса [8], что наблюдалось у обоих пациентов, описанных нами. Для постановки диагноза используется гистологическое исследование в тандеме с ИГХ, а также молекулярно-генетическим исследованием.

В подавляющем большинстве доступных наблюдений, описывающих СЮ почки, отмечается преобладание мужского пола над женским [12–14]. Наиболее часто заболевание возникает в подростковом периоде, а средний возраст пациентов составляет 15–20 лет [15, 16]. Однако в исследовании, проведенном в онкологическом центре Андерсона, включающем группу из 30 больных с ренальной СЮ, средний возраст на момент постановки диагноза составил 30,5 года. Стоит отметить, что 3-я декада жизни более свойственна для внескелетной СЮ [4, 8].

На основании крупных когортных исследований, включающих пациентов с различными локализациями СЮ, отмечено, что большие размеры опухоли (более 10 см) являются неблагоприятным фактором прогноза [4, 17, 18]. Наличие отдаленных метастазов описывается у 40–65 % больных с СЮ почки, что также коррелирует с плохим прогнозом [2, 19–21]. Частота диссеминированных форм заболевания при постановке диагноза значительно выше, чем у пациентов с классической СЮ [17, 18]. Такая высокая частота метастазов отражает агрессивный характер этой опухоли или задержку в диагностике, поскольку абдоминальное пространство представляет собой обширный объем, который позволяет опухоли достаточно долго расти, прежде чем появятся первые симптомы.

Сложности вызывает и дифференциальная диагностика первично ренальной СЮ с другими опухолями почек, такими как почечно-клеточная карцинома (более свойственная данной возрастной группе), экстранодальные лимфомы с первичной локализацией в области почки [22], метастатическое поражение почек при саркомах других локализаций. Весь спектр проведенных диагностических мероприятий

позволил нам в клиническом случае № 1 заподозрить метастатическое поражение почки при первичной костной СЮ, локализованной в области костей таза. Однако окончательный диагноз зачастую устанавливается только после планового гистологического заключения удаленной почки.

Рекомендации по эффективному лечению СЮ почки скудны в связи с редкостью заболевания. Тем не менее наиболее часто первым этапом выполняется хирургическое вмешательство. Важно отметить, что нефрэктомия остается единственным методом лечения и позволяет добиться хороших результатов выживаемости [2, 13, 23]. Четырехлетняя частота безрецидивной и общей выживаемости для пациентов с локализованной формой заболевания составила 54 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 27–81) и 85 % (95 % ДИ 65–100) соответственно по сравнению с пациентами с диссеминированной формой заболевания – 35 % (95 % ДИ 13–58) и 47 % (95 % ДИ 23–71) соответственно.

В связи с тем, что висцеральная СЮ зачастую сопровождается регионарными и отдаленными метастазами [24], подход в диагностике и лечении должен носить комплексный характер. Наиболее неблагоприятными факторами прогноза являются локальное распространение опухоли за пределы почки, наличие опухолевого тромба и отдаленных метастазов. Зачастую висцеральные СЮ высокочувствительны к химиотерапии. В частности, первоначально было обнаружено, что винкристин, актиномицин и циклофосфамид эффективны при лечении данной патологии [12]. Позже доксорубин, ифосфамид и этопозид также продемонстрировали активность в отношении этих опухолей [25]. В настоящее время существуют 3 стратегии первичной терапии: пациентам в Северной Америке проводят комбинацию препаратов винкристин/доксорубин/циклофосфамид, чередуя с ифосфамидом и этопозидом (VAC/IE), с применением интервала сжатия, т. е. курсы выполняются каждые 2 нед, что в настоящее время стало «золотым стандартом» лечения СЮ [26]. В Европе наиболее распространенным подходом является применение курса винкристин/доксорубин/этопозид/ифосфамид (VIDE) в качестве начальной схемы лечения [27], а в странах Скандинавии и у большинства взрослых пациентов используют его упрощенный режим – винкристин/доксорубин/ифосфамид (VID) [28]. Терапия в среднем составляет до 14 циклов и позволяет достичь стойкой ремиссии у большинства больных. Неудивительно, что в ряде случаев не удается достичь удовлетворительного ответа от мультимодальной терапии из-за более агрессивного характера заболевания. Зачастую отмечается раннее его прогрессирование (в среднем после 5–6-го курсов ПХТ) [29], а также развитие ранних рецидивов (менее 12 мес от момента окончания лечения) [30].

Хорошо известна радиочувствительность СЮ, в связи с чем применение ЛТ может быть использова-

но как дополнительная опция локального контроля. Особенно в тех случаях, когда на фоне неoadьювантной терапии не достигнут полный эффект (полный лечебный патоморфоз). Это было продемонстрировано в исследовании, описывающем 9 пациентов с висцеральной СЮ (ренальная локализация), которым была проведена адьювантная ЛТ (в дозе 50–60 Гр) на ложе удаленной опухоли и региональных ЛУ, в результате чего был достигнут полный ответ [15]. В первом клиническом случае больному с первичным поражением костей таза была проведена радикальная ЛТ в дозе 45,6 Гр (изодоза – 50,4 Гр). Основываясь на вышеупомянутых исследованиях, можно сделать вывод о необходимости выполнения ЛТ при наличии остаточной болезни после хирургического лечения, положительных краях резекции и локорегиональной лимфаденопатии [14].

По данным НИИ ДООиГ, за период с 2012 по 2022 г. наблюдались 50 пациентов с внескелетной СЮ, 11 больных имели висцеральную локализацию, из них 2 были с ренальной формой СЮ и 2 с метастазами СЮ в почку. Стоит отметить, что пациенты с метастатическим поражением почки СЮ, несмотря на инициальную диссеминацию процесса, имели более

благоприятный прогноз и в настоящее время находятся в ремиссии. К сожалению, висцеральная локализация у больных с внескелетной СЮ коррелирует с крайне неблагоприятным прогнозом. Помимо этого были выявлены следующие неблагоприятные факторы: стадия заболевания, объем первичной опухоли, а также диссеминация процесса [4].

Заключение

Первичная СЮ почки – это крайне редкое проявление внескелетной (висцеральной) СЮ, которое должно быть включено в дифференциальную диагностику первичных опухолей почек. В связи с нетипичной клинической картиной и возрастными характеристиками пациентов на первом этапе в некоторых случаях необходимо проведение биопсии с морфологической верификацией диагноза. Такой подход позволит избежать выбора ошибочной тактики (инициально неадекватное хирургическое лечение, неадекватный выбор стартовой химиотерапии). Чаще всего окончательный диагноз можно поставить только после выполнения нефрэктомии. Применение комплексного подхода в лечении показывает довольно хорошие результаты в достижении полной ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Zhang S., Li Y., Wang R., Song B. Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a case report and literature review. *Transl Androl Urol.* 2019;8(5):562–6. doi: 10.21037/tau.2019.09.46.
- Ellinger J., Bastian P.J., Hauser S., Biermann K., Müller S.C. Primitive neuroectodermal tumor: Rare, highly aggressive differential diagnosis in urologic malignancies. *Urology.* 2006;68:257–62. doi: 10.1016/j.urology.2006.02.037.
- Seemayer T., Thelmo W., Bolande R. Peripheral neuroectodermal tumors. *Perspect Pediatr Pathol.* 1975;2:151–72. PMID: 1129029.
- Романцова О.М., Хестанов Д.Б., Дзампаев А.З., Хайруллова В.В., Ефимова М.М., Горбунова Т.В., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Костная и внескелетная саркома Юинга: сравнительная характеристика особенностей течения и исходов заболевания (опыт НИИ детской онкологии и гематологии им. Л.А. Дурнова). *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2023;102(3):41–50. doi: 10.24110/0031-403X-2023-102-3-41-50. [Romantsova O.M., Khestanov D.B., Dzampaev A.Z., Khairullova V.V., Efimova M.M., Gorbunova T.V., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Bone and extraskeletal Ewing's sarcoma: comparative characteristics of the course and outcomes of the disease. Experience of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after L.A. Durnov with the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center. *Pediatrya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal n.a. G.N. Speransky.* 2023;102(3):41–50. (In Russ.)].
- Choi J.H., Ro J.Y. The 2020 WHO Classification of Tumors of Soft Tissue: Selected Changes and New Entities *Adv Anathomy Pathol.* 2021;28(1):44–58. doi: 10.1097/PAP.0000000000000284.
- Welsch T., Mechttersheimer G., Aulmann S., Mueller S.A., Buechler M.W., Schmidt J., Kienle P. Huge primitive neuroectodermal tumor of the pancreas: Report of a case and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2006;12(37):6070–3. doi: 10.3748/wjg.v12.i37.6070.
- Нисиченко О.А., Долгополов И.С., Нисиченко Д.В., Малахова А.А., Романцова О.М., Хестанов Д.Б., Дзампаев А.З. Определение стратегии лечения детей и подростков с саркомой Юинга при первичном поражении костей таза. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2020;12(2–3):45–53. doi: 10.17650/2070-9781-2020-21-3-45-53. [Nisichenko O.A., Dolgoplov I.S., Nisichenko D.V., Malakhova A.A., Romantsova O.M., Hestanov D.B., Dzampaev A.Z. Definition of treatment strategy for children and adolescents with ewing sarcoma in primary pelvic bone injury. *Sarkomy Kosteï Miagkikh Tkanei I Opukholi Kozhi = Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin.* 2020;12(2–3):45–53. (In Russ.)].
- Tarek N., Said R., Andersen C.R., Suki T.S., Foglesong J., Herzog C.E., Tannir N.M., Patel S., Ratan R., Ludwig J.A., Daw N.C. Primary Ewing Sarcoma Primitive Neuroectodermal Tumor of the Kidney: The MD Anderson Cancer Center Experience *Cancers (Basel).* 2020. doi: 10.3390/cancers12102927.
- Cheng L., Xu Y., Song H., Huang H., Zhuo D. A rare entity of Primary Ewing sarcoma in kidney. *BMC Surg.* 2020;20(1):280. doi: 10.1186/s12893-020-00948-9.
- Alghamdi M.H.A., Alawad S.A., Alharbi M.G., Alabdulsalam A.K., Almodhen F., Alasker A. A rare case of Ewing's sarcoma of the kidney. *Urol Case Rep.* 2019;29:101094. doi: 10.1016/j.eucr.2019.101094.
- Brown H.K., Schiavone K., Gouin F., Heymann M.F., Heymann D. Biology of Bone Sarcomas and New Therapeutic Developments. *Calcif Tissue Int.* 2018;102(2):174–95. doi: 10.1007/s00223-017-0372-2.
- Thyavivally Y.B., Tongaonkar H.B., Gupta S., Kurkure P.A., Amare P., Muckaden M.A., Desai S.B. Primitive Neuroectodermal Tumor of the Kidney: A Single Institute Series of 16 Patients. *Urology.* 2008;71:292–6. doi: 10.1016/j.urology.2007.09.051.
- Karpate A., Menon S., Basak R., Yuvaraja T.B., Tongaonkar H.B., Desai S.B. Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of the kidney: Clinicopathologic analysis of 34 cases. *Ann Diagn Pathol* 2012;16:267–74. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2011.07.011.
- Hakky T.S., Gonzalvo A.A., Lockhart J.L., Rodriguez A.R. Primary Ewing sarcoma of the kidney: A symptomatic presentation and review of the literature. *Ther Adv Urol.* 2012;5:153–9. doi: 10.1177/1756287212471095.

15. Applebaum M.A., Worch J., Matthay K.K., Goldsby R., Neuhaus J., West D.C., Dubois S.G. Clinical features and outcomes in patients with extraskeletal ewing sarcoma. *Cancer*. 2011;117:3027–32. doi: 10.1002/cncr.25840.
16. Miller R.W. Contrasting epidemiology of childhood osteosarcoma, Ewing's tumor, and rhabdomyosarcoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1981;56:9–15. PMID: 7029300.
17. Cotterill S., Ahrens S., Paulussen M., Jürgens H., Voûte P., Gadner H., Craft A. Prognostic Factors in Ewing's Tumor of Bone: Analysis of 975 Patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18:3108–14. doi: 10.1200/JCO.2000.18.17.3108.
18. Rodriguez-Galindo C., Liu T., Krasin M.J., Wu J., Billups C.A., Daw N.C., Spunt S.L., Rao B.N., Santana V.M., Navid F. Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors. *Cancer*. 2007;110:375–84. doi: 10.1002/cncr.22821.
19. Risi E., Iacovelli R., Altavilla A., Alesini D., Palazzo A., Mosillo C., Trenta P., Cortesi E. Clinical and Pathological Features of Primary Neuroectodermal Tumor/Ewing Sarcoma of the Kidney. *Urology*. 2013;82:382–6. doi: 10.1016/j.urology.2013.04.015.
20. Rowe R.G., Thomas D., Schuetze S.M., Hafez K.S., Lawlor E.R., Chugh R. Ewing Sarcoma of the Kidney: Case Series and Literature Review of an Often Overlooked Entity in the Diagnosis of Primary Renal Tumors. *Urology*. 2013;81:347–53. doi: 10.1016/j.urology.2012.10.016.
21. Zöllner S., Dirksen U., Jürgens H., Ranft A. Renal Ewing tumors. *Ann Oncol*. 2013;24:2455–61. doi: 10.1093/annonc/mdt215.
22. Валиев Т.Т., Панферова Т.Р., Кошечкина Н.А., Захарова Е.В., Михайлова Е.В., Каминская И.В. Поражение почек при неходжкинских лимфомах у детей. Современная онкология. 2014;16(1):53–9. [Valiev T.T., Panferova T.R., Koshechkina N.A., Zakharova E.V., Mikhailova E.V., Kaminskaya I.V. Kidney damage in non-Hodgkin's lymphomas in children. *Sovremennaya onkologiya = Modern Oncology*. 2014;16(1):53–9. (In Russ.)].
23. Huang J., Zhang J., Dong B., Clien Y., Kong W., Liu Q. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney: a single-institute series of six patients from China. *Urol Int*. 2013;90:174–8. doi: 10.1159/000342647.
24. Rodriguez-Galindo C., Marina N.M., Fletcher B.D., Parham D.M., Bodner S.M., Meyer W.H. Is primitive neuroectodermal tumor of the kidney a distinct entity? *Cancer*. 1997;79:2243–50. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19970601)79:11<2243::AID-CNCR24>3.0.CO;2-V.
25. Grier H.E., Krailo M.D., Tarbell N.J., Link M.P., Fryer C.J.H., Pritchard D.J., Gebhardt M.C., Dickman P.S., Perlman E.J., Meyers P.A., Donaldson S.S., Moore S., Rausen A.R., Vietti T.J., Miser J.S. Addition of Ifosfamide and Etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med*. 2003;348(8):694–701. doi: 10.1056/NEJMoa020890.
26. Womer R.B., West D.C., Krailo M.D., Dickman P.S., Pawel B.R., Grier H.E., Marcus K., Sailer S., Healey J.H., Dormans J.P., Weiss A.R. Randomized controlled trial of interval-compressed chemotherapy for the treatment of localized Ewing sarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(33):4148–54. doi: 10.1200/JCO.2011.41.5703.
27. Juergens C., Weston C., Lewis I., Whelan J., Paulussen M., Oberlin O., Michon J., Zoubek A., Juergens H., Craft A. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(1):22–9. doi: 10.1002/pbc.20820.
28. Wagner M.J., Ravi V., Livingston J.A., Conley A.P., Araujo D., Somaiah N., Zanzour M.A., Ratan R., Wang W.-L., Patel S.R., Lazar A., Ludwig J.A., Benjamin R.S. Vincristine, ifosfamide, and doxorubicin for initial treatment of Ewing sarcoma in adults. *Oncologist*. 2017;22(10):1271–7. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0464.
29. Chakrabarti N., Dewasi N., Das S., Bandyopadhyay A., Bhadure N. Primary Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of kidney – a diagnostic dilemma. *Iran J Cancer Prev*. 2015;8(2):129–33. PMID: 25960853.
30. Kuczynski A.P., Gugelmin E.S., Netto R.A.S. Primitive neuroectodermal tumor of the kidney in children. *J Pediatr*. 2001;77(1):49–51. doi: 10.2223/JPED.111.

Статья поступила в редакцию: 10.02.2023. Принята в печать: 10.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 10.02.2023. Accepted for publication: 10.09.2023.

Клинические случаи успешного лечения жизнеугрожающих осложнений при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой

Е.А. Ковалева, Е.И. Белоусова, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова

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

Контактные данные: Екатерина Анатольевна Ковалева Mel_atomy@mail.ru

Введение. Ретинобластома (РБ) – это злокачественное новообразование, которое является наиболее распространенной внутриглазной опухолью детского возраста во всем мире. С появлением внутриартериальной химиотерапии интервенционные хирурги взяли на себя центральную роль в лечении этого детского заболевания. Внутриартериальная химиотерапия – это новый метод лечения РБ, при котором химиотерапевтические агенты точно доставляются в глазную артерию, сводя к минимуму системную токсичность. Эта процедура показала впечатляющие результаты и позволила значительно снизить частоту энуклеации при распространенной и рефрактерной РБ. Однако процедура влечет за собой потенциально серьезные острые респираторные и гемодинамические нарушения.

Цель исследования – представить опыт проведения и особенности анестезиологического обеспечения при развитии жизнеугрожающих состояний при суперселективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ) у 2 пациентов с РБ.

Материалы и методы. Представлены клинические случаи 2 пациентов в возрасте 2 лет с РБ, которые получили 3 курса СИАХТ по поводу заболевания с развитием тяжелой тригемино-кардиальной реакции.

Заключение. СИАХТ является одним из новых перспективных методов лечения РБ. Выраженные кардиореспираторные осложнения часто наблюдаются во время проведения общей анестезии при повторных сеансах СИАХТ и могут быть потенциально опасными для жизни. Предположительно, данные осложнения представляют собой вегетативный рефлекторный ответ на катетеризацию глазной артерии. Поэтому все пациенты с РБ, которым планируется проведение СИАХТ, должны быть включены в группу повышенного риска. Время возникновения тригемино-кардиального рефлекса предсказуемо, носит временный характер, но анестезиолог должен быть готов к купированию развившегося осложнения с помощью препаратов для экстренной помощи (адреналин).

Ключевые слова: ретинобластома, детская онкология, селективная интраартериальная химиотерапия, тригемино-кардиальный рефлекс, ретробульбарная блокада, детская анестезиология

Для цитирования: Ковалева Е.А., Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Ушакова Т.Л. Клинические случаи успешного лечения жизнеугрожающих осложнений при селективной интраартериальной химиотерапии у детей с ретинобластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):82–8.

Информация об авторе

Е.А. Ковалева: врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: Mel_atomy@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034>, AuthorID: 1095035, SPIN-код: 7122-7508

Е.И. Белоусова: к.м.н., врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: moysa_526@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>, AuthorID: 1118849, SPIN-код: 8936-8053

Н.В. Матинян: д.м.н., заведующая отделением анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, AuthorID: 884136, SPIN-код: 9829-6657

Т.Л. Ушакова: д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 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

Вклад авторов

Е.А. Ковалева, Е.И. Белоусова: сбор данных и анализ литературных источников

Е.А. Ковалева, Н.В. Матинян, Т.Л. Ушакова: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи

Clinical cases of successful treatment of life-threatening complications of selective intraarterial chemotherapy in children with retinoblastoma

E.A. Kovaleva, E.I. Belousova, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova

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

Introduction. Retinoblastoma (RB), a malignant neoplasm, is the most common pediatric intraocular tumor worldwide. With the advent of intra-arterial chemotherapy, interventional surgeons have assumed a central role in the treatment of this pediatric disease. Intra-arterial chemotherapy is a new treatment modality for RB in which chemotherapeutic agents are precisely delivered into the ocular artery, minimizing systemic toxicity. This procedure has shown impressive results and has significantly reduced the rate of enucleation in advanced and refractory RB. However, the procedure entails potentially serious acute respiratory and hemodynamic disturbances.

Purpose of the study – present our experience with and features of anesthesia management in the development of life-threatening conditions during superselective intraarterial chemotherapy (SIAC) in two patients with RB.

Materials and methods. We present clinical cases in 22-year-old patients with RB who received three courses of SIAC for RB with development of severe trigeminocardiac reaction.

Conclusion. SIAC is one of the new promising treatments for RB. Prominent cardiorespiratory complications are frequently observed during general anesthesia for repeated sessions of SIAC and can be potentially life-threatening. Presumably, these complications represent an autonomic reflex response to ocular catheterization. Therefore, all patients with RB who are scheduled for SIAC should be included in the high-risk group. The timing of occurrence of the trigeminocardiac reflex is predictable and temporary, but the anesthesiologist must be prepared to treat the developed complication with the help of emergency drugs (adrenaline).

Key words: retinoblastoma, pediatric oncology, selective intraarterial chemotherapy, trigeminocardiac reflex, retrobulbar blockade, pediatric anesthesiology

For citation: Kovaleva E.A., Belousova E.I., Matinyan N.V., Ushakova T.L. Clinical cases of successful treatment of life-threatening complications of selective intraarterial chemotherapy in children with retinoblastoma. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):82–8.

Information about the authors

E.A. Kovaleva: Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation 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: Mel_ amory@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9492-034>, AuthorID: 1095035, SPIN-code: 7122-7508

E.I. Belousova: Cand. of Sci. (Med.), Anesthesiologist-resuscitator Department of Anesthesiology and Resuscitation 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: moyra_526@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9602-3052>, AuthorID: 1118849, SPIN-code: 8936-8053

N.V. Matinyan: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation 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: n9031990633@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7805-5616>, AuthorID: 884136, SPIN-code: 9829-6657

T.L. Ushakova: Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Surgical Department 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

Authors' contributions

E.A. Kovaleva, E.I. Belousova: data collection and analysis of literary sources

E.A. Kovaleva, N.V. Matinyan, T.L. Ushakova: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, editing 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.

Информированное согласие. От всех родителей пациентов получено письменное согласие на обработку персональных данных, диагностическое обследование, лечение и публикацию информации в научных целях. / **Informed consent.** Written consent was received from all patients for the processing of personal data, diagnostic examination, treatment and publication of information for scientific purposes.

Введение

Ретинобластома (РБ) – наиболее распространенная первичная внутриглазная опухоль, составляющая 3 % всех опухолей детского возраста. Заболевание встречается у 1 на 14 000–20 000 новорожденных с одинаковой частотой у обоих полов и в 90 % случаев выявляется в возрасте до 3 лет [1]. По мнению многих авторов, расширение возможностей органосохраняющего лечения детей, больных интравитреальной РБ с неблагоприятными предпосылками к органосохраняющему лечению, возможно за счет повышения биодоступности химиопрепарата при локальном использовании химиотерапии. В этой связи большого интереса заслуживает метод селективной интраартериальной химиотерапии (СИАХТ), который позволяет уменьшить концентрацию химиопрепарата в системном кровотоке, тем самым снижая токсичность и минимизируя побочные эффекты (нейтропению, анемию, развитие вторичных опухолей) [2].

Данная методика более эффективна при экзофитном характере роста опухоли и менее результативна при эндофитном распространении РБ. Количество курсов СИАХТ варьирует от 1 до 3 в зависимости от ответа опухоли на лечение. СИАХТ сочетается

с системной полихимиотерапией, а также при необходимости с физическими методами локального контроля и интравитреальной химиотерапией [3].

Микрокатетерная методика – это суперселективная катетеризация глазной артерии или коллатеральных ветвей наружной сонной артерии при гемодинамическом перераспределении кровотока с последующей инфузией химиопрепарата (рис. 1).

Микробаллонная методика выполняется с помощью специального баллона-окклюдера, когда производится временная остановка кровотока в бассейне ипсилатеральной внутренней сонной артерии дистальнее места отхождения глазной артерии с введением химиопрепарата проксимальнее баллона, что создает условия для селективного попадания лекарства в сосуды глаза без риска его выброса в сосуды мозга (рис. 2).

Существенной особенностью проведения сеансов СИАХТ является возникновение в момент катетеризации глазной артерии (а. ophthalmica) при всех повторных процедурах (2-я, 3-я и далее) такого жизнеугрожающего осложнения, как тригемино-пульмонарный рефлекс (ТПР), приводящего к остановке дыхания (бронхоспазм, альвеолоспазм), а при отсутствии или

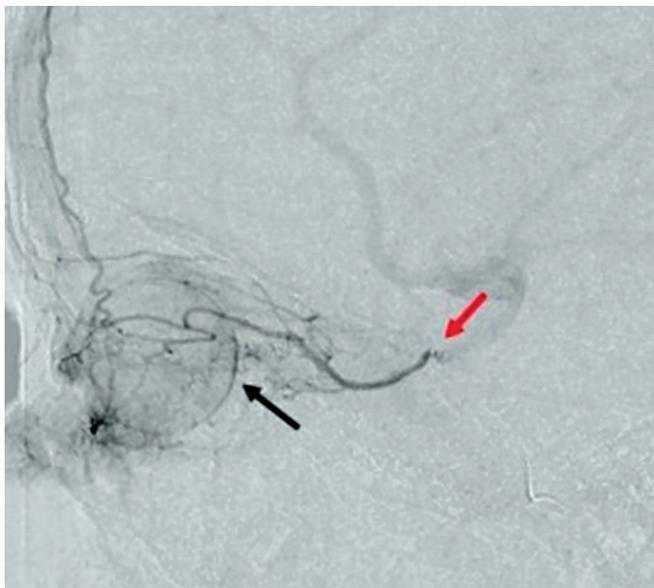


Рис. 1. Селективная катетеризация глазной артерии микрокатетером (красная стрелка): контрастирование мелких ретинальных артерий и сетчатки глаза (черная стрелка) [4]

Fig. 1. Selective ocular artery catheterization with a microcatheter (red arrow): contrasting small retinal arteries and retina (black arrow) [4]

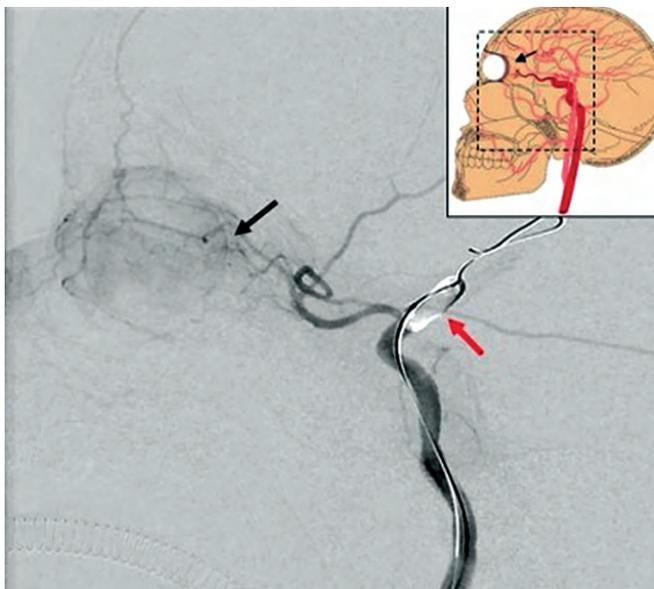


Рис. 2. СИАХТ с применением микробаллона, левая боковая проекция. С помощью микробаллона (красная стрелка) произведено перераспределение кровотока во внутренней сонной артерии с отчетливым контрастированием сетчатки глаза (черная стрелка) [4]

Fig. 2. SIAC with the use of a microballoon, left lateral projection. The microballoon (red arrow) was used to redistribute blood flow in the internal carotid artery with distinct retinal contrast (black arrow) [4]

задержке интенсивного лечения — к остановке кровообращения (брадикардия, асистолия) [5]. Наличие подобных осложнений существенно сужает границы высокоэффективного органосохраняющего лечения.

Профилактика и купирование кардиореспираторных нарушений (КРН), возникающих в момент введения контраста либо иной жидкости после катетеризации *a. ophthalmica*, при проведении повторных процедур является основной задачей при выполне-

нии СИАХТ. Вероятно, при первой катетеризации *a. ophthalmica* происходит активация рефлекторных дуг тригемино-кардиального (ТКР) и ТПР. Для прерывания проводящих сигналов и нежелательных рефлексов могут быть также использованы методы регионарной анестезии, например ретробульбарная блокада (РББ).

Цель исследования — представить опыт проведения и особенности анестезиологического обеспечения при развитии жизнеугрожающих состояний при СИАХТ у 2 пациентов с РБ.

Материалы и методы

В статье представлены 2 клинических случая пациентов с РБ, получивших сеансы СИАХТ, при проведении которых наблюдались тяжелые сердечно-сосудистые и респираторные осложнения, в одном из которых наглядно продемонстрирован успешный опыт применения РББ для лечения ТКР.

Клинический случай № 1

Пациентка Т., 2 года, рост 91 см, вес 14,5 кг, диагноз: С69.2 РБ справа, группа D, стадия T2bN0M0. Была госпитализирована для проведения 2-го курса СИАХТ. В анамнезе отсутствует сопутствующая соматическая патология, 1-й курс СИАХТ перенесла без осложнений.

Перед процедурой всем пациентам проводится полный спектр обследований (физикальный осмотр, лабораторные и инструментальные обследования: электрокардиография (ЭКГ), рентгенологическое исследование органов грудной клетки); дополнительные исследования: эхокардиография в целях оценки сократительной способности миокарда и выявления возрастных особенностей (открытое овальное окно и др.); магнитно-резонансная томография головного мозга в целях исключения аномалий и/или вариантов анатомии сосудов головного мозга; консультации профильных специалистов (кардиолога, невролога) с учетом возраста пациентки.

Индукцию анестезии проводили ингаляционным анестетиком севофлураном, перед интубацией в целях профилактики периорбитального отека и послеоперационной тошноты и рвоты внутривенно вводились препараты: дексаметазон в дозе 0,15 мг/кг, ондансетрон в возрастной дозировке. После введения опиоидного анальгетика фентанила в дозе 2 мкг/кг внутривенно (в/в), миорелаксанта раствора рокурония бромида в дозе 0,6 мкг/кг и интубации трахеи проводили пневмонпротективную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), Pressure Control с дыхательным объемом 6–8 мл/кг, концентрация кислорода в воздухе 45–55 %. Поддержание анестезии проводилось севофлураном 2,5–3,0 % (1 минимальная альвеолярная концентрация) в потоке O_2 1,5–2 л/мин. После катетеризации интервенционным хирургом бедренной артерии начинали гепаринопрофилактику из расчета 60 ЕД/кг, из которых 1-я часть (30 ЕД/кг) была введена микроструйно в центральный венозный катетер, 2-я (30 ЕД/кг) — разводилась

в 20,0 мл раствора NaCl 0,9 % и была подключена перфузионно в микрокатетер со скоростью 10–20 мл/ч.

После исследования правой внутренней сонной артерии катетеризирован средний отдел правой глазной артерии с помощью микрокатетера 1,2F. В момент катетеризации глазной артерии у пациентки отмечался выраженный ТПР, проявляющийся в снижении сатурации до 79 %, дыхательного объема (ДО) — до 50 мл (на 50 % от исходного), который купировался в течение 30 с, увеличением Pinsp с 10 до 19 см H₂O (восстановление ДО до целевых показателей и SaO₂ до 99–100 %). Также развился выраженный ТКР, проявлявшийся гипотонией до 40/20 мм рт. ст., что потребовало введения раствора адреналина 0,1 % 2 мкг в/в болюсно и последующей инфузии скоростью 0,1–0,2 мкг/кг/мин в течение 5 мин (рис. 3).

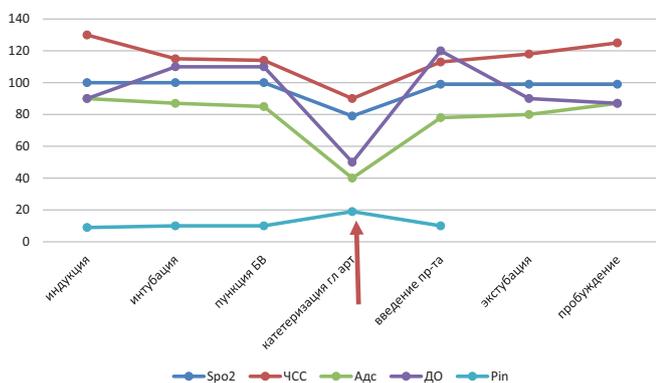


Рис. 3. Изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), SpO₂, Pin, ДО, наблюдавшиеся у пациентки Т. во время процедуры СИАХТ. Стрелкой указано начало введения раствора адреналина

Fig. 3. Changes in heart rate, blood pressure, SpO₂, Pin and tidal volume observed in patient T. during SIAC procedure. The arrow indicates the beginning of adrenaline infusion

После стабилизации всех показателей гемодинамики и параметров ИВЛ процедура СИАХТ закончена введением мелфалана в правую глазничную артерию в дозе 4 мг.

После восстановления самостоятельного дыхания пациентка экстубирована и транспортирована в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В раннем послеоперационном периоде также отмечалась гипотония АД 76/42 мм рт. ст., что потребовало вазопрессорной поддержки в виде инфузии норадреналина в дозе 0,2 мкг/кг/мин в течение 1 ч. Наблюдение за пациенткой в условиях ОРИТ продолжалось в течение суток. Далее она была переведена в профильное отделение и выписана под наблюдение врача по месту жительства.

Через месяц пациентка повторно поступает для проведения 3-го курса СИАХТ.

Проведено стандартное обследование для данной процедуры, отклонений не выявлено. Во время выполнения 3-го курса СИАХТ, после индукции анестезии и интубации трахеи, катетеризирована правая глазная артерия с помощью микрокатетера, однако перед началом химиоинфузии антероградный ток остановился, введение дротаверина ситуацию не изменило, выраженных

коллатералей из бассейна наружной сонной артерии не отмечено. В связи с чем с помощью микробаллона выполнено перераспределение кровотока и в бассейн правой глазной артерии введен раствор мелфалана в дозе 4 мг.

В момент использования микробаллона у пациентки отмечалось развитие выраженного ТКР без снижения ДО, без падения сатурации, в виде выраженной гипотонии до 30/20 мм рт. ст., который был купирован постоянной инфузией адреналина 0,1 % 0,05–0,2 мкг/кг/мин в течение 35 мин. После восстановления самостоятельного дыхания, экстубации трахеи и пробуждения гемодинамических нарушений не отмечалось, инфузия адреналина прекращена. Ребенок транспортирован в ОРИТ, через 2 ч активного наблюдения в удовлетворительном состоянии переведен в профильное отделение. На следующие сутки девочка выписана под наблюдение врача по месту жительства.

Клинический случай № 2

Пациентка А., 2 года, рост 92 см, вес 14,8 кг, диагноз: С69.2 РБ слева, группа D, стадия T2bN0M0. Была госпитализирована для проведения 3-го курса СИАХТ. Из анамнеза известно, что при проведении 2-го сеанса СИАХТ у ребенка отмечался выраженный ТКР в виде снижения ДО на 40 % от исходного и гипотонии до 40/20 мм рт. ст. ТПР купирован болюсным введением адреналина 0,1 % 1 мкг в/в, для купирования ТКР потребовалась постоянная инфузия раствора адреналина 0,1 % в дозе 0,1 мкг/кг/мин в течение 30 мин.

Третий сеанс СИАХТ был проведен через месяц после 2-го. Учитывая выраженный ТКР при проведении предыдущего сеанса, было принято решение о проведении СИАХТ с региональной анестезией (РББ) в целях профилактики и лечения жизнеугрожающих осложнений.

Пациентка госпитализирована в профильное отделение накануне процедуры со стандартным спектром обследования, патологии не выявлено.

Индукция и поддержание анестезии выполнены по вышеописанной методике. После интубации трахеи произведена РББ под динамическим контролем ультразвукового исследования: после обработки кожи местным антисептиком на закрытое нижнее веко был установлен линейный интраоперационный датчик с длиной волны 4–12 МГц, изолированный стерильным материалом с предустановленной глубиной сканирования до 3,0 см. Сканирование проводилось по продольной оси, под боковым углом 10–15°, смещая глазное яблоко вверх. После визуализации интраорбитальных структур вводилась игла 23G × 25 мм в нижнем внешнем квадранте орбиты (позиция на 7 ч) на одной линии с датчиком и продвигалась перпендикулярно, пока конец иглы не достигал экватора глазного яблока (рис. 4), затем иглу направляли к зрительному нерву (гипоэхогенная трубчатая структура в заднем отделе глазного яблока). На расстоянии 4–6 мм от него после отрицательной аспирационной пробы вводили 0,5 % раствор ропивакаина 0,1 мл/кг. При правильном положении канюли пробный болюс визуализировался как смещение струк-

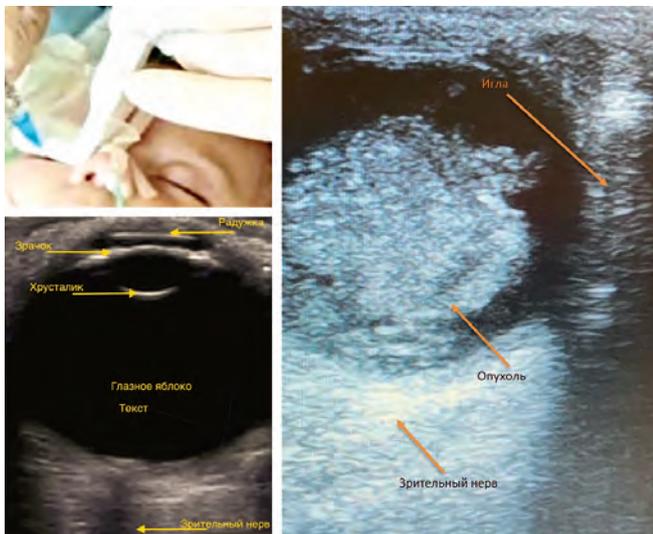


Рис. 4. Сонограмма глазного яблока и орбиты при проведении РББ (фотографии из личного архива авторского коллектива)

Fig. 4. Sonogram of the eyeball and orbit during retrobulbar blockade (photos from the personal archive of the author's team)

тур вокруг зрительного нерва за счет гидродиссекции тканей [6] (см. рис. 4).

В момент проведения микрокатетера в а. ophthalmica sinistra отмечалось незначительное снижение ДО, которое купировалось самостоятельно (рис. 5) После проведения процедуры пациентка экстубирована, переведена в ОРИТ на самостоятельном дыхании, через 2 ч – в профильное отделение. На следующие сутки девочка выписана под наблюдение по месту жительства.

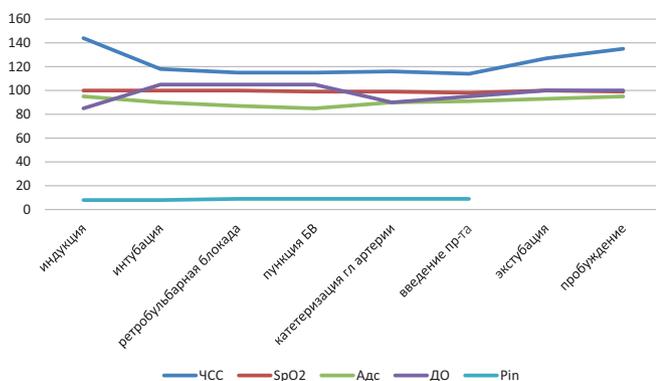


Рис. 5. Изменения ЧСС, АД, SpO₂, Pin, ДО у пациентки А. во время проведения процедуры СИАХТ с РББ

Fig. 5. Changes in heart rate, blood pressure, SpO₂, Pin and tidal volume observed in patient A. during SIAC with retrobulbar blockade

Обсуждение

КРН, возникающие во время СИАХТ, были описаны ранее и они встречаются у 20–30 % пациентов [7].

Точное определение ТКР было впервые предложено в 1999 г. как снижение систолического АД и ЧСС более чем на 20 % по сравнению с исходными значениями до хирургического стимула и совпадающее с манипуляциями вокруг окончаний тройничного нерва. Позже В. J. Schaller et al. описали первый случай ТКР у пациентов при хирургии ствола головного

мозга и мосто-мозжечкового угла и объединили эти периферические и центральные ответы в один автономный рефлекс, который теперь обычно называется ТКР [8] (рис. 6).

КРН являются серьезными осложнениями при проведении СИАХТ у детей с РБ. Пусковым механизмом гемодинамических и дыхательных изменений является канюляция глазной артерии, даже без введения какого-либо вещества через микрокатетер [4]. ТКР приводит к резкому повышению легочного АД и легочного сосудистого сопротивления, последующее повышение постнагрузки на правый желудочек может привести к уменьшению ударного объема правого желудочка и снижению сердечного выброса и АД. Наблюдаемое снижение комплайенса легких в сочетании с падением сердечного выброса приводит к снижению EtCO₂ и SpO₂ наряду с уменьшением минутной вентиляции легких и увеличением легочного шунтирования справа налево. Как считают большинство авторов, точная природа патофизиологического процесса, запускающего рефлекс, не ясна. Предполагается, что первая процедура СИАХТ приводит к сенсibilизации рефлекторных дуг. Во время последующих процедур любые раздражители, как тепловые, химические (химиопрепарат), так и механические (микрокатетер, баллон) приводят к усиленной рефлекторной реакции и неблагоприятным сердечно-сосудистым осложнениям.

Фиксированная временная взаимосвязь между сердечно-легочными изменениями и началом манипуляций с катетером в пределах внутренней сонной артерии и общей сонной артерии, внезапное появление симптомов и быстрое их разрешение – все это позволяет предположить нервно-рефлекторный механизм развития.

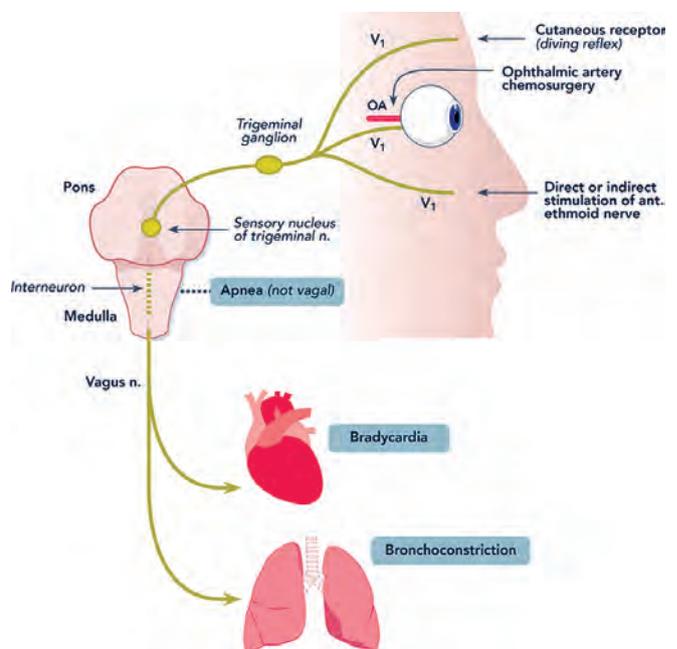


Рис. 6. Предполагаемый механизм сердечно-легочных изменений при СИАХТ [9]

Fig. 6. Putative mechanism of cardiopulmonary changes during SIAC [9]

Изменения дыхательной функции проявляются уменьшением ДО или резким повышением давления на вдохе. Такие клинические проявления могут быть вызваны тремя возможными состояниями: отеком легкого, анафилактическим шоком или бронхоспазмом. Поскольку при СИАХТ не выслушиваются влажные хрипы в легких, нет выделения пенистой мокроты через интубационную трубку, диагноз отека легких маловероятен. Отрицательные уровни триптазы при развитии ТКР снижают вероятность того, что симптомы можно объяснить анафилактической реакцией [10]. Эти осложнения следует лечить незамедлительно, поскольку они начинаются с тяжелого нарушения дыхания [4].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно оптимального лечения и профилактики ТКР, однако наш опыт и данные других авторов говорят о необходимости раннего применения адреналина (в дозе от 1 до 10 мкг/кг) [4, 11], даже если нет гемодинамических нарушений. Действие адреналина обусловлено активацией рецептор-зависимой аденилатциклазы на внутренней поверхности клеточной мембраны, повышением внутриклеточной концентрации циклического аденозинмонофосфата и ионов кальция (Ca^{2+}). При скорости введения 0,04–0,1 мкг/кг/мин он увеличивает частоту и силу сердечных сокращений, ударный объем крови и минутный объем крови, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, расслабляет гладкие мышцы бронхов, ингибирует индуцированное антигенами высвобождение гистамина и лейкотриенов, устраняет спазм бронхов, предотвращает развитие отека их слизистой оболочки.

Любому рефлексу можно противодействовать путем блокирования его афферентной части. Такой афферентной частью ТКР являются сенсорные ней-

роны глазной ветви тройничного нерва, блокировать которые возможно с помощью РББ. При ее выполнении под ультразвуковым контролем не наблюдается таких осложнений, как хемоз, субконъюнктивальное кровотечение, ретробульбарное кровоизлияние. РББ может значительно снизить частоту и выраженность КРН во время проведения СИАХТ, что и показано на наших примерах.

Выводы

СИАХТ эффективна, как внутривенная химиотерапия, но имеющая гораздо меньше побочных эффектов в виде отсутствия нефро-, гепатотоксичности, кардиомиопатии и миелосупрессии. Приведенные в статье клинические случаи пациентов с РБ, перенесших несколько курсов СИАХТ, показывают насколько тяжелыми могут быть КРН при данной методике лечения, что существенно ограничивает круг ее применения. Неблагоприятные клинические проявления представляют собой, скорее всего, вегетативную рефлекторную реакцию. Больных, планирующих на проведение СИАХТ, надо рассматривать как пациентов с высокой степенью риска. Анестезиолог должен быть готов предвидеть, идентифицировать и эффективно лечить эти осложнения. Любое снижение ДО следует немедленно лечить путем временного прекращения манипуляций с катетером и повышения давления в дыхательных путях. Если эти консервативные меры недостаточны, раннее внутривенное введение адреналина (0,5–1 мкг/кг) быстро становится эффективным и, по-видимому, предотвращает последующее ухудшение гемодинамики. Применение РББ при проведении СИАХТ может повысить безопасность анестезии у детей с выраженными КРН, способствовать снижению частоты и степени их выраженности.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ушакова Т.Л., Поляков В.Г., Родина А.Д., Власова В.Е., Бланкова Т.И., Артеменко Ю.В., Михайлова Е.В., Крылов А.С., Оджарова А.А., Григоренко В.А., Шириков Е.И., Козлов Н.А., Гаспарян Т.Г., Бекашев А.Х., Докучаева Я.Ю., Варфоломеева С.П. Экстраокулярная ретинобластома: обзор литературы и клинический случай (интракраниальная ретинобластома с вовлечением зрительных трактов). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(2):93–105. doi: 10.21682/2311-1267-2022-9-2-93-105. [Ushakova T.L., Polyakov V.G., Rodina A.D., Vlasova V.E., Blankova T.I., Artemenko Yu.V., Mikhailova E.V., Krylov A.S., Odzharova A.A., Grigorenko V.A., Shirikov E.I., Kozlov N.A., Gasparyan T.G., Bekyashev A.Kh., Dokuchaeva Ya.Yu., Varfolomeeva S.R. Extraocular retinoblastoma: literature review and clinical case (intracranial retinoblastoma involving the visual tracts). Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(2):93–105. (In Russ.)].
2. Shields C.L., Bianciotto C.G., Jabbour P., Ramasubramanian A., Lally S.E., Griffin G.C., Rosenwasser R., Shields J.A. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: report No. 1, control of retinal tumors, subretinal seeds, and vitreous seeds. Arch Ophthalmol. 2011;129(11):1399–406. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.150.
3. Phillips T.J., McGuirk S.P., Chahal H.K., Kingston J., Robertson F., Brew S., Roebuck D., Hungerford J.L., Herod J. Autonomic cardiorespiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. Paediatr Anaesth. 2013;23(10):940–5. doi: 10.1111/pan.12162.
4. Долгушин Б.И., Ушакова Т.Л., Погребняков И.В., Трофимов И.А., Кукушкин А.В., Вишке Э.Р., Горовцова О.В., Серов Ю.А., Яровой А.А., Саакян С.В., Поляков В.Г. Роль селективной интраартериальной и интравитреальной химиотерапии в органосохраняющем лечении детей с ретинобластомой. Забайкальский медицинский вестник. 2018;1:7–24. doi: 10.52485/19986173_2018_1_7. [Dolgushin B.I., Ushakova T.L., Pogrebnyakov I.V., Trofimov I.A., Kukushkin A.V., Virshke E.R., Gorovtsova O.V., Serov Yu.A., Yarovoy A.A., Saakyan S.V., Polyakov V.G. The role of selective intraarterial and intravitreal chemotherapy in organ-preserving treatment of the children with an intraocular retinoblastoma. Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik = Transbaikal Medical Bulletin. 2018;1:7–24. (In Russ.)].
5. Phillips T.J., McGuirk S.P., Chahal H.K., Kingston J., Robertson F., Brew S., Roebuck D., Hungerford J.L., Herod J. Autonomic cardiorespiratory reflex reactions and superselective ophthalmic arterial chemotherapy for retinoblastoma. Paediatr Anaesth. 2013;23(10):940–5. doi: 10.1111/pan.12162.
6. Белоусова Е.И., Матинян Н.В., Цинцадзе А.А., Мартынов Л.А., Кузнецов Д.А., Ковалева Е.А., Ушакова Т.Л., Поляков В.Г. Ультразвуковая навигация при выполнении ретробульбарной блокады у детей с ретинобластомой при энуклеации глазного яблока. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2021;15(2):127–36. doi: 10.17816/1993-6508-2021-15-2-127-136. [Belousova E.I., Matinyan N.V., Tsintsadze A.A., Martynov L.A., Kuznetsov D.A., Kovaleva E.A., Ushakova T.L., Polyakov V.G. Ultrasound navigation during retrobulbar blockade in children with retinoblastoma with enucleation of the eyeball. Regionarnaya anesteziya i lecheniye ostroy boli = Regional Anesthesia and Acute Pain Management. 2021;15(2):127–136. (In Russ.)].
7. Suzuki S., Yamane T., Mohri M., Kaneko A. Selective ophthalmic arterial injection therapy for intraocular retinoblastoma: the long-term prognosis. Ophthalmology. 2011;118(10):2081–7. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.03.013.
8. Scharoun J.H., Han J.H., Gobin Y.P. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery. Anesthesiology. 2017;126(1):165–72. doi: 10.1097/ALN.0000000000001381.
9. Klumpp S., Jorge L.M., Aziz-Sultan M.A. Hemodynamic instability induced by superselective angiography of the ophthalmic artery. Case Rep Anesthesiol. 2013;2013:408670. doi: 10.1155/2013/408670.
10. Scharoun J.H., Han J.H., Gobin Y.P. Anesthesia for Ophthalmic Artery Chemosurgery. Anesthesiology. 2017;126(1):165–72. doi: 10.1097/ALN.0000000000001381.
11. Nghe M.C., Godier A., Shaffii A., Leblanc I., Picard H., Blanc R., Lumbroso-Le Rouic L., Devys J.M. Prospective analysis of serious cardiorespiratory events in children during ophthalmic artery chemotherapy for retinoblastoma under a deep standardized anesthesia. Paediatr Anaesth. 2018;28(2):120–6. doi: 10.1111/pan.13294.

Статья поступила в редакцию: 10.09.2023. Принята в печать: 22.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 10.09.2023. Accepted for publication: 22.09.2023.

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-89-100>

СММРD-ассоциированная эмбриональная рабдомиосаркома у ребенка. Клинический случай с обзором литературы

А.Д. Родина¹, В.Г. Поляков¹⁻³, А.С. Крылов¹, В.В. Семенова^{1,4}, В.М. Козлова¹, Т.В. Наседкина⁴, А.Л. Кашанина¹, Н.А. Козлов¹, В.В. Мигунова¹, Т.В. Горбунова^{1,3}

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;

³ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1;

⁴ФГБУН «Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук»; Россия, ГСП-1, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32

Контактные данные: Анастасия Дмитриевна Родина dr.rodinaAD@yandex.ru

Введение. Наследственные нарушения в системе репарации ДНК могут привести к развитию злокачественных новообразований (ЗНО) в детском возрасте. Синдром дефицита в системе репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (Constitutional mismatch repair deficiency syndrome, CMMRD) – очень редкое генетическое аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное гомозиготными мутациями в одном из 4 генов репарации неспаренных нуклеотидов (MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2). Частота встречаемости – 0,000001 у взрослого и детского населения. В мировой литературе на данный момент опубликовано около 150 наблюдений. Прогноз при синдроме CMMRD крайне неблагоприятен. Спектр опухолей, входящих в состав синдрома CMMRD, очень широк, включает в основном злокачественные опухоли головного мозга, опухоли пищеварительного тракта, гематологические ЗНО, эмбриональные опухоли, причем все они развиваются в детском возрасте.

Цель исследования – сообщить о случае развития CMMRD-ассоциированной эмбриональной рабдомиосаркомы (РМС) у ребенка 3 лет.

Выводы. Обзор литературы и описанный нами клинический случай показывают, что РМС принадлежит к опухолевому спектру синдрома CMMRD. При иммуногистохимическом исследовании была выявлена изолированная потеря экспрессии гена PMS2. Учитывая клиническое течение синдрома CMMRD, рекомендовано тщательное изучение семейного анамнеза у пациентов с РМС, а также молекулярно-генетическое исследование, включающее в себя поиск герминальных мутаций в генах в системе репарации ДНК и оценку микросателлитной нестабильности в материале опухолевой ткани. Клинические симптомы синдрома CMMRD неспецифичны и зависят от морфологического варианта первичной опухоли. Отличительными молекулярно-генетическими признаками данного синдрома являются гомозиготные мутации с потерей функции зародышевой линии генов системы MMR (mismatch repair) (MLH1, MSH2, MSH6 или PMS2).

Ключевые слова: дефицит репарации ДНК, мутации, дети, рабдомиосаркома, химиотерапия

Для цитирования: Родина А.Д., Поляков В.Г., Крылов А.С., Семенова В.В., Козлова В.М., Наседкина Т.В., Кашанина А.Л., Козлов Н.А., Мигунова В.В., Горбунова Т.В. CMMRD-ассоциированная эмбриональная рабдомиосаркома у ребенка. Клинический случай с обзором литературы. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):89–100.

Информация об авторах

А.Д. Родина: врач-детский онколог хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-код: 5915-0784

В.Г. Поляков: академик РАН, д.м.н., профессор, советник директора и заведующий хирургическим отделением № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, заведующий кафедрой детской онкологии им. акад. Л.А. Дурнова РМАНПО, профессор кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: vgr-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-код: 8606-3120

А.С. Крылов: к.м.н., заведующий лабораторией радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ клинической и экспериментальной радиологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-код: 4254-3930

В.В. Семенова: врач-генетик НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, аспирант лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: sulpiridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-код: 9014-2847

В.М. Козлова: консультант 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>

Т.В. Наседкина: д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биологических микрочипов ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-код: 3741-8214

А.Л. Кашанина: врач-рентгенолог детского отделения рентгенодиагностики консультативно-диагностического центра НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: a.kashanina@yandex.ru

Н.А. Козлов: к.м.н., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

В.В. Мигунова: врач-ординатор хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: migunovavaleria5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3982-3066>

Т.В. Горбунова: к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части и старший научный сотрудник хирургического отделения № 1 (опухолей головы и шеи) НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, ассистент кафедры оториноларингологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: wasicisol@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5805-726X>, SPIN-код: 9740-3687

Вклад авторов

А.Д. Родина: сбор данных, написание текста статьи

В.Г. Поляков: научное руководство, редактирование

А.Д. Родина, В.Г. Поляков, Т.В. Горбунова: разработка концепции статьи

А.С. Крылов: проведение исследований, интерпретация описания сцинтиграфии

В.В. Семенова, В.М. Козлова, Т.В. Наседкина: проведение молекулярно-генетического исследования, критические замечания, редактирование

А.Л. Кашанина: интерпретация описания МРТ, коллекция иллюстративного материала с комментариями

Н.А. Козлов: предоставление данных морфологического исследования и их описание

В.В. Мигунова: сбор данных

Т.В. Горбунова: критические замечания, редактирование

CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a child. Clinical case with literature review

A.D. Rodina¹, V.G. Polyakov¹⁻³, A.S. Krylov¹, V.V. Semenova^{1, 4}, V.M. Kozlova¹, T.V. Nasedkina⁴, A.L. Kashanina¹, N.A. Kozlov¹, V.V. Migunova¹, T.V. Gorbunova^{1, 3}

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; Bldg. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; ⁴Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32 Vavilova St., Moscow, 119991, GSP-1, Russia

Introduction. Hereditary disorders in the DNA repair system can lead to the development of malignant neoplasms in childhood. DNA constitutional mismatch repair deficiency syndrome (CMMRD) is a very rare genetic autosomal recessive disorder caused by homozygous mutations in one of the four mismatch repair genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, and *PMS2*). The frequency of occurrence is 0.0000001 of the adult and child population. For now about 150 observations have been published in the world literature. The prognosis for CMMRD syndrome is extremely unfavorable. The spectrum of tumors that make up the CMMRD syndrome is very wide, and includes mainly malignant brain tumors, tumors of the digestive tract, hematological malignancies, embryonic tumors, all of which develop in childhood.

The purpose of the study is to report a case of CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a 3-year-old child.

Conclusions. A review of the literature and the clinical case we have described show that rhabdomyosarcoma belongs to the tumor spectrum of the CMMRD syndrome. An immunohistochemical study revealed an isolated loss of *PMS2* gene expression. Taking into account the clinical course of the CMMRD syndrome, a thorough study of the family history in patients with rhabdomyosarcoma is recommended, as well as a molecular genetic study, including the search for germinal mutations in genes in the DNA repair system and the assessment of microsatellite instability in the material of the tumor tissue. The clinical symptoms of CMMRD syndrome are nonspecific and depend on the morphological variant of the primary tumor. Distinctive molecular genetic features of this syndrome are: homozygous mutations with loss of function of the germline genes of the MMR system (mismatch repair) (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* or *PMS2*).

Key words: DNA repair deficiency, mutations, children, rhabdomyosarcoma, chemotherapy

For citation: Rodina A.D., Polyakov V.G., Krylov A.S., Semenova V.V., Kozlova V.M., Nasedkina T.V., Kashanina A.L., Kozlov N.A., Migunova V.V., Gorbunova T.V. CMMRD-associated embryonic rhabdomyosarcoma in a child. Clinical case with literature review. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):89–100.

Information about the authors

A.D. Rodina: Pediatric Oncologist Surgical Department 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: dr.rodinaAD@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8356-0625>, SPIN-code: 5915-0784

V.G. Polyakov: Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Advisor to the Director and Head of the Surgical Department 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, e-mail: vgp-04@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8096-0874>, SPIN-code: 8606-3120

A.S. Krylov: Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Radioisotope Diagnostics Department of Radioisotope Diagnostics and Therapy of the Research Institute of Clinical and Experimental Radiology at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: krilovas@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8476-7879>, SPIN-code: 4254-3930

V.V. Semenova: Geneticist 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, Graduate Student of the Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: sulphuridum@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9705-1001>, SPIN-code: 9014-2847

V.M. Kozlova: Consultant of the 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>

T.V. Nasedkina: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher Laboratory of Biological Microchips of Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, e-mail: tanased06@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2642-4202>, SPIN-code: 3741-8214

A.L. Kashanina: Radiologist 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: a.kashanina@yandex.ru

N.A. Kozlov: Cand. of Sci. (Med.), Pathologist Pathological Department of the Department of Morphological and Molecular-Genetic Diagnostics of Tumors at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: newbox13@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3852-3969>

V.V. Migunova: Resident Physician Surgical Department 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: migunovavaleria5@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3982-3066>

T.V. Gorbunova: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs and Senior Researcher Surgical Department 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, Assistant of the Department of Otorhinolaryngology Faculty of

Pediatrics at N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: wasicso@mail.ru;
https://orcid.org/0000-0001-5805-726X, SPIN-code: 9740-3687

Authors' contributions

A.D. Rodina: data collection, article writing

V.G. Polyakov: scientific guidance, editing

A.D. Rodina, V.G. Polyakov, T.V. Gorbunova: development of the concept of the article

A.S. Krylov: conducting research, interpreting scintigraphy descriptions

V.V. Semenova, V.M. Kozlova, T.V. Nasedkina: conducting molecular genetic research, critical comments, editing

A.L. Kashanina: interpretation of MRI description, collection of illustrative material with comments

N.A. Kozlov: provision of morphological research data and their description

V.V. Migunova: data collection

T.V. Gorbunova: criticism, 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.

Информированное согласие. От родителя пациента получено письменное добровольное информированное согласие на использование его медицинских данных (результатов обследования, лечения и наблюдения) в обезличенной форме в научных целях (дата подписания 06.10.2022). / **Informed consent.** Written voluntary informed consent was obtained from the patient's parent for the use of his medical data (results of examination, treatment and observation) in an anonymized form for scientific purposes (signed date 10/06/2022).

Введение

Геном человека – динамическая структура, в основе которой лежит совокупность генетического материала. Поддержание стабильности генетического аппарата – важное условие для нормальной жизнедеятельности организма [1]. Репарация ошибочно спаренных нуклеотидов ДНК (mismatch repair, MMR) – это система обнаружения и восстановления повреждений ДНК, связанных с вставкой, выпадением и ошибочным спариванием нуклеотидов. Такие повреждения могут возникать естественным образом из-за ошибок ДНК-полимераз – ферментов, отвечающих за синтез дочерней цепи ДНК в процессе репликации. Частота возникновения повреждений, связанных с ошибочным спариванием, существенно повышается при воздействии внешних факторов (ультрафиолет, алкилирующие агенты и т. д.). Они приводят к образованию структурно измененных нуклеотидов, которые нарушают нормальный процесс репликации [2].

В нормальной клетке система MMR производит постоянный мониторинг целостности генома и при необходимости активирует комплексы факторов репарации, которые свойственны клеткам всех тканей. При ее повреждении частота возникновения спонтанных мутаций в клетках существенно возрастает [3]. Появление мутаций в генах опухолевых супрессоров и последующая пролиферация клеток, несущих такие мутации, может стать причиной развития злокачественных новообразований (ЗНО) [4].

В системе MMR идентифицировано 6 генов: *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH3*. Наиболее изученными являются 4 из них: *MSH2*, *MLH1*, *MSH6* и *PMS2* [5]. Механизм действия системы репарации MMR заключается в обнаружении ошибочно спаренных нуклеотидов комплексами *MSH2-MSH6* и *MSH2-MSH3*, имеющими частично перекрывающиеся функции. При обнаружении дефектов в спаривании нуклеотидов происходит привлечение белков, которые вырезают участок цепи ДНК, содержащий ошибку. Белковый комплекс *MLH1-PMS2* является эндонуклеазой, которая может вносить одиночные разрывы в ДНК, эта активность резко возрастает

в присутствии комплексов *MSH2-MSH6* и *MSH2-MSH3*. Меньшее значение имеет комплекс *MLH1-MSH3*, который также обладает эндонуклеазной активностью. Дальнейшее вырезание поврежденных участков может происходить различными путями. В *EXO1*-зависимом пути этот этап происходит при участии *EXO1*, фермента из группы экзонуклеаз, который обладает способностью отщеплять нуклеотиды от конца молекулы нуклеиновой кислоты. Так как утрата функции *EXO1* не приводит к заметным нарушениям системы MMR, предполагается участие других экзонуклеаз *FEN1/RAD27*, а также ДНК-полимераз с 3'-5'-экзонуклеазной активностью, однако этот механизм менее изучен. Далее происходит ресинтез поврежденной цепи ДНК с использованием второй неповрежденной цепи в качестве матрицы [6].

Характерным маркером повреждения генов MMR и нарушения процессов репарации ДНК является повышение уровня микросателлитной нестабильности (MSI). Микросателлиты – это распределенные по всему геному участки ДНК, состоящие из многократно повторяющихся коротких нуклеотидных последовательностей. Они в большей мере подвержены накоплению мутаций ввиду особенности функционирования ДНК-полимераз, которые хуже считают множественные повторы [7].

Мутации в генах MMR могут быть как герминальными (унаследованными от родителей либо возникшими *de novo*), так и соматическими. Соматические мутации обнаруживаются только в опухолевых клетках, тогда как герминальные поражают клетки всего организма [8]. С герминальными мутациями в генах MMR ассоциировано развитие ряда опухолевых синдромов, при которых значительно повышается риск развития ЗНО в течение жизни (таблица).

Гетерозиготные мутации генов *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* и *EPCAM* приводят к развитию синдрома Линча (Lynch syndrome, OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man – Менделеевское наследование у человека) #120435, #609310, #614337, #614350, #613244) – наследственного неполипозного колоректального рака. Заболевание носит аутосомно-доми-

Аутосомно-рецессивные опухолевые синдромы, связанные с инактивацией генов MMR (по данным OMIM)
Autosomal recessive tumor syndromes associated with inactivation of MMR genes (according to OMIM)

Ген <i>Gene</i>	Синдром <i>Syndrome</i>	#OMIM	Опухолевый спектр <i>Tumor spectrum</i>	Другие признаки <i>Other signs</i>
<i>MLH1</i>	MMR cancer syndrome 1 (синдром Турко) <i>Turcot syndrome</i>	276300	Астроцитомы Глиобластома Медуллобластома Опухоль Вильмса Лейкозы, лимфомы Рак толстой и тонкой кишки <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Medulloblastoma</i> <i>Wilms tumor</i> <i>Leukemia, lymphoma</i> <i>Colon and small intestine cancer</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Кисты почек Псевдоартроз Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Нейрофибромы Плексиформные нейрофибромы Неврологические аномалии: агенезия мозолистого тела, гетеротопия серого вещества, кисты головного мозга <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Kidney cysts</i> <i>Pseudoarthrosis</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Neurofibromas</i> <i>Plexiform neurofibromas</i> <i>Neurological abnormalities: agenesis of the corpus callosum, gray matter heterotopia, cerebral cysts</i>
<i>MSH2</i>	MMR cancer syndrome 2	619096	Глиобластома Рак толстой кишки Лейкозы, лимфомы <i>Glioblastoma</i> <i>Colon cancer</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Дефицит IgA <i>Adenomatous polyps of the colon</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>IgA deficiency</i>
<i>MSH6</i>	MMR cancer syndrome 3	619097	Астроцитомы Глиобластома Олигодендроглиома Медуллобластома Колоректальный рак Лейкозы, лимфомы <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Oligodendroglioma</i> <i>Medulloblastoma</i> <i>Colorectal cancer</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Узелки Лиша Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Недостаточность рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов Аденоматозные полипы толстой кишки <i>Lisch nodules</i> <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Immunoglobulin class switch recombination deficiency</i>
<i>PMS2</i>	MMR cancer syndrome 4	619101	Астроцитомы Глиобластома Олигодендроглиома Нейробластома Примитивные нейроэктодермальные опухоли Мукоэпидермальный рак слюнных желез Опухоли яичников и эндометрия Лейкозы, лимфомы <i>Astrocytoma</i> <i>Glioblastoma</i> <i>Oligodendroglioma</i> <i>Neuroblastoma</i> <i>Primitive neuroectodermal tumors</i> <i>Mucoepidermal carcinoma of the salivary glands</i> <i>Tumors of the ovaries and endometrium</i> <i>Leukemia, lymphoma</i>	Аденоматозные полипы толстой кишки Пятна цвета «кофе с молоком» на коже Неврологические аномалии: агенезия мозолистого тела, гетеротопия серого вещества, кисты головного мозга Недостаточность рекомбинации переключения классов иммуноглобулинов Рецидивирующие инфекции Аденоматозные полипы толстой кишки <i>Café au lait spots on the skin</i> <i>Neurological abnormalities: agenesis of the corpus callosum, gray matter heterotopia, cerebral cysts</i> <i>Immunoglobulin class switch recombination deficiency</i> <i>Recurrent infections</i>

нантный тип наследования и характеризуется крайне высоким риском развития первично-множественных злокачественных опухолей толстой кишки в течение жизни, в том числе в молодом возрасте [9, 10]. Компунд-гетерозиготные мутации в гене *MSH3* ассоциированы с семейным аденоматозным полипозом (Familial adenomatous polyposis 4, OMIM #617100). Этот аутосомно-рецессивный синдром характеризуется развитием множественных аденом толстой кишки в зрелом возрасте, часто с прогрессированием до колоректального рака [11].

Также с повреждением генов *MSH2* и *MLH1* связано развитие аутосомно-доминантного синдрома Мюир—Торре (Muir—Torre syndrome, OMIM #158320), который связан с развитием аденом сальных желез,

карцином кожи, колоректального рака, рака органов мочевыделительной системы и органов верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Синдром часто манифестирует с дивертикулита толстой кишки в детском возрасте [12]. Спектр мутаций при синдроме Мюир—Торре практически совпадает с таковым при наследственном неполипозном колоректальном раке, поэтому этот синдром рассматривают как фенотипический вариант синдрома Линча [13].

Гомозиготные и компунд-гетерозиготные мутации в генах *MSH2*, *MLH1*, *PMS2*, *MSH6* ассоциированы с развитием синдромов дефицита системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency syndromes, CMMRD). Для этих наследственных синдромов характерен высокий риск раз-

вития опухолей различных локализаций, в том числе в детском возрасте [14, 15].

Спектр опухолей, описанных у пациентов с CMMRD, постоянно расширяется. По некоторым данным, у 10–15 % больных встречаются «неканонические» опухоли, включая саркомы костей и мягких тканей, ЗНО мочеполовой системы [16]. К настоящему моменту также выявлена связь между повреждением генов MMR и риском развития эмбриональной рабдомиосаркомы (РМС) у детей [17].

В 2013 г. для повышения знаний и осведомленности о CMMRD-синдроме был создан Европейский консорциум под названием “Care for CMMRD” и разработана балльная система клинических критериев, используемых для подтверждения диагноза CMMRD [14].

По данным канцер-регистра, на 2019 г. зарегистрировано 87 пациентов из 66 семей с молекулярно-генетически подтвержденным CMMRD. Возрастной диапазон – 3–48 лет. Наиболее часто мутация была отмечена в гене *PMS2* ($n = 34$), за которым следовали *MSH6* ($n = 19$), *MSH2* ($n = 8$) и *MLH1* ($n = 4$). У 86 (98 %) пациентов развились ЗНО, из них у 31 (25 %) больного с CMMRD наблюдалась более чем одна злокачественная опухоль. Среди 154 морфологически подтвержденных ЗНО преобладают опухоли центральной нервной системы ($n = 64$, 42 %), затем следуют гематологические ЗНО ($n = 45$, 29 %), Линч-ассоциированные опухоли ($n = 43$, 28 %), тогда как РМС является одной из наиболее редких ($n = 2$, 1 %) [18].

Наиболее распространенные неопухолевые клинические симптомы у пациентов с CMMRD – наличие пигментных изменений кожи. В исследовании, опубликованном К. Wimmer et al., среди 146 пациентов у 91 (62 %) выявлены доброкачественные участки депигментации кожи [19].

Еще одним из неопухолевых проявлений CMMRD-синдрома является дефицит переключения классов иммуноглобулинов – повышение уровня IgM с одномоментным значительным снижением вплоть до полного отсутствия IgG, IgA и IgE. В патогенезе этих изменений лежит переключение В-лимфоцита с синтеза антител одного класса на синтез антител другого класса. В данную гетерогенную группу заболеваний включены генетические дефекты переключения класса иммуноглобулинов в процессе развития иммунного ответа с IgM-антител на IgG, IgA и IgE.

В соответствии с клиническими рекомендациями международных сообществ врачей-генетиков и детских онкологов пациентам и их родителям должна быть осуществлена генетическая консультация в целях проведения анализа мутаций у всех членов семьи.

Все пациенты с CMMRD нуждаются в комплексном противоопухолевом лечении, включающем в себя удаление опухоли, проведение лучевой терапии (ЛТ) и системной химиотерапии (ХТ), соответствующей морфологическому варианту первичного очага.

Препаратами выбора для данной когорты пациентов являются те, механизмом действия которых служит индукция повреждений ДНК с последующей

гибелью опухолевых клеток вследствие невозможности их репарации.

Данным механизмом действия обладают ингибиторы топоизомераз I и II типов, так как данные ферменты изменяют топологию ДНК из-за разрыва одной (топоизомеразы I типа) или обеих (топоизомеразы II типа) нитей ДНК с последующей репарацией данного разрыва [20].

Ингибиторы топоизомеразы I типа (камптотecin, иринотекан и топотекан) блокируют репликацию и повреждение молекулы ДНК, что приводит к образованию разрывов молекулы ДНК. Данный процесс замедляет или останавливает деление опухолевых клеток при наличии соответствующих дефектов репарации повреждений ДНК.

Ингибиторы топоизомеразы II типа (этопозид, тенипозид) индуцируют образование свободных радикалов, вызывающих повреждение ДНК и блокаду клеточного цикла в фазах S–G2, подавляют проникновение нуклеотидов через плазматическую мембрану, что препятствует синтезу и восстановлению ДНК [20].

Также способность ингибировать активность топоизомеразы II типа выявлена у антрациклиновых противоопухолевых препаратов (доксорубин, идарубин и эпирубин, даунорубин и карминоцин), основным механизмом действия которых является способность к образованию разрывов в молекуле ДНК. Препараты платины (цисплатин, карбоплатин) алкилируют нити ДНК, подавляя синтез нуклеиновых кислот, что приводит к гибели клеток.

Необходимо отметить, что постановка диагноза CMMRD часто либо затягивается, либо данное состояние не верифицируется вовсе. Основная причина недостаточной осведомленности детских онкологов о CMMRD может быть объяснена диагностическими трудностями, возникающими из-за отсутствия четких клинических особенностей всего опухолевого спектра CMMRD.

CMMRD характеризуется ранней манифестацией ЗНО, у большинства пациентов заболевание возникает в возрасте до 3 лет. Он проявляется как синхронными, так и метакронными злокачественными опухолями разных типов [21].

Одним из эффективных, быстрых и сравнительно недорогих методов лабораторной диагностики MSS/MSI-статуса злокачественной опухоли является иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами к белкам MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. В связи с тем, что применение ИГХ при исследовании функции системы репарации неспаренных нуклеотидов имеет ряд ограничений, во всех спорных и диагностически сложных случаях рекомендуется проведение генетического исследования.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики синдрома CMMRD является проведение молекулярно-генетического исследования генов системы MMR путем секвенирования панелей онкоассоциированных генов методом NGS (next generation sequencing, секвенирование нового поколения).

Использование мультигенных панелей позволяет проводить дифференциальную диагностику с другими опухолевыми синдромами, которые могут иметь клинические сходства с CMMRD: синдром Ли–Фраумени (*TP53*), нейрофиброматоз 1-го типа (*NF1*), *MUTYH*-ассоциированным полипозом (*MUTYH*) и т. д. [22]. Кроме того, метод NGS имеет высокую производительность, что повышает скорость исследования и увеличивает объем получаемой информации по сравнению с другими методиками [23].

Цель исследования – сообщить о случае CMMRD-ассоциированной диссеминированной эмбриональной РМС с интракраниальным распространением у 3-летнего пациента, которому проводилось лечение в НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (НИИ ДОиГ).

Клинический случай

Мальчик К., 3 года. Анамнез жизни. От 4-й физиологической беременности (1-я беременность – роды, девочка; 2-я и 3-я беременности – выкидыши на разных сроках), вторых самостоятельных родов на сроке 40 недель. Вес при рождении – 4050 г, рост – 52 см. По шкале Апгар – 8/9 баллов. Период новорожденности протекал без особенностей. Рос и развивался по возрасту. Из перенесенных заболеваний: острая респираторная вирусная инфекция. Вакцинация согласно национальному календарю прививок. Онкологический анамнезотягощен (рис. 1) – у сестры-пробанда в возрасте 10 лет диагностирована глиобластома (умерла от рецидива в 16 лет); у прабабушки по материнской линии в 60 лет диагностировали рак толстой кишки (умерла от прогрессирования заболевания); у сестры отца выявлена аденокарцинома тела матки в 43 года (получает противоопухолевое лечение); бабушка по отцовской линии умерла от рака неизвестной локализации в 40 лет.

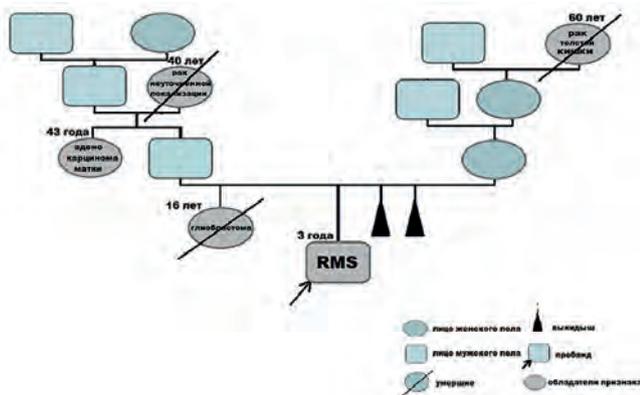


Рис. 1. Семейный анамнез пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастазы в лимфатических узлах (ЛУ) шеи с обеих сторон, легких. Стадия T2bN1M1. IRS IV, очень высокая группа риска. CMMRD-синдром, ассоциированный с геном PMS2

Fig. 1. Family history of patient K., 3 years old, with a diagnosis of embryonic rhabdomyosarcoma (ERMS) of parameningeal localization with intracranial spread, metastases in the lymph nodes of the neck on both sides, in lungs. Stage T2bN1M1. IRS IV, high-risk group. CMMRD syndrome associated with the PMS2 gene

Анамнез заболевания. Родители считают ребенка больным с октября 2019 г., когда впервые заметили увеличение левых шейных ЛУ слева. В ноябре 2019 г. отмечено присоединение болевого синдрома в левом ухе, появление отечности левой половины лица. При консультации ЛОР-врача по месту жительства установлен диагноз острого левостороннего среднего отита. На фоне антибактериальной и противовоспалительной терапии отмечается усиление болевого синдрома в области щеки слева. Пациент был госпитализирован 12.11.2019 в областную детскую больницу по месту жительства в связи с нарастанием болевого синдрома в левой височной области и резко выраженным отеком в области щеки. В условиях стационара выполнена компьютерная томография (КТ) основания черепа, результаты которой были интерпретированы как проявления острого левостороннего среднего отита, мастоидита, гипертрофии аденоидов. В период стационарного лечения пациент получал антибактериальную, противогрибковую и гормональную терапию. С небольшим эффектом на проводимое лечение ребенок был выписан под наблюдение ЛОР-врача по месту жительства. 19.12.2019 возникло ухудшение состояния в виде болевого синдрома в орбите, припухлости в височной области, затруднения носового дыхания, обструкции ротоглотки. В экстренном порядке пациенту была выполнена повторная КТ основания черепа, на которой выявлено объемное новообразование параменингеальной локализации. Пациент направлен в НИИ ДОиГ для обследования и дальнейшего лечения.

Физикальная диагностика. При осмотре состояние ребенка тяжелое по основному заболеванию. Лицо асимметрично за счет объемного новообразования левой височной области. Определяются припухлости в заушной и околоушной областях, при пальпации – умеренно болезненное узловое плотное бугристое новообразование диаметром около 5 см. При фарингоскопии – плотное, бугристое новообразование, смещающее левую боковую стенку и перекрывающее просвет ротоглотки на две трети, гиперсаливация. Также при общем осмотре обращает на себя внимание наличие участка гиперпигментации кожи на передней стенке живота (рис. 2).



Рис. 2. Собственные результаты исследования пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. Участок гиперпигментации на передней стенке живота

Fig. 2. Own results of the study of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. Area of hyperpigmentation on the anterior walls of the abdomen

Проведенные обследования. По данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) основания черепа и головного мозга с внутривенным контрастированием от 30.12.2019 определяется массивное солидное новообразование размерами ~50 × 54 × 75 мм в левой крыло-носовой, подвисочной, крыловидной ямках с распространением в задние клетки решетчатого лабиринта слева, левый верхний носовой ход, левую среднюю черепную ямку, также обнаружены множественные увеличенные ЛУ шеи с обеих сторон всех групп до 26 × 16 мм, в том числе и околоушных железах (рис. 3).

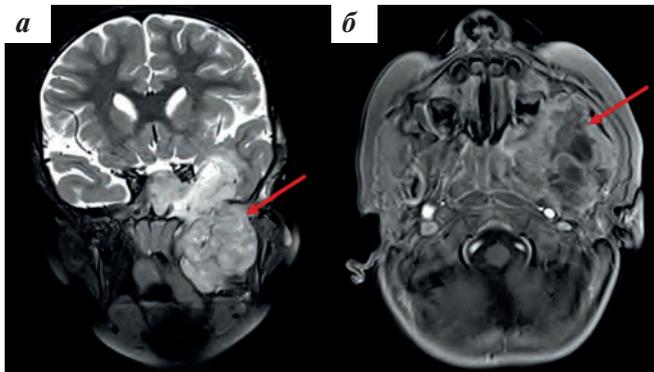


Рис. 3. Собственные результаты МРТ пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром: а – в режиме T2 во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата; б – в режиме T1 в аксиальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани после введения контрастного препарата

Fig. 3. Own results of magnetic resonance imaging of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome: a – in T2 mode in frontal projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of a contrast agent; б – in T1 mode in axial projection with suppression of the signal from adipose tissue after administration of a contrast agent

На обзорных сцинтиграммах от 30.12.2019 (рис. 4) определяется неравномерное, диффузно-повышенное накопление радиофармпрепарата (РФП) в области костей лицевого скелета, на этом фоне визуализируются очаговоподобные изменения в проекции костей, формирующих левую орбиту, прежде всего в верхней челюсти слева.

По результатам КТ органов грудной клетки (ОГК) от 30.12.2019 определяются множественные очаги в обоих легких размерами от 0,3 до 0,8 см (рис. 5). Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости метастатического поражения не выявили.

В целях морфологической верификации 31.12.2019 выполнено оперативное вмешательство в объеме биопсии опухоли. При гистологическом исследовании опухоль была классифицирована как эмбриональная РМС, что в дальнейшем было подтверждено в ходе ИГХ-исследования: клетки опухоли диффузно экспрессировали десмин и миогенин, индекс Ki-67 клеток опухоли составил 30 % (рис. 6).

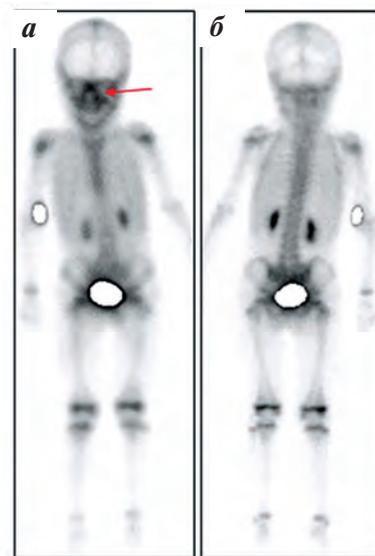


Рис. 4. Собственные результаты остеосцинтиграфии пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На планарных сцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях определяется неравномерное, диффузно-повышенное накопление РФП в области костей основания черепа слева

Fig. 4. Own results of bone scintigraphy of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. On planar scintigrams in the anterior (a) and posterior (б) projections, uneven, diffusely increased accumulation of the radiopharmaceutical in the region of the bones of the skull base on the left is determined



Рис. 5. Собственные результаты КТ пациента К., 3 года, с диагнозом: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром

Fig. 5. Own results of computed tomography of patient K., 3 years old, with a diagnosis of ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome

Выполнено молекулярно-генетическое исследование – определение MSI, материал для исследования – опухолевая ткань. Выявлен высокий уровень MSI по 2 маркерам – BAT25 и NR27, что свидетельствует о наличии структурно-функциональных нарушений системы репарации неспаренных оснований ДНК.

Проведено молекулярно-генетическое исследование ДНК из лимфоцитов периферической крови методом NGS (панель «Наследственные опухолевые синдромы»). Выявлен вариант нуклеотидной последовательности в 5-м экзоне гена PMS2 (Chr7:6038813, с.631C> T,

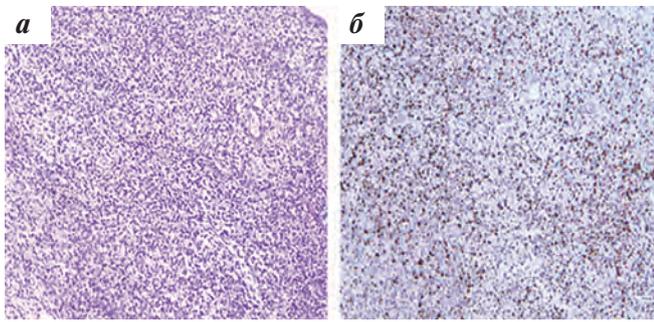


Рис. 6. Результаты морфологического исследования биопсийного материала параменингеальной опухоли: а – новообразование представлено эмбриональной РМС типичного строения (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); б – клетки опухоли диффузно экспрессируют миогенин, $\times 100$

Fig. 6. Results of a morphological study of the biopsy material of a parameningeal tumor: a – the neoplasm is represented by an embryonic rhabdomyosarcoma of a typical structure (Stained with hematoxylin and eosin, $\times 100$); б – tumor cells express myogenin diffusely, $\times 100$

rs760228510) в гомозиготном состоянии, приводящий к образованию стоп-кодона в 211-м положении (p.Arg211Ter, NM_000535.7). Наличие патогенных мутаций в гене PMS2 в гомозиготном состоянии ассоциировано с развитием одной из форм СММРД-синдрома – MMR cancer syndrome 4 (OMIM #619101). Наличие мутации подтверждено путем секвенирования по Сэнгеру (рис. 7). Исследование, проведенное матери пациента, выявило гетерозиготное носительство мутации с.631C>Т, p.Arg211Ter в гене PMS2. Другие родственники не обследованы

На основании комплексного обследования выставлен основной клинический диагноз: PMS2-ассоциированный СММРД-синдром: эмбриональная РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением, метастазы в ЛУ шеи с обеих сторон, легких. Стадия T2bN1M1. IRS IV, очень высокая группа риска.

Пациент был обсужден на расширенном консилиуме детских онкологов, по жизненным показаниям на первом этапе решено начать лекарственное лечение. В период с 31.12.2019 по 06.08.2020 ребенок получил полную программную терапию по протоколу CWS 2009 (группа с инициальным метастазированием) с достижением ремиссии. По данному протоколу проводится 9 курсов ХТ по схеме CEVAIE (I3VA (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса, дактиномицин 1,5 мг/м² в 1-й день курса) – 1, 4 и 7-й курсы; I3VE (ифосфамид 3000 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса, этопозид 150 мг/м²/сут в 1–3-й дни курса) – 3, 6 и 9-й курсы и CEV (карбоплатин 500 мг/м² в 1-й день курса, эпирубицин 150 мг/м² в 1-й день курса, винкристин 1,5 мг/м² в 1-й день курса) – 2, 5 и 8-й курсы протокола). С 09.04.2020 по 22.05.2020 проведена ЛТ на область распространения первичной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) = 50,4 Гр и метастатических измененных ЛУ шеи в СОД = 41,4 Гр, в период с 25.05.2020 по 01.06.2020 – ЛТ на легкие в СОД = 12,0 Гр.

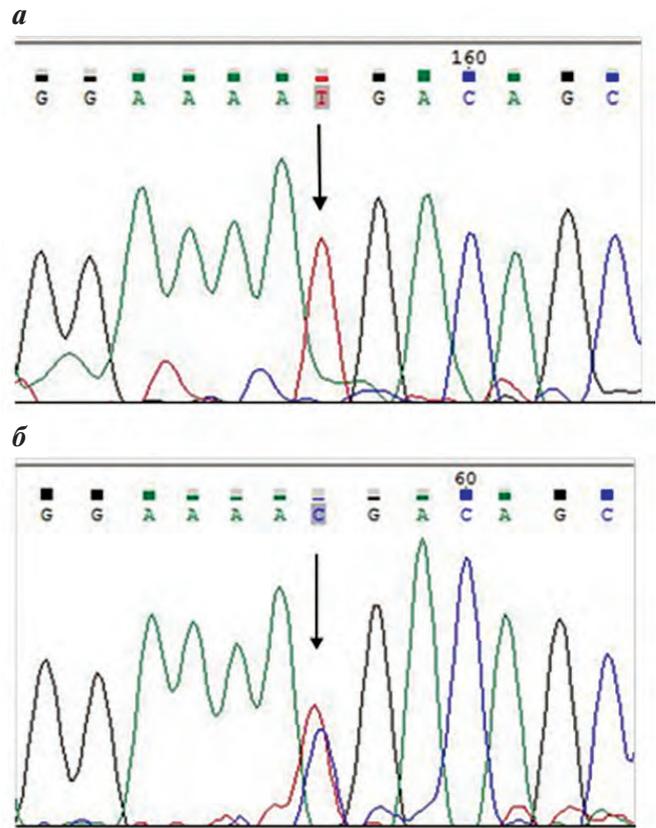


Рис. 7. Результаты секвенирования в семье, мутация отмечена стрелкой: а – пробанд (мутация с.631C>Т PMS2 в гомозиготном состоянии); б – мать пробанда (мутация в гетерозиготном состоянии)

Fig. 7. Family sequencing results, mutation marked with an arrow: а – proband (mutation c.631C>T PMS2 in the homozygous state); б – mother of the proband (mutation in the heterozygous state)

Учитывая результаты проведенного комплексного обследования, отсутствие признаков активной опухолевой ткани, а также объем проведенного лечения, пациент был оставлен под тщательное динамическое наблюдение врача-детского онколога НИИ ДОиГ.

В период с 03.09.2020 по 10.12.2020 пациент получал поддерживающую ХТ препаратами винорелбин в дозе 25 мг/м² внутривенно струйно, циклофосфан перорально в дозе 25 мг/м² ежедневно непрерывно.

С декабря 2020 г. пациента периодически стал беспокоить болевой синдром в ногах. Предположен рецидив заболевания и в условиях НИИ ДОиГ было проведено комплексное обследование. По данным МРТ всего тела с внутривенным контрастированием от 30.12.2020 в средней черепной ямке слева определяется узловое новообразование, интенсивно накапливающее контрастный препарат, размерами ~2,5 \times 1,7 см, также отмечается неравномерное интенсивное накопление контрастного препарата губчатым веществом правой боковой массы крестца (S2), на DWI (b-value = 800) – ограничение диффузии в вышеуказанной зоне (рис. 8). Для оценки распространенности патологического процесса также выполнено цитологическое исследование костного мозга и спинномозговой жидкости – метастатического поражения не выявлено.

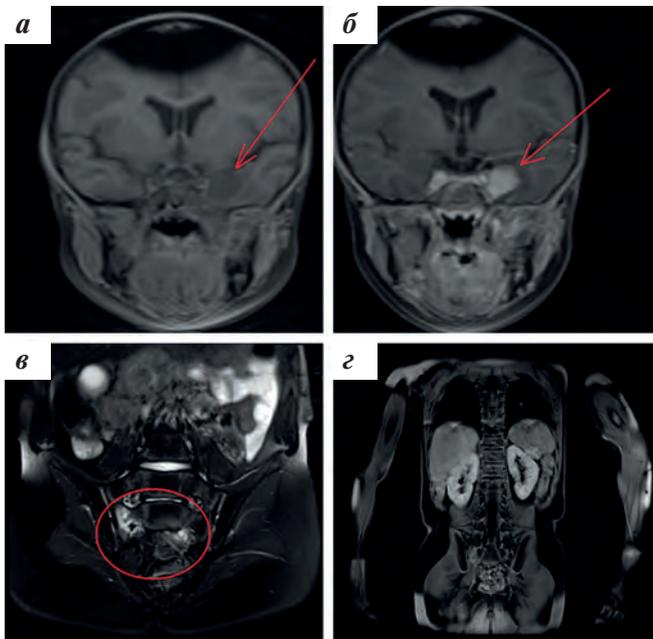


Рис. 8. Собственные результаты МРТ пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром: а – в режиме T1 FS до введения контрастного препарата; б – в режиме T1 FS во фронтальной проекции после введения контрастного препарата. Формирование интракраниального компонента остаточной опухоли в среднюю черепную ямку слева, компрессирующего левую височную долю; в – в режиме T2 FS во фронтальной проекции с подавлением сигнала от жировой ткани; г – в режиме T1 FS после введения контрастного препарата во фронтальной проекции. Отмечается появление измененного МР-сигнала от губчатого вещества правой боковой массы крестца

Fig. 8. Own results of MRI of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome: а – in T1 FS mode before the introduction of a contrast agent; б – in the T1 FS mode in the frontal projection after the injection of a contrast agent. Formation of the intracranial component of the residual tumor in the middle cranial fossa on the left, compressing the left temporal lobe; в – in the T2 FS mode in the frontal projection with signal suppression from adipose tissue; г – in the T1 FS mode after the injection of a contrast agent in the frontal projection. The appearance of an altered MR-signal from the spongy substance of the sacrum is noted

По результатам КТ ОГК – данных за рецидив нет (рис. 9).

Для уточнения распространения рецидива заболевания проведено скинтиграфическое исследование костей (рис. 10).

На консилиуме детских онкологов было решено предпринять попытку противорецидивного лечения. Ребенку проведено 4 курса системной ХТ в альтернирующем режиме препаратами цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1-й день, доксорубин в дозе 20 мг/м² в дни 2–3 и топотекан в дозе 2 мг/м² в дни 1–3 и 4 курса интратекальной ХТ препаратами метотрексат в дозе 8 мг и преднизолон в дозе 10 мг в 1-й день каждого курса.

По данным контрольной МРТ всего тела было отмечено уменьшение интенсивности МР-сигнала от губчатого вещества правой боковой массы крестца S2, но незначительное увеличение размеров основного объемного новообразования до 4,8 × 4,0 × 4,9 см (интракраниальный компонент – 2,9 × 2,2 × 2,7 см) в левых крылонебной, крыловидной и подвисочной ямках.



Рис. 9. Собственные результаты КТ ОГК пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На фоне постлучевого фиброза очаговые и инфильтративные изменения в легких не выявлены. Данных за прогрессирующие по легочной ткани нет

Fig. 9. Own results of chest CT scan of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. Against the background of post-radiation fibrosis, focal and infiltrative changes in the lungs were not detected. There are no data for lung tissue progression



Рис. 10. Собственные результаты остеосцинтиграфии пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. PMS2-ассоциированный CMMRD-синдром. На планарных остеосцинтиграммах в передней (а) и задней (б) проекциях определяется очаг повышенного накопления РФП в правой боковой массе крестца. Изменения наблюдаются впервые

Fig. 10. Own results of bone scintigraphy of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. PMS2-associated CMMRD-syndrome. On planar osteoscintigrams in the anterior (а) and posterior (б) projections, a focus of increased accumulation of radiopharmaceuticals in the right lateral mass of the sacrum is determined. Changes are defined for the first time

На этапе консолидации планировалось проведение стереотаксической ЛТ с учетом близкого расположения критических органов, на 2-м этапе – выполнение дистанционной ЛТ в классическом режиме фракционирования на область метастатического очага в костях таза.

При проведении МРТ-топометрической подготовки перед стереотаксической ЛТ (05.04.2021) отмечается выраженная отрицательная динамика в виде увеличения размеров интракраниального компонента опухоли в левой височной доле (с $2,9 \times 2,2 \times 2,7$ см до $5,6 \times 5,0 \times 5,3$ см), смещения центральных структур вправо на 0,8 см, а также изменения структуры и усиления накопления РФП опухолью в левых крылонебной и крыловидной ямках. Проведены дополнительные методы исследования – сцинтиграфия головного мозга, костей скелета с туморотропным РФП технетрилом (рис. 11).

Проведен консилиум детских онкологов. В связи с прогрессированием заболевания, нарастанием резистентности опухоли и полным использованием куративных возможностей было принято решение – дальнейшее

проведение специального противоопухолевого лечения не показано.

Прогноз у данного ребенка крайне неблагоприятный. На момент написания статьи ребенок скончался, период дожития составил 3 нед. На момент смерти возраст ребенка – 4 года.

Обсуждение

Клиническое наблюдение, описанное в нашей статье, представляет интерес ввиду редкости данного синдрома, а также подчеркивает агрессивное течение заболевания и необходимость в определении эффективной стратегии лечения пациентов.

Описанный в статье вариант нуклеотидной последовательности в 5-м экзоне гена *PMS2* (Chr7:6038813, c.631C>T, rs760228510) в гомозиготном состоянии

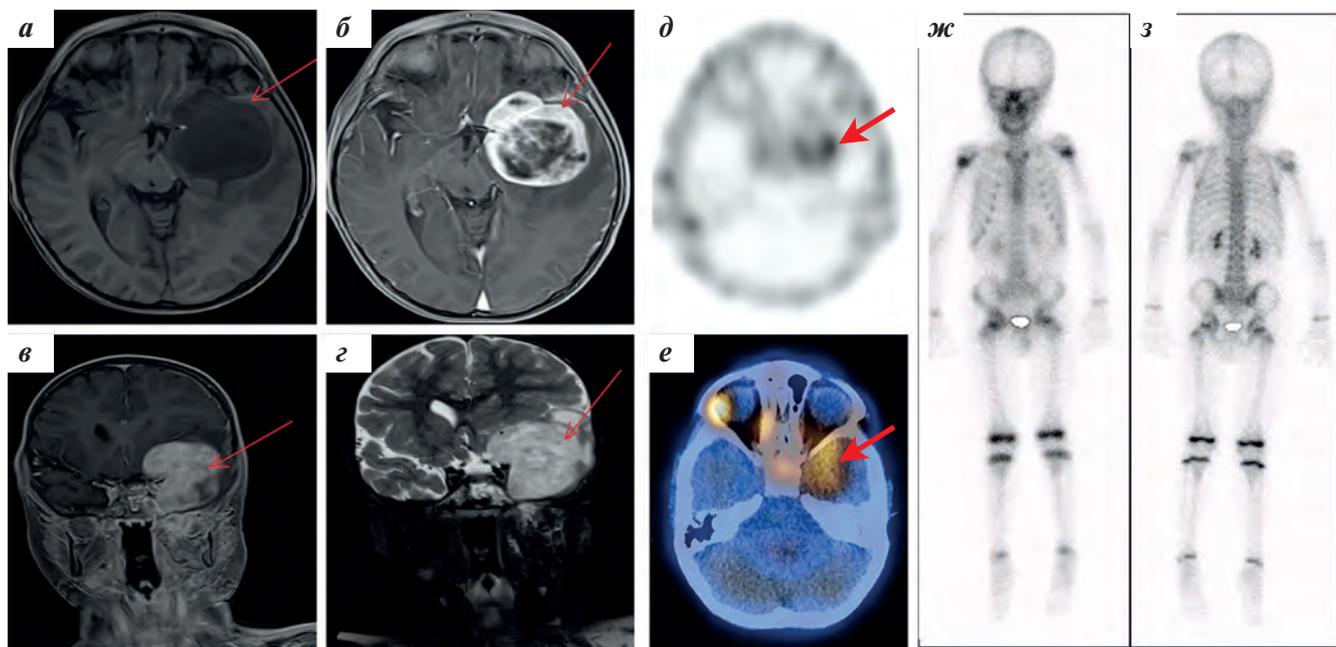


Рис. 11. Собственные результаты обследования пациента К., 4 года, с диагнозом: рецидив эмбриональной РМС параменингеальной локализации с интракраниальным распространением. *PMS2*-ассоциированный CMMRD-синдром: а – МРТ в режиме T1 FS в аксиальной проекции до введения РФП; б – МРТ в режиме T1 FS в аксиальной проекции после введения РФП; в – МРТ в режиме T1 FS во фронтальной проекции после введения РФП; г – МРТ в режиме T2 FS во фронтальной проекции. Отмечаются увеличение размеров интракраниального компонента опухоли с поражением вещества головного мозга, смещение центральных структур головного мозга (стрелки); д – аксиальная томосцинтиграмма с ^{99m}Tc -пертехнетатом, выполненная для оценки состояния оболочек головного мозга. Определяется очаговая гипераккумуляция РФП в проекции интракраниального компонента опухоли средней черепной ямки слева – локальное нарушение гематоэнцефалического барьера; е – аксиальная томосцинтиграмма с ^{99m}Tc -технетрилом – сцинтиграфия мягких тканей, выполненная для оценки распространенности патологического процесса и метаболической активности. В интракраниальном компоненте объемного образования средней черепной ямки определяется повышенное патологическое накопление туморотропного РФП – до $\text{SUV}_{\text{max}} = 4,1$. На КТ-срезах определяется литическая деструкция левых отделов тела и левого большого крыла клиновидной кости, левой ветви нижней челюсти, задней стенки левой верхнечелюстной пазухи. Накопление индикатора в этих областях носит фоновый характер; ж, з – планарные остеосцинтиграммы. Определяется неравномерное повышение накопления РФП в области костей основания черепа слева. По сравнению с предыдущим исследованием в области крестца распределение РФП нормализовалось

Fig. 11. Own results of the examination of patient K., 4 years old, with a diagnosis of recurrent ERMS of parameningeal localization with intracranial spread. *PMS2*-associated CMMRD-syndrome: а – MRI in the T1 FS mode in the axial projection before the introduction of a contrast agent; б – MRI in the T1 FS mode in the axial projection after the injection of a contrast agent; в – MRI in the T1 FS mode in the frontal projection after the injection of a contrast agent; г – MRI in T2 FS mode in frontal projection. There is an increase in the size of the intracranial component of the tumor with damage to the substance of the brain, displacement of the central structures of the brain (arrows); д – axial tomoscintigram with ^{99m}Tc -pertechnetate, performed to assess the state of the meninges. Focal hyperaccumulation of the radiopharmaceutical is determined in the projection of the intracranial component of the tumor of the middle cranial fossa on the left – a local violation of the blood-brain barrier; е – axial tomoscintigram with ^{99m}Tc -technetate – soft tissue scintigraphy, performed to assess the prevalence of the pathological process and metabolic activity. In the intracranial component of the mass formation of the middle cranial fossa, an increased pathological accumulation of tumorotropic radiopharmaceuticals is determined – up to $\text{SUV}_{\text{max}} = 4.1$. On CT sections, lytic destruction of the left parts of the body and the left large wing of the sphenoid bone, the left branch of the lower jaw, and the posterior wall of the left maxillary sinus are determined. The accumulation of the indicator in these areas is of a background nature; ж, з – are planar osteoscintigrams. An uneven increase in the accumulation of radiopharmaceuticals in the region of the bones of the base of the skull on the left is determined. Compared with the previous study in the sacrum, the distribution of the radiopharmaceutical went normalized

приводит к образованию стоп-кодона в 211-м положении (p.Arg211Ter, NM_000535.7). Частота встречаемости данной патогенной мутации — 0,00001. Наличие патогенных мутаций в гене *PMS2* в гомозиготном состоянии ассоциировано с развитием синдрома CMMRD (OMIM#). Исследование проводили путем секвенирования панели, включающий 131 ген, ассоциированный с развитием рака, методом NGS (NextSeq, Illumina).

Основные проявления CMMRD-синдрома — развитие множественных доброкачественных и злокачественных опухолей центральной нервной системы (эпендимомы, глиобластома, олигодендроглиома, нейробластома, астроцитомы, медуллобластома) и толстой кишки, лейкоза, лимфомы, РМС и рака молочной железы.

Анализируя данные литературы, мы обнаружили, что случай развития эмбриональной опухоли является не единственным. Коллеги из медицинского университета Инсбрука (Австрия) опубликовали 2 подобных случая РМС у пациентов с мутацией в гене *PMS2* [24].

Заключение

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что пусковым механизмом образования и развития ЗНО являются генетические нарушения в геноме человека. Поэтому в связи с развитием молекулярно-генетических исследований в детской онкологии появилась возможность отслеживать и выявлять ранние формы наследственных онкологических заболеваний.

Кроме того, анализ течения CMMRD-ассоциированной эмбриональной РМС предоставляет возможность для оценки течения спорадических форм заболевания. Для всестороннего изучения эмбриональных опухолей необходимо продолжить изучение патогенетических механизмов развития РМС с применением молекулярно-генетического анализа генома в целях поиска мишени для таргетной терапии данной когорты пациентов.

Использование молекулярно-генетической диагностики в детской онкологии занимает особое место, так как появилась возможность выбирать опти-

мальные схемы лечения пациентов в зависимости от молекулярного строения опухоли, применяя персонализированный подход, а также выявлять наследственную предрасположенность к онкологическим заболеваниям для их своевременного предупреждения.

На сегодняшний день медико-генетическое консультирование пациентов детского возраста с эмбриональной РМС не является рутинной практикой. Для повышения выявляемости ее наследственных форм необходимо тщательное изучение семейного анамнеза на предмет наличия случаев онкологических заболеваний у ближайших родственников, исследование уровня MSI в опухолевой ткани и при наличии показаний — исследование ДНК периферической крови на наличие герминальных мутаций в генах онкологической предрасположенности. При выявлении патогенных герминальных мутаций крайне важно проводить генетические исследования ближайшим родственникам, так как гетерозиготное носительство мутаций в генах системы MMR может приводить к развитию опухолевых заболеваний в более позднем возрасте. Такой подход позволяет формировать группы риска и, как следствие, способствует раннему выявлению ЗНО и выбору адекватной тактики лечения. Оптимальным методом молекулярной диагностики и дифференциальной диагностики синдрома CMMRD является секвенирование панелей онкоассоциированных генов с помощью NGS.

Прогноз при наличии у больного CMMRD-синдрома крайне неблагоприятный. В настоящее время отсутствуют единые протоколы лечения подобных пациентов. Нарушения в механизмах системы репарации играют важную роль в канцерогенезе, в то же время данный факт открывает перспективы для поиска и создания новых терапевтических препаратов, нацеленных на воздействие на систему репарации повреждений ДНК.

CMMRD-ассоциированная эмбриональная РМС редко встречается в клинической практике врача-детского онколога. Отсутствие специфичности симптомов и признаков приводит к поздней диагностике, что отрицательно влияет на лечение и прогноз.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Jackson S.P., Bartek J. The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*. 2009;461(7267):1071–8. doi: 10.1038/nature08467.
- Khanna K.K., Jackson S.P. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet*. 2001;27(3):247–54. doi: 10.1038/85798.
- Hsieh P. Molecular mechanisms of DNA mismatch repair. *Mutat Res*. 2001;486(2):71–87. doi: 10.1016/s0921-8777(01)00088-x.
- Pardo B., Gómez-González B., Aguilera A. DNA repair in mammalian cells: DNA double-strand break repair: how to fix a broken relationship. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(6):1039–56. doi: 10.1007/s00018-009-8740-3.
- D'Andrea A.D. DNA Repair Pathways and Human Cancer. *The Molecular Basis of Cancer: 4th Edition*, 2014. Pp. 47–66.e2. doi: 10.1016/B978-1-4557-4066-6.00004-4.
- Hause R.J., Pritchard C.C., Shendure J., Salipante S.J. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med*. 2016;22(11):1342–50. doi: 10.1038/nm.4191.
- Chang S.C., Lan Y.T., Lin P.C., Yang S.H., Lin C.H., Liang W.Y., Chen W.S., Jiang J.K., Lin J.K. Patterns of germline and somatic mutations in 16 genes associated with mismatch repair function or containing tandem repeat sequences. *Cancer Med*. 2020;9(2):476–86. doi: 10.1002/cam4.2702.
- Tamura K., Kaneda M., Futagawa M., Takeshita M., Kim S., Nakama M., Kawashita N., Tatsumi-Miyajima J. Genetic and genomic basis of the mismatch repair system involved in Lynch syndrome. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(9):999–1011. doi: 10.1007/s10147-019-01494-y.
- Boland P.M., Yurgelun M.B., Boland C.R. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(3):217–31. doi: 10.3322/caac.21448.
- Adam R., Spier I., Zhao B., Kloth M., Marquez J., Hinrichsen I., Kirfel J., Tafazzoli A., Horpaopan S., Uhlhaas S., Stienen D., Friedrichs N., Altmüller J., Laner A., Holzapfel S., Peters S., Kayser K., Thiele H., Holinski-Feder E., Marra G., Kristiansen G., Nöthen M.M., Büttner R., Möslin G., Betz R.C., Brieger A., Lifton R.P., Aretz S. Exome Sequencing Identifies Biallelic MSH3 Germline Mutations as a Recessive Subtype of Colorectal Adenomatous Polyposis. *Am J Hum Genet*. 2016;99(2):337–51. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.06.015.
- Lynch H.T., Lynch P.M., Pester J., Fusaro R.M. The cancer family syndrome. Rare cutaneous phenotypic linkage of Torre's syndrome. *Arch Intern Med*. 1981;141(5):607–11. PMID: 7224741.
- Barana D., van der Klift H., Wijnen J., Longa E.D., Radice P., Cetto G.L., Fodde R., Oliani C. Spectrum of genetic alterations in Muir–Torre syndrome is the same as in HNPCC. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(3):318–9. doi: 10.1002/ajmg.a.20523.
- Bakry D., Aronson M., Durno C., Rimawi H., Farah R., Alharbi Q.K., Alharbi M., Shamvil A., Ben-Shachar S., Mistry M., Constantini S., Dvir R., Qaddoumi I., Gallinger S., Lerner-Ellis J., Pollett A., Stephens D., Kelies S., Chao E., Malkin D., Bouffet E., Hawkins C., Tabori U. Genetic and clinical determinants of constitutional mismatch repair deficiency syndrome: report from the constitutional mismatch repair deficiency consortium. *Eur J Cancer*. 2014;50(5):987–96. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.005.
- Suerink M., Wimmer K., Brugieres L., Colas C., Gallon R., Ripperger T., Benusiglio P.R., Bleiker E.M.A., Ghorbanoghli Z., Goldberg Y., Hardwick J.C.H., Kloor M., le Mentec M., Muleris M., Pineda M., Ruiz-Ponte C., Vasen H.F.A. Report of the fifth meeting of the European Consortium “Care for CMMRD” (C4CMMRD), Leiden, The Netherlands, July 6th 2019. *Fam Cancer*. 2021;20(1):67–73. doi: 10.1007/s10689-020-00194-1.
- Tabori U., Hansford J.R., Achatz M.I., Kratz C.P., Plon S.E., Frebourg T., Brugières L. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e32–e37. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0574.
- Martin-Giacalone B.A., Weinstein P.A., Plon S.E., Lupo P.J. Pediatric Rhabdomyosarcoma: Epidemiology and Genetic Susceptibility. *J Clin Med*. 2021;10(9):2028. doi: 10.3390/jcm10092028.
- Silva F.C., Valentin M.D., Ferreira F.O., Carraro D.M., Rossi B.M. Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J*. 2009;127(1):46–51. doi: 10.1590/s1516-31802009000100010.
- Wimmer K., Kratz C.P., Vasen H.F., Caron O., Colas C., Entz-Werle N., Gerdes A.M., Goldberg Y., Ilencikova D., Muleris M., Duval A., Lavoine N., Ruiz-Ponte C., Slavc I., Burkhardt B., Brugieres L.; EU-Consortium Cafe for CMMRD (C4CMMRD). Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium “cafe for CMMRD” (C4CMMRD). *J Med Genet*. 2014;51(6):355–65. doi: 10.1136/jmedgenet-2014-102284.
- Bailly C. Topoisomerase I poisons and suppressors as anticancer drugs. *Curr Med Chem*. 2000;7(1):39–58. doi: 10.2174/0929867003375489.
- Nitiss J.L. Targeting DNA topoisomerase II in cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(5):338–50. doi: 10.1038/nrc2607.
- Aronson M., Colas C., Shuen A., Hampel H., Foulkes W.D., Baris Feldman H., Goldberg Y., Muleris M., Wolfe Schneider K., McGee R.B., Jaspersion K., Rangaswami A., Brugieres L., Tabori U. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency (CMMRD): recommendations from the international consensus working group. *J Med Genet*. 2022;59(4):318–27. doi: 10.1136/jmedgenet-2020-107627.
- Cronin M., Ross J.S. Comprehensive next-generation cancer genome sequencing in the era of targeted therapy and personalized oncology. *Biomark Med*. 2011;5(3):293–305. doi: 10.2217/bmm.11.37.
- Rizzo J.M., Buck M.J. Key principles and clinical applications of “next-generation” DNA sequencing. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5(7):887–900. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0432.
- Kratz C.P., Holter S., Etzler J., Lauten M., Pollett A., Niemeyer C.M., Gallinger S., Wimmer K. Rhabdomyosarcoma in patients with constitutional mismatch-repair-deficiency syndrome. *J Med Genet*. 2009;46(6):418–20. doi: 10.1136/jmg.2008.064212.

Статья поступила в редакцию: 13.06.2023. Принята в печать: 22.09.2023.

Article was received by the editorial staff: 13.06.2023. Accepted for publication: 22.09.2023.

Научно-образовательный семинар «Дальние регионы»

Состоялись научно-образовательные семинары в области гематологии, онкологии и иммунологии у детей и молодых взрослых по программе «Дальние регионы» для специалистов, работающих в Брянской области (13–14.06.2023), Краснодарском крае (26.09.2023), Ростовской области (28.09.2023). Мероприятия прошли в различных форматах — очно и онлайн. В его рамках ведущие специалисты НИИ

ДОиГ им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, НИИ ДОиГ им. Р.М. Горбачевой и других учреждений выступили с научными докладами. Состоялось обсуждение возможностей развития службы детской онкологии и гематологии в субъектах Российской Федерации и создания окружных центров.

Школа по терапии рефрактерных и рецидивных солидных опухолей у детей

30 июня 2023 г. состоялась Школа по терапии рефрактерных и рецидивных солидных опухолей у детей.

Мероприятие прошло на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в гибридном формате. Его слушателями стали 155 врачей из России, Армении, Казахстана, Таджикистана. Очно присутствовали 62 специалиста. Докла-

ды о современных тенденциях в области терапии рефрактерных и рецидивных солидных опухолей у детей были представлены ведущими специалистами России. Обсуждены критерии направления пациентов с рефрактерными и рецидивными солидными опухолями на молекулярно-генетическое тестирование.

Школа-семинар «Инновации в неонатальной онкологии: 1 год первому отделению неонатальной онкологии в России»

1 сентября 2023 г. состоялась Школа-семинар «Инновации в неонатальной онкологии: 1 год первому отделению неонатальной онкологии в России» в гибридном формате. Ее слушателями стали

182 врача. Очно присутствовали 74 специалиста. Доклады были представлены ведущими специалистами России в этой области.

III Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек

19 сентября 2023 г. состоялась III Школа по диагностике и лечению детей с опухолями почек в гибридном формате. Ее слушателями стали 142 врача. Очно присутствовали 49 специалистов. Участники

обсудили терапию рецидивов опухолей почек у детей, синдромы предрасположенности и разобрали самые сложные и интересные клинические случаи.

IV международный форум «Инновационная онкология»

6–9 сентября 2023 г. состоялся IV международный форум «Инновационная онкология» в гибридном формате. В рамках сессии по детской онкологии

и гематологии прошли выступления ведущих специалистов под руководством академика РАН В.Г. Полякова и профессора С.Р. Варфоломеевой.

XVI международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»

15–17 сентября 2023 г. состоялся XVI международный симпозиум «Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Генная и клеточная терапия»,

который проходил в гибридном формате. На мероприятии выступили ведущие специалисты федеральных и региональных центров.

VI Международный форум онкологии и радиотерапии РАДИ ЖИЗНИ – FOR LIFE

11–15 сентября 2023 г. состоялся VI Международный форум онкологии и радиотерапии РАДИ ЖИЗНИ – FOR LIFE, который проходил в гибридном формате. В рамках сессии по детской онколо-

гии и гематологии были представлены выступления ведущих специалистов ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

XXII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием

20–22 сентября 2023 г. состоялся XXII Российский конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием в гибридном формате. В рамках сессии по детской

онкологии и гематологии прошли выступления ведущих специалистов под руководством профессора С.Р. Варфоломеевой.

XVIII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины

3–4 октября 2023 г. состоялся XVIII ежегодный Всероссийский конгресс специалистов перинатальной медицины в гибридном формате. В рамках сессии «Диагностика и лечение онкогематологических забо-

леваний у новорожденных и детей первых 3 лет жизни» прошли выступления ведущих специалистов под руководством профессора С.Р. Варфоломеевой.

Евразийская Школа детского онколога и гематолога

Под эгидой РОДОГ продолжает свою работу Евразийская Школа детского онколога и гематолога. Цель Школы – объединение специалистов из Евразии в области детской онкологии-гематологии и обсуждение сложных клинических случаев. Заседания проходят каждую среду в режиме онлайн на платформе РОДОГ. Важно отметить, что разбирается большое количество случаев из стран Евразии и увеличилось

число слушателей Школы, каждое заседание онлайн подключаются от 35 до 78 человек.

Если Вы хотите представить или обсудить клинический случай, присылайте свою заявку на электронную почту РОДОГ: rodog2020@yandex.ru.

Видеозаписи Школы доступны на сайте РОДОГ (<https://rodog.ru/>).

Памяти Ирины Дмитриевны Бородиной

16 октября 2023 г. на 59-м году жизни после продолжительной болезни скончалась талантливый детский онколог, заведующая отделом медицинской реабилитации детей с опухолями головного и спинного мозга ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, кандидат медицинских наук Ирина Дмитриевна Бородина.

Ирина Дмитриевна родилась в Москве 08 июня 1965 г. В 1995 г. она окончила педиатрический факультет Российского государственного медицинского университета. Вся научная и трудовая деятельность Ирины Дмитриевны была неразрывно связана с НИИ детской гематологии (ныне – ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России). В этом учреждении в 1997 г. она окончила ординатуру по специальности «педиатрия», в 2002 г. – аспирантуру с защитой диссертации «Принципы реабилитации детей в ремиссии острого лимфобластного лейкоза».

С 1997 г. являлась научным сотрудником отделения химиотерапии и реабилитации в НИИ детской гематологии, до 2008 г. заведовала отделением реабилитации, затем отделением химиотерапии опухолей головного мозга, была главным научным сотрудником отделения нейроонкологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России и руководителем отдела медицинской реабилитации пациентов с опухолями головного и спинного мозга ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, а также являлась доцентом



кафедры паллиативной педиатрии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Ирина Дмитриевна была всегда очень энергичным и преданным делу человеком, демонстрировала высокий профессионализм и самоотверженность. Явилась одним из организаторов нового направления детской нейроонкологии и реабилитации детей с опухолями ЦНС. Что бы она ни делала, она полностью отдавала этому себя, свое время, свою энергию. Это проявлялось как в работе с пациентами, так и в научной деятельности. Все не раз были свидетелями ее

организаторских способностей, когда было необходимо проводить новые научные исследования и создавать клинические протоколы лечения и реабилитации детей с опухолями ЦНС.

Ирина Дмитриевна – умный, сильный и очень энергичный человек, заражавший всех своей энергией и научными идеями. Рядом с ней было как-то неловко унывать и печалиться. Ученый и настоящий профессионал своего дела, посвятивший всю себя детской нейроонкологии!

Она навсегда останется в нашей памяти примером настоящего служения людям, надежным товарищем и мудрым советчиком, человеком с широким кругозором. Нам всем будет ее не хватать...

Вечная память!

Приносим глубокие соболезнования родным и близким Ирины Дмитриевны. Скорбим вместе с вами.

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;

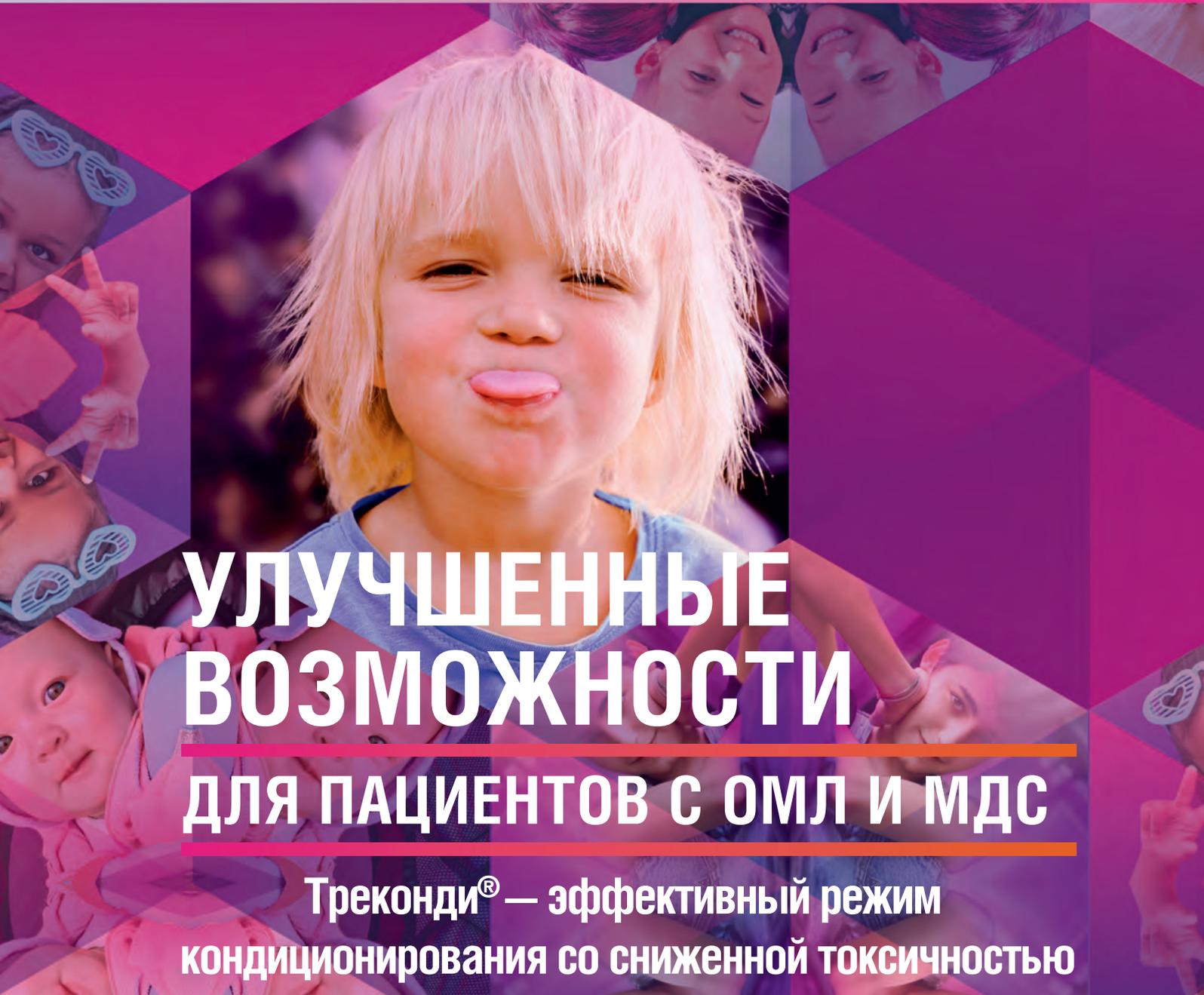
• авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения ее редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (см. The Effect of Open Access).

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.

medac

ТРЕКОНДИ® (ТРЕОСУЛЬФАН)



**УЛУЧШЕННЫЕ
ВОЗМОЖНОСТИ**

ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ОМЛ И МДС

**Треконди® — эффективный режим
кондиционирования со сниженной токсичностью**

ООО «Тируфарм» — эксклюзивный представитель компании medac GmbH (Германия) в России

TIRU PHARM

121087, г. Москва, ул. Баркляя, д. 6, стр. 5, офис 417
Тел./факс: +7 (495) 269-68-94
www.tirupharm.ru



phs Фармстандарт

<http://pharmstd.ru>



**ГЛЯДЯ В БУДУЩЕЕ,
СОЗДАЕМ НАСТОЯЩЕЕ**